

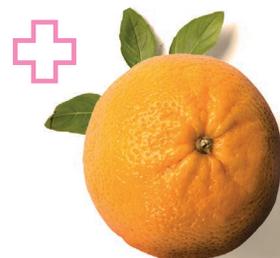


# ЕДИНСТВЕННЫЙ

в РФ спазмолитик для приема внутрь\*

## в жидкой форме\*\* для детей

## с 3-х лет



- Действует на всем протяжении ЖКТ, включая желчевыводящие пути<sup>1</sup>
- Устраняет комплекс симптомов ФЗ ЖКТ<sup>2</sup>

## ТРОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ<sup>1</sup>

1

### Спазмолитическое

Снимает спазмы гладкой мускулатуры ЖКТ



2

### Прокинетическое

Восстанавливает естественный ритм моторики ЖКТ

3

### Обезболивающее

За счет нормализации висцеральной чувствительности



ТРИМЕБУТИН ВКЛЮЧЕН:



#### КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ СОЮЗА ПЕДИАТРОВ РОССИИ

- Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей
- Желчнокаменная болезнь у детей



#### РЕКОМЕНДАЦИИ ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ, ГЕПАТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ

- Функциональные расстройства органов пищеварения у детей

\* Спазмолитическое средство по данным <https://www.vidal.ru/> дата обращения - октябрь 2021 г. \*\* Перед применением внутрь порошок разводится водой для получения жидкой формы - суспензии.

1. ИМП Тримедат®/ЛП-006704.

2. Трухан Д. И., Гришечкина И. А., Быховцев Н. А. Тримебутин в лечении синдрома раздраженного кишечника и других функциональных гастроинтестинальных расстройств // Медицинский совет. - 2016. - № 19.

3. Яковенко Э. П. и др. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди // Журнал «Лечащий Врач» №02/2014. - 2018. - № 2-2014. - С. 56. СРК - синдром раздраженного кишечника; ФЗ - функциональные заболевания; ЖКТ-желудочно-кишечный тракт

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

18+

# РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 66

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

6.2021

## 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 «Русская ассоциация педиатрических центров»

ISSN 1027-4065 (print)

ISSN 2500-2228 (online)

«Российский вестник перинатологии и педиатрии» — научно-практический журнал, выходит 6 раз в год. Прежнее название «Вопросы охраны материнства и детства».

Основан в 1956 г.

Освещение современных направлений диагностики и лечения заболеваний детского возраста в различных областях медицины

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна

Перерегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-56436 от 11 декабря 2013 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Тел.: (495) 483-95-49

Факс: (495) 483-33-35

E-mail: redaksiya@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 № 1208

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

Геше 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

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

Османов И.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

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

Паунова С.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Рыков М.Ю. д.м.н., г. 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 Л.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

Шербаков П.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Шербакова 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

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

Габулов 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

Малявская 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

Переновска 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

Ченурная 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 ОКХРАНЫ МАТЕРИНСТВА I ДЕТСТВА /  
PROBLEMS OF MATERNITY AND CHILD CARE)

6.2021

### 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. Sei, 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  
Gorbunov 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'sky B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia  
Kucherov Yu.I., 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  
Dobrovanov O.E. MD, PhD, Bratislava, Slovakia  
Zhakov Ya.I., MD, PhD, Prof., Surgut, Russia  
Zabolotskikh T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk, Russia  
Kozlov V.K., MD, PhD, Prof., Khabarovsk, Russia  
Kozlova L.V., MD, PhD, Prof., Smolensk, Russia  
Letifov G.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia  
Makarova T.P., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

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  
Chepurmayaya M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia  
Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden  
Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland  
Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

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

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

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

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

**EDITORIAL POSTAL ADDRESS:**  
2, Taldomskaya Street, Moscow 125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

<http://ped-perinatology.ru>

«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 № 1208

Typography: LLC «Tipografiya Soffit»

115516, Moscow,

Kavkazskij bulvar, 57

## ПЕРЕДОВАЯ

Флоринская Е.Б., Кешишян Е.С.  
Вакцинация недоношенных детей

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Марковская А.И., Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н.,  
Мизерницкий Ю.Л.  
Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста

Барышникова И.Ю., Шмальц А.А.  
Диагностика легочной гипертензии, ассоциированной  
с врожденными пороками сердца.  
Часть 2. Эхокардиография

Морозов С.Л., Воеводина Н.В., Длин В.В.  
Вторичная стероидная резистентность идиопатического  
нефротического синдрома у детей: состояние проблемы

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Соколовская Т.А., Армасhevская О.В., Сачек О.И.  
Основные тенденции заболеваемости детей первого  
года жизни в Российской Федерации

Гудинова Ж.В., Скоблина Н.А., Жернакова Г.Н.,  
Антонов О.В., Павлинова Е.Б., Васьковская Ю.С.,  
Завьялова А.В., Власенко Н.Ю., Комарова А.А.  
Оценка физического развития детей первого года жизни  
с использованием информационных технологий

Иваненкова Ю.А., Харламова Н.В., Кузьменко Г.Н.,  
Назаров С.Б., Матвеева Е.А., Чаша Т.В.  
Прогнозирование ранней анемии недоношенных у новорожденных,  
родившихся с массой тела менее 1500 г

Фазылова А.Ш., Ахмедова Д.И., Камилова А.Т.,  
Хасанова С.С.  
Прогностические критерии развития некротизирующего  
энтероколита у глубоконедоношенных новорожденных

Горчханова З.К., Николаева Е.А., Боченков С.В.,  
Белусова Е.Д.  
Анализ клинических проявлений синдрома Ангельмана  
у детей

Камилова А.Т., Ахмедова Д.И., Умарназарова З.Е.,  
Абдуллаева Д.А., Геллер С.И.  
Концентрация фекального  $\beta$ -дефензина-2 у детей с муковисцидозом:  
как реагирует врожденный иммунный ответ кишечника?

Ныrkova П.А., Савенкова Н.Д.  
Особенности развития гормонозависимости при гормоночувствительном  
в дебюте нефротическом синдроме у детей

Аджаблаева Д.Н., Ходжаева С.А.  
Качество жизни детей с латентной туберкулезной инфекцией

Пименова Е.С., Королев Г.А., Загребина А.А.,  
Романова О.Е., Морозов Д.А.  
Новые данные о влиянии ботулинического токсина А на гладкие  
мышцы толстой кишки в эксперименте

## EDITORIAL

6 Florinskaya E.B., Keshishyan E.S.  
Immunization of preterm infants

## LITERATURE REVIEW

17 Markovskaya A.I., Potapova N.L., Gaymolenko I.N.,  
Mizernitskiy Yu.L.  
Bronchial obstruction in pre-school children

23 Baryshnikova I.Yu., Shmalts A.A.  
Diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital  
heart disease.  
Part 2. Echocardiography

33 Morozov S.L., Voevodina N.V., Dlin V.V.  
Secondary steroid resistance of idiopathic nephrotic syndrome  
in children: state of the problem

## ORIGINAL ARTICLES

39 Sokolovskaya T.A., Armashevskaya O.V., Sacek O.I.  
The main trends in the morbidity of children in the first year  
of life in the Russian Federation

46 Gudinova Zh.V., Skoblina N.A., Zhernakova G.N.,  
Antonov O.V., Pavlinova E.B., Vaskovskaya Yu.S.,  
Zavyalova A.V., Vlasenko N.Yu., Komarova A.A.  
Assessing physical development of children of the first year  
of life using information technologies

52 Ivanenkova Yu.A., Kharlamova N.V., Kuzmenko G.N.,  
Nazarov S.B., Matveeva E.A., Chasha T.V.  
Predicting early anemia of premature infants with body  
weight less than 1500 g

58 Fazylova A.Sh., Akhmedova D.I., Kamilova A.T.,  
Khasanova S.S.  
Prognostic criteria for the development of necrotizing enterocolitis  
in deeply premature newborns

63 Gorchkhanova Z.K., Nikolaeva E.A., Bochenkov S.V.,  
Belousova E.D.  
Clinical manifestations of Angelman syndrome in children

71 Kamilova A.T., Akhmedova D.I., Umarnazarova Z.E.,  
Abdullaeva D.A., Geller S.I.  
Concentration of fecal  $\beta$ -defensin-2 in children with cystic  
fibrosis: how the inneral intestinal immune response?

77 Nyrkova P.A., Savenkova N.D.  
Development of hormone dependence in children with hormone-sensitive  
nephrotic syndrome at the onset of the disease

83 Adzhablaeva D.N., Khodzhaeva S.A.  
Quality of life in children with latent tuberculosis infection

88 Pimenova E.S., Korolev G.A., Zagrebina A.A.,  
Romanov O.E., Morozov D.A.  
New data on the effect of A-type botulinum toxin on the colon  
smooth muscles in the experiment

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Балакирева Е.А., Савкина Т.В., Синецкая Д.В.*  
Ключевая роль анамнеза в дифференциальной диагностике геморрагического синдрома у новорожденного ребенка
- Губкина М.Ф., Стерликова С.С., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю., Хохлова Ю.Ю.*  
Трудности диагностики хронической гранулематозной болезни у ребенка 10 лет
- Ермолаева Ю.А., Самойлова Ю.Г., Кудлай Д.А., Олейник О.А.*  
Осложненное течение COVID-19 у ребенка с синдромом Блоха–Сульцбергера

## ОБМЕН ОПЫТОМ

- Колтунцева И.В., Сахно Л.В., Баирова С.В., Мишкина Т.В., Ревна М.О.*  
Трудности наблюдения недоношенных в учреждениях амбулаторного звена (третьего этапа выхаживания)
- Гончар Н.В., Федорова М.С., Алехина Г.Г., Суворов А.Н.*  
Опыт использования пробиотического штамма энтерококка в длительной нутриционной поддержке детей, родившихся недоношенными
- Нижевич А.А., Гимазетдинова Р.Ш., Туйгунов М.М., Якупова Г.М.*  
Билиарная дискинезия у детей с синдромом раздраженного кишечника: overlap-синдром.  
Поиски современного подхода к терапии абдоминального болевого синдрома
- Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю., Пивнева Н.Д., Кесья О.*  
Сравнение эффективности различных деконгестантов в лечении острого инфекционного ринита

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Байко С.В., Стрельченя Е.С., Реут С.У.*  
Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный со *Streptococcus pneumoniae*
- Пыр'ева Е.А., Сафронова А.И., Георгиева О.В.*  
Готовые блюда для детского питания
- Авторский алфавитный указатель статей, опубликованных в 2021 г.

## CLINICAL CASES

- 94 *Balakireva E.A., Savkina T.V., Sinetskaya D.V.*  
Key role of anamnesis in differential diagnosis of the hemorrhagic syndrome in a newborn child
- 97 *Gubkina M.F., Sterlikova S.S., Yukhimenko N.V., Petrakova I.Yu., Khokhlova Yu.Yu.*  
Difficulties in diagnosis of chronic granulomatous disease in a 10-year-old child
- 103 *Ermolaeva Yu.A., Samoilova Yu.G., Kudlay D.A., Oleynik O.A.*  
Complicated course of COVID-19 in a child with Bloch–Sulzberger syndrome

## EXPERIENCE EXCHANGE

- 108 *Koltuntseva I.V., Sakhno L.V., Bairova S.V., Mishkina T.V., Revnova M.O.*  
Difficulties in monitoring of premature infants in outpatient facilities (third stage of nursing)
- 115 *Gonchar N.V., Fedorova M.S., Alekhina G.G., Suvorov A.N.*  
Experience of using a probiotic strain of Enterococcus in long-term nutritional support for premature children
- 121 *Nizhevitch A.A., Gimazetdinova R.Sh., Tuygunov M.M., Yakupova G.M.*  
Biliary dyskinesia in children with irritable bowel syndrome: overlap syndrome.  
The search for a modern approach to the treatment of abdominal pain syndrome
- 129 *Bogomilskiy M.R., Radtsig E.Yu., Pivneva N.D., Kesya O.*  
Comparing effectiveness of various decongestants in the treatment of acute infectious rhinitis

## FOR THE PRACTITIONER

- 134 *Baiko S.V., Strelchenia E.S., Reut S.U.*  
Hemolytic uremic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae*
- 142 *Pyr'yeva E.A., Safronova A.I., Georgieva O.V.*  
Ready made meals for baby nutrition
- 147 Alphabetical author Index Of Papers Published in 2021

# С новым 2022 годом!

## Вакцинация недоношенных детей

Е.Б. Флоринская<sup>1</sup>, Е.С. Кешишян<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>АО «Ильинская больница», Московская область, Россия;

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

## Immunization of preterm infants

E.B. Florinskaya<sup>1</sup>, E.S. Keshishyan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ilyinskaya Hospital, Moscow region, Russia;

<sup>2</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В обзоре анализируются особенности вакцинации недоношенных детей. Данная тема крайне актуальна в Российской Федерации в связи с большим количеством медицинских отводов. На основании современных научных данных выявлены сложности иммунизации недоношенных, приводящие к необоснованной задержке вакцинации, оценены безопасность и эффективность вакцинации недоношенных. Доказано, что организм недоношенного ребенка способен выработать достаточный иммунный ответ на вакцинные антигены, в связи с чем таких детей необходимо безотлагательно вакцинировать для предотвращения тяжелого течения инфекционных процессов, свойственного детям, рожденным раньше срока. Для уменьшения разногласий, затрудняющих своевременную иммунизацию, нужны федеральные клинические рекомендации по вакцинации недоношенных с подробными разъяснениями; для некоторых вакцин необходимы особые схемы введения, учитывающие сниженную иммуногенность в данной группе.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, иммунизация, график вакцинации, безопасность, эффективность.

**Для цитирования:** Флоринская Е.Б., Кешишян Е.С. Вакцинация недоношенных детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 6–16. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-6-16

The article analyzes the recommended immunization schedule for premature babies. Due to the large number of routine medical disruptions this topic is extremely relevant in the Russian Federation today. Based on the modern scientific data the authors identified the difficulties of immunization of premature babies leading to an unreasonable delay in vaccination, also they assessed the safety and efficacy of vaccination of premature babies. They proved that the body of a premature baby develops a sufficient immune response to vaccine antigens, and therefore these children must be vaccinated without delay to prevent the severe course of infectious processes inherent in premature children. To reduce the controversy impeding timely immunization, there is a need for federal clinical guidelines for vaccination of premature babies with detailed explanations; some vaccines require special administration regimens, taking into account the reduced immunogenicity in this group.

**Key words:** premature babies, immunization, vaccination schedule, safety, efficacy.

**For citation:** Florinskaya E.B., Keshishyan E.S. Immunization of preterm infants. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(6): 6–16 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-6-16

Иммунопрофилактика — одна из наиболее значимых стратегий, позволивших добиться увеличения средней продолжительности жизни человека и снижения детской смертности; благодаря ей множество тяжелых инфекций взято под контроль или ликвидировано. Недоношенные дети — это особая группа детей, которые, в силу особенностей своего иммунного ответа, высоко восприимчивы к ряду инфекций, а также склонны к более тяжелому течению инфекционных процессов.

© Флоринская Е.Б., Кешишян Е.С., 2021

Адрес для корреспонденции: Флоринская Евгения Борисовна — врач педиатр-неонатолог Ильинской больницы, ORCID: 0000-0002-4256-3237 e-mail: jeniafl@yandex.ru

143421 Московская область, г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. Центра коррекции развития детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, главный педиатр Ильинской больницы, ORCID: 0000-0001-6268-7782

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Вакциноуправляемые инфекции у недоношенных детей могут иметь более тяжелое течение и приводить к летальному исходу чаще, чем у здоровых доношенных детей. Так, на фоне пневмотропных инфекций у недоношенных детей развивается разной степени тяжести обструкция дыхательных путей. У недоношенных по сравнению с доношенными детьми повышен риск инвазивных форм пневмококковой инфекции с развитием пневмонии/сепсиса/менингита [1]. При этом в возрасте до 2 лет пневмококковая пневмония чаще других имеет тяжелое течение с развитием осложнений, эмпиемы плевры. Распространенность бактериемии, обусловленной именно *Streptococcus pneumoniae*, составляет 8–22% у детей раннего возраста [2]. Частота развития пневмококкового сепсиса у детей до 5 лет в среднем составляет 9 тыс. случаев в год; смертность достигает 20–50%, смертности от пневмококкового неонатального сепсиса — около 50% [2, 3]. Недоношенные дети относятся к группе риска тяжелого течения респираторно-синцитиаль-

ной вирусной инфекции с повышенной частотой госпитализаций, развитием дыхательной недостаточности, необходимостью искусственной вентиляции легких; тяжелых форм коклюша (среди детей, болеющих коклюшем в первые месяцы жизни, риск смерти для недоношенных составляет 1,86); инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип В (относительный риск смерти в первые месяцы жизни у недоношенных составляет 1,5, возможно развитие менингита, сепсиса, пневмонии) [1, 4]. Повышена частота госпитализаций и осложненного течения при ротавирусной инфекции у недоношенных и маловесных детей по сравнению с доношенными детьми [5, 6]. В связи с улучшением технологий выхаживания детей, рожденных раньше срока и маловесных, увеличением их выживаемости для дальнейшей защиты недоношенных детей крайне актуальной становится тема их иммунопрофилактики.

### Развитие подходов к иммунизации недоношенных детей

С постепенным развитием неонатологии у педиатров-неонатологов неизменно вставал вопрос о проведении прививок недоношенным детям. Надо ли? Сможет ли их иммунная система выработать достаточный иммунный ответ? Если сможет, то какой силы будет этот иммунный ответ, нужно ли в этой связи корректировать сроки введения и схемы вакцинации или нет? Когда начинать вакцинацию, в каком возрасте? Каковы риски поствакцинальных реакций и осложнений, насколько необходимо рисковать, превышает ли польза риск для данной когорты? На протяжении долгого времени в России отсутствовали четкие официальные документы на тему иммунопрофилактики недоношенных детей. С одной стороны, в приказах Министерства здравоохранения Российской Федерации недоношенность не являлась прямым противопоказанием и, более того, даже указывалась в качестве ложного противопоказания к вакцинации:

– в приложении 4 к приказу Минздрава РФ от 18 декабря 1997 г. №375: в перечне медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок недоношенность указана в качестве противопоказания лишь для БЦЖ (масса тела менее 2000 г), недоношенность также фигурирует в данных указаниях в числе «ложных противопоказаний к вакцинации – указание в анамнезе на недоношенность/сепсис/болезнь гиалиновых мембран». Однако нет отдельного развернутого пояснения по срокам/особенностям вакцинации недоношенных [7];

– в Методических указаниях от 2002 г. о медицинских противопоказаниях к проведению профилактических прививок: недоношенность служит противопоказанием лишь для БЦЖ (масса тела менее 2000 г), при этом появляется упоминание в тексте о гепатите В (детям, родившимся с массой тела

ниже 1500 г у матерей – носителей HbsAg, наряду с вакциной против гепатита В, рекомендуется одновременно в первые 12 ч жизни вводить специфический иммуноглобулин человека против гепатита В в дозе 100 МЕ), также сохраняется фраза про недоношенность в числе «ложных противопоказаний к вакцинации – указание в анамнезе на недоношенность/сепсис/болезнь гиалиновых мембран». Однако по-прежнему отсутствуют пояснения по срокам/особенностям вакцинации недоношенных [8].

С другой стороны, все перечисленные выше вопросы оставались без ответа и подробного разъяснения, не существовало литературы по особенностям вакцинации недоношенных, что приводило к сомнениям у практикующих врачей, служило почвой для большого количества необоснованных медицинских отводов [9, 10]. Разберем подробно каждый из приведенных вопросов/положений.

### «Идея» слабости иммунного ответа

Чаще всего вакцинация недоношенных откладывалась ввиду идеи слабости их иммунного ответа, невозможности сформировать адекватный иммунный ответ на вакцинные антигены. Стоит ли подождать «созревания» иммунной системы? Данные сомнения возникали в связи с развивающимися знаниями об особенностях иммунной системы недоношенных, проводилось большое количество исследований на тему их ответа на инфекционно-воспалительные заболевания. Выявлены следующие особенности иммунного ответа недоношенного ребенка:

#### 1. Незрелость врожденного иммунитета [10–13]:

– снижена способность дендритных клеток и макрофагов (антигенпрезентирующих клеток) захватывать и представлять антигены, а также недостаточная продукция противовоспалительных цитокинов, колониестимулирующих факторов, неспецифических факторов защиты, что приводит к снижению иммунного ответа [10–12, 14]. При рождении у всех новорожденных снижено количество альвеолярных макрофагов, но у недоношенных с болезнью гиалиновых мембран увеличение их количества происходит медленнее в постнатальном периоде [15];

– снижены образование нейтрофилов, их фагоцитарная активность – фагоциты (нейтрофильные фагоциты и моноциты) пуповинной крови недоношенных отличаются слабой бактерицидной способностью; замедлен транспорт фагоцитов к очагу инфекции [16]. В частности, при респираторном дистресс-синдроме у новорожденных детей выявлены существенные дефекты в фагоцитарной и бактерицидных функциях, выраженность которых зависела от степени недоношенности ребенка [15];

– уменьшено количество естественных лимфоцитов-киллеров, а существующие значительно менее

эффективны из-за низких уровней активирующих цитокинов, которые обуславливают эффективность антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [16];

- снижены уровни белков комплемента.

2. Незрелость адаптивного иммунитета [17]:

- количество Т-клеток у новорожденных выше, чем у взрослых детей, имеется лимфоцитоз первого периода жизни, но при этом выявлено, что у недоношенных имеется «ограниченный репертуар» рецепторов на Т- и В-клетках, нарушение активности Th1 [1, 16]. Значительно сокращенный репертуар рецепторов на Т-лимфоцитах ограничивает распознавание пептидов, которые обработаны и представлены макрофагами и антигенпрезентирующими клетками. Кроме того, неонатальные Т-лимфоциты имеют такие недостатки, как низкая пролиферативность, меньшая продукция интерлейкина-2, снижение цитолитической активности и аномальная продукция цитокинов. Таким образом, реакция недоношенных детей на специфические Т-зависимые антигены (включая цитотоксичность и выработку Th-зависимых антител) сокращена или отсрочена [11, 14, 16, 18];

- недоношенные характеризуются преимущественно IgM ответом, переключение на IgG ответ происходит медленно или отсутствует [1, 17, 16, 19]. Кроме того, исследователями отмечается низкое содержание зрелых В-лимфоцитов, а также В-лимфоцитов памяти с преобладанием в популяции В1-клеток, секретирующих IgM низкой специфичности, и В-клеток памяти без переключения классов антител [16, 17].

3. Поскольку наиболее активен транспорт материнских антител через плаценту в III триместре беременности, а синтез собственных антител класса IgG начинается лишь на 33–34-й неделе гестации, то недоношенные имеют значительно более низкие уровни иммуноглобулинов. Для выраженности иммунного ответа на вакцины данная особенность является основным иммунологическим преимуществом недоношенных по сравнению с доношенными, поскольку не происходит ингибирования материнскими антителами собственного иммунного ответа ребенка на вакцину [16]. В то же время эта особенность увеличивает риск заражения вакциноуправляемыми инфекциями. В исследовании J.P. Van den Berg и соавт. [20] показано, что на трансплацентарный транспорт антител в первую очередь влияет срок гестации (эта разница у умеренно- и глубоко-недоношенных детей с гестационным возрастом менее 32 нед более выражена, чем у недоношенных детей с гестационным возрастом 32–36 нед), масса тела при рождении, этническая принадлежность матери, вакцинный статус и здоровье матери (ВИЧ/малярия). В частности, выявлено, что трансплацентарный перенос материнского IgG

против кори, краснухи, ветряной оспы, эпидемического паротита, *Haemophilus influenzae* типа В, дифтерии, коклюша и столбняка у недоношенных младенцев ниже, чем у доношенных детей.

4. Уровни IgG у недоношенных детей становятся ниже порогового уровня защиты быстрее, чем у доношенных, следовательно, недоношенные дети подвергаются риску развития вакциноуправляемых заболеваний в более раннем возрасте. Например, в исследованиях с глубоконедоношенными детьми продолжительность защиты от нескольких болезней, предупреждаемых с помощью вакцин, была снижена по сравнению с таковой у детей более позднего гестационного срока. Большинство недоношенных детей менее 32 нед гестации не имели защитных титров антител через 2–6 мес против ветряной оспы и через 6 мес против кори [20].

При этом было доказано, что несмотря на существующие особенности, организм недоношенных способен выработать иммунный ответ на внедрение возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний, соответственно, иммунная система недоношенных детей способна отвечать на воздействие вакцинных антигенов [12, 13, 16, 17]. Научного основания откладывать иммунизацию нет, поскольку из-за изложенных особенностей иммунного ответа недоношенные подвержены высокому риску тяжелого течения вакциноуправляемых инфекций, развитию их в более раннем возрасте. Иммунизация служит нашим главным оружием защиты; чем раньше мы его применим, тем выше шансы избежать тяжелого течения заболевания.

#### **Анализ напряженности иммунитета, длительности защиты после вакцинации**

Одним из ключевых вопросов был анализ напряженности иммунитета недоношенных после вакцинации: необходимо ли корректировать схемы введения вакцин для данной группы детей? Большинство вакцин вызывают гуморальный ответ, который приводит к выработке IgG через активацию антиген-специфических В-клеток. В-клетки становятся плазматическими клетками, секретирующими IgM, и впоследствии производят переключение изотипа на IgG, созревание сродства и образование клеток памяти [16]. Теоретически у недоношенных с незрелостью систем врожденного и адаптивного иммунитета может быть снижен процесс выработки защитных антител и формирования клеток памяти. В дальнейших исследованиях по сравнению серопротективных уровней антител после вакцинации различными вакцинами недоношенных и доношенных выяснилось, что хотя абсолютные первичные ответы антител в группе недоношенных могут быть ниже, чем у доношенных детей, вакцинированными в соответствии с хронологическим возрастом, у большинства из них концентрация антител достигает и превышает установ-

ленный пороговый защитный уровень [9, 12, 21–23]. В исследовании E.D.M. Rouers и соавт. [24], в котором участвовали 296 недоношенных новорожденных, выявлено, что большинство недоношенных детей, включая детей, родившихся до гестационного возраста 28 нед, достигли защитных уровней IgG против большинства антигенов после 3 первичных доз вакцины DTaP-IPV-Hib-НерВ через 2, 3 и 4 мес. Соответственно причин откладывать иммунизацию, вводить не по паспортному, а по скорректированному возрасту нет. При этом недоношенным детям рекомендуется обязательно проводить бустерные (ревакцинирующие) дозы, так как именно они в некоторых случаях позволяют достичь необходимого уровня антител [24]. Это связано с усилением иммунного ответа с возрастом ребенка.

Однако исследования выявили снижение иммуногенности некоторых вакцин у недоношенных младенцев по сравнению с рожденными в срок [12]. Нельзя автоматически следовать календарю прививок доношенных детей. Был выработан особый подход, касающийся глубоко недоношенных детей и отдельных вакцин (против *Haemophilus influenzae* типа В инфекции, пневмококка, гепатита В), для которых требуются дополнительная вакцинация/расширенная схема введения или же серологическое тестирование в связи со сниженным иммунным ответом на эти вакцины у отдельных недоношенных [12, 16, 22–24]. Далее будут рассмотрены подробнее графики введения конкретных вакцин с учетом проведенных исследований их эффективности в данной группе детей.

### Безопасность вакцинации недоношенных детей

Следующим шагом после доказательств эффективности было изучение профиля безопасности вакцинации недоношенных детей. Боязнь побочных явлений у данной «ослабленной и уязвимой» когорты населения служил значительным препятствием к своевременной иммунизации. Исследования показали, что вакцины, вводимые недоношенным детям, имеют хорошие профили безопасности, полностью сопоставимые с таковыми у доношенных детей [9, 16, 25].

Из свойственных для недоношенных явлений описаны апноэ и брадикардия: преходящие доброкачественные эпизоды апноэ, ассоциированные с брадикардией, возникающие в течение 48, редко – 72 ч после иммунизации. Однако эпизоды апноэ и брадикардии после вакцинации недоношенного ребенка обычно купируются самостоятельно, не влияют на общее клиническое состояние ребенка и динамику его реконвалесценции.

Взаимосвязь между введением вакцин и появлением или обострением апноэ и/или брадикардии широко исследовалась, но с противоречивыми результатами [12]. В обсервационном исследовании по оценке безопасности шестивалентных вакцин

(DTaP-IPV-Hib) с участием 78 недоношенных детей иммунизация вызвала временные кардиореспираторные события (апноэ, брадикардия, десатурация) у 47% младенцев. Младенцы с ранее существовавшими симптомами апноэ и брадикардии имели 5–8-кратное увеличение риска развития кардиореспираторных осложнений после иммунизации [26]. В ретроспективном исследовании с участием 53 младенцев преходящее апноэ или брадикардия наблюдались у 13% после иммунизации пяти- или шестивалентными вакцинами [27]. N.P. Klein и соавт. [28] изучили факторы риска развития апноэ после иммунизации и обнаружили, что эпизоды были более частыми у детей, у которых имелись аналогичные клинические проявления за 24 ч до вакцинации, у самых маленьких и у детей с наиболее тяжелыми заболеваниями при рождении. Согласно отечественным данным С.М. Харит и соавт. [25] в группе недоношенных (61 ребенок I–IV степени недоношенности) поствакцинальный период протекал гладко у 75,4% детей при применении неживых вакцин и у 74,5% привитых живыми вакцинами, частота присоединения интеркуррентных инфекций после введения живых (25,5%) и неживых (24,6%) вакцин не отличалась от таковой в группе сравнения (25,0 и 23,8%) [25].

Данные систематического обзора E. Chiappini и соавт. [9], включающего 37 статей о преждевременной вакцинации, опубликованных в 2008–2018 гг. в PubMed, свидетельствуют, что и живые аттенуированные, и инактивированные вакцины безопасны и хорошо переносятся недоношенными детьми. Факторами риска развития апноэ служат более низкие гестационный возраст и масса тела при рождении, апноэ до иммунизации, более длительное использование постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP).

### Подходы к уменьшению риска развития побочных явлений после иммунизации

Поскольку эпизоды апноэ и брадикардии относятся к основным значимым нежелательным явлениям после иммунизации, то медицинское сообщество разрабатывало стратегии уменьшения риска их развития. Что необходимо сделать, чтобы предотвратить данные явления, снизить тревожность родителей по этому поводу?

Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics) предложила внимательно наблюдать за госпитализированными младенцами с крайне низкой массой тела при рождении для выявления серьезных побочных эффектов в течение 72 ч после введения первой дозы вакцины [29]. В 2007 г. J. Gaudelus и соавт. [30] опубликовали французские рекомендации, согласно которым недоношенные дети <33 нед должны получить первую дозу вакцины во время госпитализации с 48-часовым кардио-

ниторингом. В настоящее время основной логичной на наш взгляд рекомендацией остается мониторинг сердечной деятельности и дыхания в течение 48–72 ч после их первой иммунизации [1, 10].

Таким образом, в связи с постепенным накоплением данных об иммунном ответе недоношенных детей, пересматриваются подходы к вакцинации недоношенных. Произошла смена парадигмы в сторону необходимости безотлагательной плановой вакцинации данной группы с учетом некоторых особенностей схем введения для ряда вакцин.

### Современные подходы к вакцинации недоношенных детей

На данном этапе официальная позиция Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) заключается в следующем: среди всех профилактических, противинфекционных стратегий активная вакцинация занимает ключевое место для недоношенных детей. К наиболее распространенным заболеваниям в этой группе, предотвращаемым вакцинацией, относятся коклюш, менингит, вызванный *Haemophilus influenzae* типа В, инвазивные пневмококковые заболевания, ротавирусный гастроэнтерит, грипп.

Международные руководящие документы рекомендуют проводить активную иммунизацию недоношенных детей в паспортном возрасте, а не после скорректированного гестационного возраста. Срок гестации, масса тела и рост при рождении не являются факторами при принятии решения о вакцинации клинически стабильного недоношенного ребенка, за исключением вакцинации против гепатита В. Следует использовать полную рекомендуемую дозу каждой вакцины. Разделенные или уменьшенные дозы не рекомендуются [31].

Начало вакцинации по данным большинства документов – с возраста 2 мес (8 нед). Вакцины вводятся в обычных дозах, внутримышечно, под прямым углом. Предпочтительное место введения – четырехглавая мышца бедра. Используют иглы длиной 16 мм.

Недоношенным детям рекомендуется вводить все стандартные вакцины, рекомендованные для всех детей. Кроме того, для недоношенных детей из группы риска рекомендуется иммунизация против респираторно-синцитиального вируса.

Дети с низкой и очень низкой массой тела при рождении и/или сроком гестации менее 31-й недели должны получить свою первую дозу вакцины в стационаре второго этапа выхаживания для наблюдения за возможными побочными эффектами и для достаточной защитной иммунизации перед выпиской [32]. Вакцинация детей, перенесших на 1-м месяце жизни тяжелые инфекционно-воспалительные заболевания, проводится по выздоровлении, при стабильном клиническом состоянии.

Зависимость от кислорода, особенно для детей с хроническими заболеваниями легких, бронхолегочная дисплазия не служат противопоказанием к вакцинации.

В настоящее время отечественными авторами также полностью признана и поддерживается позиция ВОЗ и других стран по поводу необходимости вакцинации недоношенных детей начиная с возраста 2 мес (8 нед) соответственно паспортному возрасту с учетом некоторых особенностей, изложенных ниже. Существуют подробные методические рекомендации по иммунопрофилактике инфекционных болезней у недоношенных детей [10, 33]. Однако официальных федеральных клинических рекомендаций с четко прописанной позицией по недоношенным детям, к сожалению, по-прежнему нет.

### Графики вакцинации различных стран и особенности введения отдельных вакцин недоношенным детям, краткий анализ

**Вакцинация от гепатита В.** Снижение показателей сероконверсии может наблюдаться у некоторых недоношенных детей (детей с низкой массой тела при рождении <2000 г) после введения вакцины против гепатита В при рождении. Однако к хронологическому возрасту 1 мес все недоношенные дети, независимо от начальной массы тела при рождении, вероятно, будут реагировать так же адекватно, как и более крупные дети [31].

По графику США [31]:

– *младенцы с массой тела <2000 г, рожденные от HBsAg-отрицательных матерей* должны получить первую дозу вакцины против гепатита В в хронологическом возрасте 1 мес или при выписке из больницы, если выписка из больницы происходит ранее;

– *недоношенные дети с низкой массой тела при рождении, рожденные от HBsAg-положительных матерей*, должны получить иммунопрофилактику с помощью вакцины против гепатита В в течение 12 ч после рождения. Первоначальная доза вакцины не должна засчитываться до завершения серии вакцины против гепатита В, и следует ввести 3 дополнительные дозы вакцины против гепатита В, начиная с достижения младенцем возраста 1 мес;

– *недоношенные дети, рожденные от матерей с неизвестным статусом HBsAg*: вакцинация против гепатита В рекомендуется в течение 12 ч после рождения, независимо от массы тела при рождении;

– *иммуноглобулин против гепатита В (HBIG)*, как и для доношенных, рекомендуется для недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении в случае, если их мать HBsAg положительная или нет данных. Если мать HBsAg-положительная, HBIG необходимо ввести в течение 12 ч после рождения. Если статус матери по HBsAg неизвестен, сначала необходимо попытаться определить

статус матери. Защитная эффективность НВІg снижается, по мере того как откладывается введение; если результаты вряд ли будут известны к 7-му дню жизни, НВІg следует вводить не позднее 7-го дня, если не раньше. Если установлено, что мать НВsAg-положительная, НВІg следует ввести как можно скорее.

По графику Канады [32]:

– *недоношенные дети от НВsAg-отрицательных матерей.* Плановую иммунизацию против гепатита В следует отложить до тех пор, пока масса тела ребенка не достигнет 2000 г, или при выписке из больницы, если выписка происходит до того, как масса тела достигнет 2000 г;

– *недоношенные дети от НВsAg-положительных матерей.* Все недоношенные дети, независимо от массы тела при рождении, рожденные от НВsAg-положительных женщин, должны получить иммуноглобулин против гепатита В и моновалентную вакцину от гепатита В в течение 12 ч после рождения. Недоношенные дети с массой тела менее 2000 г при рождении должны получить 4 дозы вакцины гепатита В: при рождении, в возрасте 1, 2 и 6 мес. Последнюю дозу вакцины не следует вводить до достижения возраста 24 нед. Все недоношенные дети от НВsAg-положительных матерей должны пройти оценку антител к НВsAg (анти-НВs) через 4 нед после завершения серии вакцинации против гепатита В, чтобы оценить эффективность иммунопрофилактики. При наличии НВsAg ребенок, скорее всего, станет носителем хронического гепатита В. Если у младенца отрицательный результат как на НВsAg, так и на анти-НВs (не отвечающий на вакцину), необходимо ввести дополнительные дозы вакцины против гепатита В (до второй полной серии) с повторным серологическим тестированием;

– *недоношенные дети от матерей с неизвестным статусом НВsAg.* Если статус НВsAg у матери неизвестен в течение 12 ч после родов, следует рассмотреть вопрос о введении вакцины против гепатита В и НВІg ребенку, пока результаты еще не получены, с учетом факторов риска матери, особенно если есть подозрения, что мать могла быть инфицирована.

**Вакцинация БЦЖ.** Согласно отечественным рекомендациям БЦЖ не вводят детям с массой тела менее 2000 г (или гестационным возрастом менее 34 нед), что связано не с ее опасностью для ребенка, а с тонкостью его кожи, затрудняющей внутрикожное введение вакцины [8]. Эти дети (как и не получившие вакцину БЦЖ из-за заболевания) должны быть привиты до выписки из отделения второго этапа выхаживания. Вакцинация БЦЖ-М рекомендуется недоношенным детям перед выпиской из отделений второго этапа выхаживания или по достижении 2 мес паспортного возраста. Если паспортный возраст перед вакцинацией составляет менее 2 мес жизни, вакцину вводят без предварительной постановки пробы Манту.

Детям старше 2 мес перед вакцинацией необходимо предварительное проведение пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л. Реакция на туберкулин считается отрицательной при полном отсутствии инфильтрата (гиперемии) или наличии уколочной реакции. В этом случае показана вакцинация БЦЖ-М. Интервал между пробой Манту с 2ТЕ ППД-Л и вакцинацией должен быть не менее 3 дней и не более 2 нед [34].

**Вакцинация от ротавирусной инфекции.** По графику США [31]:

– если ребенок в возрасте не менее 6 нед находится в больнице с момента рождения, рекомендуется отложить вакцинацию против ротавирусной инфекции до момента выписки. Поскольку при введении ротавирусной вакцины в отделении интенсивной терапии существует, по крайней мере, теоретический риск передачи вакцинного вируса младенцам с течением острой инфекции в том же отделении и недоношенным детям, не достигшим возраста, подходящего для вакцинации. Серию ротавирусной вакцины не следует начинать у младенцев в возрасте  $\geq 15$  нед.

По отечественным рекомендациям [10, 35]:

– вакцину можно применять у недоношенных детей с гестационным сроком не менее 25 нед. Курс вакцинации состоит из 3 доз пентавалентной ротавирусной вакцины, назначаемых с интервалом от 4 до 10 нед. Первую дозу вакцины следует вводить не ранее чем через 6 нед после рождения, последнюю вакцинацию ротавирусной вакцины не рекомендуется проводить в возрасте старше 32 нед постнатальной жизни. Детям, которым в течение последних 42 дней проводилась гемотрансфузия или вводились иммуноглобулины, вакцинацию проводят с осторожностью.

**Вакцинация от пневмококковой инфекции.** По графику Канады [32]:

– для недоношенных детей с хроническим заболеванием легких или другими состояниями, приводящими к высокому риску развития инвазивных пневмококковых инфекций, рекомендуется 4-дозный график введения пневмококковой конъюгированной вакцины (в возрасте 2, 4, 6 и 12–15 мес). Первую дозу пневмококковой конъюгированной вакцины следует вводить в возрасте 2 мес, даже если младенец все еще находится в стационаре.

По графику Германии [36]:

– особенности пневмококковой вакцинации недоношенным детям – обязательно введение 4 доз пневмококковой конъюгированной вакцины (в возрасте 2, 4, 6 и 12–15 мес).

По отечественным рекомендациям [1, 2 10]:

– пневмококковую вакцинацию у недоношенных детей рекомендуют начинать с возраста 2 мес по 4-дозной схеме; вторую и третью дозы вводят с интервалом 1 мес, четвертую дозу – в период 12–15 мес. В случае применения десятивалентной конъюгированной вакцины (PCV10) вакцинация

может проводиться при сроке гестации не менее 27 нед. Препаратом PCV13 вакцинация ребенка с тяжелой степенью недоношенности (<27 нед гестации) возможна в условиях стационара под наблюдением не менее 48 ч.

Необходимость обязательного расширенного 4-дозного графика введения вакцины связана с выявленными особенностями иммуногенности: сокращенный график введения PCV13 привел к более высоким концентрациям IgG после бустера, но к более низким концентрациям после первичной вакцинации у 210 младенцев [37]. По данным F. Martín-Torres и соавт. [38], иммунные ответы к тринадцативалентной пневмококковой конъюгированной вакцины (PCV13) у недоношенных детей были ниже, чем у доношенных, однако у большинства младенцев в обеих группах достигнут пороговый защитный уровень антител IgG, специфичных к серотипу пневмококка. Ответы были неизменно выше после бустерной (четвертой) дозы, что подчеркивает важность своевременной ревакцинации. PCV13 хорошо переносился независимо от срока гестации [38].

**Вакцинация против гриппа.** Рекомендуется делать недоношенным детям субъединичными и сплит-вакцинами в соответствии с сезоном, когда они достигают 6-месячного возраста. Врачам, медсестрам и членам семьи, окружающим недоношенного ребенка, которому не исполнилось 6 мес, рекомендуется сделать вакцинацию, чтобы снизить вероятность заражения ребенка гриппом. Антитела и клеточные иммунные ответы на вакцину против гриппа у недоношенных детей вырабатываются в значительно более низких титрах, чем у доношенных детей в возрасте от 6 мес до 4 лет. Тем не менее почти у всех младенцев сформировался средний геометрический уровень титра антител >1:32 (уровень, который, как считается, коррелирует с защитой), независимо от гестационного возраста [12].

**Вакцинация АКДС и АаКДС.** Вакцина АКДС (с цельноклеточным коклюшным компонентом) считается более реактогенной, ее введение недоношенным детям может сопровождаться повышенной частотой нежелательных эпизодов, поэтому недоношенным рекомендуется АаКДС [14]. Различий по эффективности данных вакцин не выявлено [39]. Предпочтительнее введение современных комбинированных пента- и гексавакцин недоношенным детям, так как благодаря им уменьшается количество инъекций, снижается травматичность, сохраняется хороший профиль безопасности, эффективности и низкая реактогенность.

По данным вакцинам проведено много зарубежных исследований. Недоношенные дети, иммунизированные шестивалентной вакциной DTaP-HBV-IPV/Hib через 2, 4 и 6 мес, показали хороший иммунный ответ на все антигены. Все недоношенные ( $n=93$ ) и доношенные ( $n=89$ ) дети, включен-

ные в анализ иммуногенности, имели серопротекторные титры к дифтерии, столбняку и вирусу полиомиелита 1, 2 и 3-му типам. Иммунный ответ на компоненты Hib и гепатита В был несколько ниже у недоношенных, чем у доношенных: 92,5% против 97,8% и 93,4% против 95,2% соответственно. Ответ на вакцины против коклюшных антигенов был >98,9% в обеих исследуемых группах. Вакцина хорошо переносилась, различия по реактогенности между группами отсутствовали. У некоторых крайне недоношенных детей в течение 72 ч после первой вакцинации наблюдались кратковременные клинически незначимые кардиореспираторные осложнения [40, 41].

L. Vazquez и соавт. [41] сообщили, что по крайней мере 98% недоношенных детей достигли защитного среднего геометрического значения титра антител против дифтерии (на основе уровня  $\geq 0,1$  МЕ/мл) (стандартный график 2, 4 и 6 мес). Таким образом, стандартные схемы комбинированных вакцин против дифтерийного анатоксина эффективны как у недоношенных, так и у доношенных детей. С.Т. D'Angio и соавт. [42] изучили когорту крайне недоношенных новорожденных (<29 нед гестации и <1000 г при рождении), иммунизированных DTaP, Hib и IPV, вводимых по схеме из 3 доз. После третьей дозы АКДС все недоношенные и доношенные дети считались защищенными. Имеются также отечественные данные по безопасности и иммуногенности пентавакцины у недоношенных детей [43].

**Вакцинация против полиомиелита.** М.Н. Slack и соавт. [44] сообщили об отсутствии статистически значимой разницы между 50 недоношенными новорожденными (средний гестационный возраст 28,5 нед) и 60 доношенными детьми контрольной группы с 2-, 3- и 4-месячным графиком иммунизации с использованием инактивированной полиовакцины в составе Pediacel. Недоношенным детям вакцинация проводится исключительно инактивированной полиомиелитной вакциной согласно Национальному календарю прививок РФ.

**Вакцинация против Haemophilus influenzae типа b.** A. Gagneur и соавт. [12] представили большой обзор исследований по теме иммуногенности данной вакцины. Такой подробный разбор связан с тем, что в целом у недоношенных детей уровень антител после введения конъюгированной вакцины против Hib ниже, чем у доношенных. Авторы указали: «Результаты исследований иммунного ответа недоношенных детей на вакцину против *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) различаются. В некоторых исследованиях не выявлены статистически значимые различия по концентрациям Hib-антител у недоношенных и доношенных детей. Используя график 2, 4 и 6 мес, аналогичные доли недоношенных (<29 нед гестации) и доношенных детей достигли уровня антител  $\geq 1,0$  мкг/мл (82 против 87%) в исследова-

нии С.Т. D'angio. В то же время данные, собранные К. Kristensen и соавт., указывают, что уровни антител, достигнутые после введения вакцины против Hib, ниже у недоношенных детей. М.Р. Slack и соавт. изучили 107 недоношенных детей (срок беременности <32 нед), получавших Инфанрикс-Hib по схеме 2, 3 и 4 мес. Средний геометрический титр антител у недоношенных был значительно ниже (0,27 мкг/мл), чем в контрольной группе доношенных (0,81 мкг;  $p < 0,001$ ). Только 55% недоношенных детей превысили популяционный защитный уровень  $\geq 0,15$  мкг/мл по сравнению с 80% у доношенных детей».

По данным E.D.M. Rouers и соавт. [44], после первичной серии вакцинации против *Haemophilus influenzae* типа b доля всех недоношенных детей с уровнями защитных антител была значительно ниже (40,6%), чем в контрольной группе доношенных детей (83,6%), а уровни были самыми низкими в группе в возрасте до 28 нед (34,7%). После бустерной иммунизации от 99 до 100% всех недоношенных детей достигли защитных уровней антител ко всем антигенам, за исключением *Haemophilus influenzae* типа b. В отношении *Haemophilus influenzae* типа b защитные уровни антител были достигнуты в целом у 88,1% недоношенных детей; 81,7% в группе недоношенных детей в возрасте до 28 нед и 87,9% в группе в возрасте от 28 до 32 нед достигли защитных уровней антител, что значительно ниже, чем в группе в возрасте от 32 до 36 нед и доношенных новорожденных [24]. Соответственно мы можем предположить высокую долю незащищенных недоношенных детей от *Haemophilus influenzae* типа b после первичной серии и до бустерной дозы, что следует учитывать при диагностике инфекционных заболеваний у детей данной группы. Согласно Национальному календарю профилактических прививок Минздрава РФ вакцинация от *Haemophilus influenzae* типа b обязательна для групп риска, в том числе недоношенных.

**Вакцинация против кори, краснухи, паротита и ветряной оспы.** Поскольку указанные вакцины вводятся в 12 мес жизни, к этому времени иммунный ответ недоношенных детей в большей мере сопоставим с таковым у доношенных, соответственно вакцины обладают такой же иммуногенностью и эффективностью.

**Иммунизация против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.** По отечественным клиническим рекомендациям [45]:

– для иммунизации используется препарат моноклональных антител к респираторно-синцитиальному вирусу (паливизумаб). В целях снижения вероятности тяжелой респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, требующей госпитализации и дополнительной кислородной терапии, паливизумаб рекомендуется для пациентов с высоким риском развития респираторно-синцитиальной вирусной

инфекции тяжелого течения, угрожающей жизни/повышающей риск дальнейшей инвалидизации (рекомендации проведения иммунопрофилактики паливизумабом имеют уровень доказательности 1A):

- дети, рожденные с 29 нед 0 дней до 32 нед 6 дней гестации, в первые 6 мес жизни, не менее 3 инъекций препарата в период сезона инфекции (1A);

- дети, рожденные до 28 нед 6 дней гестации, в первые 12 мес жизни (1A);

- пациенты с бронхолегочной дисплазией до 12 мес жизни, нуждающиеся в постоянной медикаментозной терапии и/или дополнительной оксигенации в связи с тяжелым течением заболевания в последние 6 мес, не менее 3 инъекций в период сезона инфекции (1A);

– рекомендации проведения иммунопрофилактики паливизумабом имеют уровень доказательности 2A для пациентов следующих групп:

- дети, рожденные с 33 нед 0 дней до 35 нед 6 дней гестации, возраст которых на момент назначения курса иммунопрофилактики препаратом паливизумаб составляет не более 6 мес (2A);

- дети в возрасте с 12 до 24 мес жизни с установленным диагнозом бронхолегочной дисплазии (определяемой как потребность в кислороде в постконцептуальном возрасте 36 нед), которым требовалась патогенетическая терапия (диуретики, бронходилататоры, кортикостероиды и др.) в последние 6 мес (2A);

- дети с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, не оперированными или частично скорректированными, независимо от гестационного возраста при рождении, до 24 мес жизни при наличии (2A): сердечной недостаточности функционального класса II–IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), I–III степени по Василенко–Стражеско, требующей медикаментозного лечения (2A); легочной гипертензии средней или тяжелой степени (давление в легочной артерии  $\geq 40$  мм рт. ст. по результатам эхокардиографии) (2A); дети с врожденными пороками сердца после операции на сердце с использованием аппарата искусственного кровообращения или экстракорпоральной мембранной оксигенации, которым проводилась иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, требуют дополнительного введения паливизумаба сразу после стабилизации состояния (2A).

Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату или к одному из вспомогательных веществ (глицин, гистидин, маннитол) и/или другим гуманизированным моноклональным антителам, острое токсическое состояние пациента. Введение паливизумаба может сопровождаться аллергическими реакциями немедленного типа, включая анафилактические, поэтому пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин, а помещение, в котором осуществ-

вляется введение, должно быть обеспечено средствами противошоковой терапии. Схема иммунизации состоит из 3–5 инъекций с интервалом 1 мес в пик заболеваемости – с октября до апреля. Разовая доза – 15 мг/кг массы тела ребенка [45].

### Заключение

Накопленных знаний на тему иммунного ответа у недоношенных детей, особенностей течения у них воспалительных заболеваний в настоящее время достаточно, чтобы с уверенностью рекомендовать своевременно вакцинировать недоношенных и маловесных детей, без поправок на недоношенность, не находить несуществующих диагнозов для медицинских отводов, стараться прививать первичной дозой глубоконедоношенных детей в стационарах на втором этапе выхаживания для своевременной их защиты от тяжелых инфекций, приводящих к инва-

лидации и летальным исходам. Необходимо разработать общие федеральные клинические рекомендации по вакцинации недоношенных и маловесных детей с учетом расширенных схем введения и особенностей их иммунного реагирования на ряд вакцин. Педиатрам и неонатологам, работающим в стационарах, родильных домах, на втором этапе выхаживания и на участке, в амбулаторном звене, необходимо знать особенности вакцинации недоношенных детей, актуальную информацию по безопасности прививок, чтобы в полной мере консультировать родителей, разъяснить им дальнейший график иммунизации, донести важность безотлагательной вакцинации для защиты ребенка, особенности расширенных схем введения. В этом случае родители смогут дальше ответственно подходить к вакцинации своего малыша, следить за соблюдением графика введения.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. *Таточенко В.К.* Вакцинация недоношенных и маловесных детей. Педиатрическая фармакология 2013; 10 (4): 30–36. [*Tatochenko V.K.* Vaccination of premature/low-birth-weight children. *Pediatriceskaya farmakologiya* 2013;10(4): 30–36. (in Russ.)]
2. Союз педиатров России. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей, 2018. [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/СПП\\_Вакцинация\\_пневмококк\\_2018\\_без\\_правок.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/СПП_Вакцинация_пневмококк_2018_без_правок.pdf). Ссылка активна на 21.05.2021 г. [Russian Union of Pediatricians. Federal clinical guidelines on preventive vaccination against pneumococcal infections in children, 2018. (in Russ.)]
3. *Rodriguez B.F., Mascaraque L.R., Fraile L.R., Perez I.C., Kuder K.* Streptococcus pneumoniae: the forgotten microorganism in neonatal sepsis. *Fetal Pediatr Pathol* 2015; 34(3): 202–205. DOI: 10.3109/15513815.2015.1033073
4. *Langkamp D.L., Davis J.P.* Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr* 1996; 128: 654–659. DOI: 10.1016/s0022-3476(96)80131-4
5. *Manzoni P., Calzetta R., Altieri E., Herrera M.A.P., Fioretti M., Farina D.* Issues of vaccination in premature infants: an overview. *Ital J Pediatr* 2015; 41: A20. DOI: 10.1186/1824-7288-41-S1-A20
6. *Cortese M.M., Parashar U.D., Centers for Disease Control and Prevention (CDC).* Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2009; 58(RR-2): 1–25
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18 декабря 1997 г. № 375 (ред. от 30.12.1998 г.) «О Календаре профилактических прививок». Приложение 4 «Перечень медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок». <https://docs.cntd.ru/document/901702354>. Ссылка активна на 21.05.2021 г. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 375 dated 18.12.1997g. (as amended on 30.12.1998) «Calendar of Preventive Vaccinations». Appendix 4 «List of medical contraindications for preventive vaccinations». (in Russ.)]
8. «МУ 3.3.1.1095-02. 3.3.1. Вакцинопрофилактика. Медицинские противопоказания к проведению профилакти-
- ческих прививок препаратами национального календаря прививок. Методические указания», утвержденные Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 9 января 2002 г. <https://legalacts.ru/doc/mu-3311095-02-331-vaktsinoprofilaktika-meditsinskie-protivopokazaniya-k>. Ссылка активна на 21.05.2021 г. [Guidelines 3.3.1.1095-02. 3.3.1. Vaccine prevention. Medical contraindications for prophylactic vaccination with the national vaccination calendar. Approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on January 9, 2002. (in Russ.)]
9. *Chiappini E., Petrolini C., Sandini E., Licari A., Pugni L., Mosca F. et al.* Update on vaccination of preterm infants: a systematic review about safety and efficacy/effectiveness. Proposal for a position statement by Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. *Expert Rev Vaccines* 2019; 18 (5): 523–545. DOI: 10.1080/14760584.2019.1604230
10. Методические рекомендации. Иммунопрофилактика инфекционных болезней у недоношенных детей. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, И.А. Беляевой, И.В. Давыдовой, Н.Н. Володина, Е.А. Вишневой и др. Москва: ПедиатрЪ, 2019; 51. [Clinical guidelines. Immunoprophylaxis of infectious diseases in premature infants. Editors A.A. Baranov, Namazova-L.S. Baranova, I.A. Belyaeva, I.V. Davydova, N.N. Volodin, E.A. Vishneva et al. Moscow: Pediatr, 2019; 51. (in Russ.)]
11. *Melville J.M., Moss T.J.* The immune consequences of preterm birth. *Front. Neurosci* 2013; 7 (79): 1–9. DOI: 10.3389/fnins.2013.00079
12. *Gagneur A., Pinquier D., Quach C.* Immunization of preterm infants. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11 (11): 2556–2563. DOI: 10.1080/21645515.2015.1074358
13. *Sharma A.A., Jen R., Butler A., Lavoie P.M.* The developing human preterm neonatal immune system: a case for more research in this area. *Clin Immunol* 2012; 145 (1): 61–68. DOI: 10.1016/j.clim.2012.08.006
14. *Анциферова Е.В., Таранушенко Т.Е., Кустова Т.В., Овчинникова Т.В., Васильева Е.М., Королева Д.А.* Вакцинация недоношенных детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2020; 99 (1): 111–116. [*Anciferova E.V., Taranushenko T.E., Kustova T.V., Ovchinnikova T.V., Vasil'eva E.M., Koroleva D.A.* Vaccination for preterm infants. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2020; 99 (1): 111–116. (in Russ.)]

15. Дегтярева М.В. Иммуитет новорожденных в норме и при патологии. Лекция для практикующих врачей. ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва, 2010; 25. [Degtyareva M.V. The immune system of newborn: normal and pathological conditions. Lektsiya dlya praktikuyushchikh vrachei. GOU VPO RGMU Roszdrava, Moskva, 2010; 25. (in Russ.)]
16. Esposito S., Fumagalli M., Principi N. Immunogenicity, safety and tolerability of vaccinations in premature infants. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11 (10): 1199–209. DOI: 10.1586/erv.12.93
17. Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci* 2015; 282(1821): 20143085. DOI: 10.1098/rspb.2014.3085
18. Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Захарова С.Ю., Шамова К.П., Бычкова С.В. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета недоношенных детей с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(3): 59–65. [Ustjanceva L.S., Chistjakova G.N., Remizova I.I., Zaharova S.Yu., Shamova K.P., Bychkova S.V. Features of innate and adaptive immunity in preterm infants with hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(3): 59–65. (in Russ.)] DOI: org/10.21508/1027-4065-2017-62-3-59-65
19. Berrington J.E., Barge D., Fenton A.C., Cant A.J., Spickett G.P. Lymphocyte subsets in term and significantly preterm UK infants in the first year of life analyzed by single platform flow cytometry. *Clin Exp Immunol* 2005; 140 (2): 289–292. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02767.x
20. Van den Berg J.P., Westerbeek E.A.M., van der Klis F.R., Berbers G.A., van Elburg R.M. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: A review of the literature. *Hum Vaccin* 2011; 87 (2): 67–72. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.11.003
21. Sisson H. Vaccinating preterm infants: why the delay? *Infant* 2014; 10(3): 84–86
22. Baxter D. Vaccine responsiveness in premature infants. *Hum Vaccin* 2010; 6(6): 506–511. DOI: 10.4161/hv.6.6.12083
23. D'Angio C. Active immunization of premature and low birth-weight infants: A review of immunogenicity, efficacy, and tolerability. *Paediatr Drugs* 2007; 9(1): 17–32. DOI: 10.2165/00148581-200709010-00003
24. Rouers E.D.M., Buijning-Verhagen P.C.J., van Gageldonk P.G.M., van Dongen J.A.P., Sanders E.A.M., Berbers G.A.M. Association of Routine Infant Vaccinations with Antibody Levels among Preterm Infants. *JAMA* 2020; 324(11): 1068–1077. DOI: 10.1001/jama.2020.12316
25. Харут С.М., Каплина С.П., Рулева А.А., Фридман И.В., Скрипченко Н.В. Недоношенные дети: безопасность вакцинации и специфический иммунный ответ. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2015; 14(4): 61–66. [Harit S.M., Kaplina S.P., Ruleva A.A., Fridman I.V., Skripchenko N.V. Prematurely Born Children: Vaccination – Safety and Specific Immune Response. *Epidemiologiya i vaksinooprofilaktika* 2015; 14(4): 61–66. (in Russ.)]
26. Pfister R.E., Aeschbach V., Niksic-Stuber V., Martin B.C., Siegrist C.A. Safety of DTaP-based combined immunization in very-low-birth-weight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory events. *J Pediatr* 2004; 145: 58–66. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.04.006
27. Schulzke S., Heining U., Lucking-Famira M., Fahnenstich H. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 432–435. DOI: 10.1007/s00431-005-1674-3
28. Klein N.P., Massolo M.L., Greene J., Dekker C.L., Black S., Escobar G.J. Risk factors for developing apnea after immunization in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2008; 121: 463–469. DOI: 10.1542/peds.2007-1462
29. Saari T.N. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2003; 112(1 Pt 1): 193–198. DOI: 10.1542/peds.112.1.193
30. Gaudelus J., Lefèvre-Akriche S., Roumegoux C., Bolie S., Belasco C., Letamendia-Richard E., Lachassinne E. Immunization of the preterm infant. *Arch Pediatr* 2007; 14: S24–30. DOI: 10.1016/s0929-693x(07)80007-8
31. Centers for Disease Control and Prevention. Concurrent Administration of Antimicrobial Agents and Vaccines. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/special-situations.html>. Ссылка активна на 21.05.2021 г
32. Government of Canada. Immunization of infants born prematurely: Canadian Immunization Guide. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-5-immunization-infants-born-prematurely.html>. Ссылка активна на 21.05.2021 г
33. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Иммунопрофилактика-2020. Справочник. 14-е изд., расш. М.: ПедиатрЪ, 2020; 274 с. [Tatochenko VK, Ozeretskovskii NA. Immunoprophylaxis-2020. Spravochnik. 14th ed., enlarged. Moscow: Pediatr, 2020; 274 p. (in Russ.)]
34. Российское общество фтизиатров. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей, 2015. [https://roftb.ru/netcat\\_files/doks2017/kl\\_5.pdf](https://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_5.pdf). Ссылка активна на 21.05.2021 г [Russian Union of Phthisiatrists. Bacille Calmette-Guérin Vaccination in children. Federal clinical practice guidelines, 2015. (in Russ.)]
35. Союз педиатров России. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике ротавирусной инфекции у детей, 2017. [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Rotavirus\\_vakc\\_klinreki\\_2017.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Rotavirus_vakc_klinreki_2017.pdf), ссылка активна на 21.05.2021 г [Russian Union of Pediatricians. Federal clinical guidelines on preventive vaccination against rotavirus infections in children, 2017 (in Russ.)]
36. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine Scheduler. Germany: Recommended vaccinations. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByCountry?SelectedCountryId=6&IncludeChildAgeGroup=true&IncludeChildAgeGroup=false&IncludeAdultAgeGroup=false>. Ссылка активна на 21.05.2021 г
37. Kent A., Ladhani S.N., Andrews N.J., Scorrer T., Pollard A.J., Clarke P. et al. PUNS Study Group. Schedules for Pneumococcal Vaccination of Preterm Infants: An RCT. *Pediatrics* 2016; 138(3): e20153945. DOI: 10.1542/peds.2015-3945
38. Martínón-Torres F., Czajka H., Center K.J., Wysocki J., Majda-Stanisławska E., Omeñaca F. et al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm versus term infants. *Pediatrics* 2015; 135(4): 876–886. DOI: 10.1542/peds.2014-2941
39. Hviid A. Effectiveness of two pertussis vaccines in preterm Danish children. *Vaccine* 2009; 27(23):3035–3038. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.03.041
40. Omeñaca F., García-Sicilia J., García-Corbeira P., Boceta R., Romero P., Lopez G. et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics* 2005; 116(6): 1292–1298. DOI: 10.1542/peds.2004-2336
41. Vázquez L., García F., Rüttimann R., Coconier G., Jaquet J.M., Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatr* 2008; 97(9): 1243–1249. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.00884.x

42. D'Angio C.T., Maniscalco W.M., Pichichero M.E. Immunologic response of extremely premature infants to tetanus, Haemophilus influenzae, and polio immunizations. Pediatrics 1995; 96: 18–22
43. Новикова Д.А., Намазова-Баранова Л.С., Айворонская А.Г., Броева М.И., Федосеенко М.В. Оценка безопасности применения пентавакцины у недоношенных детей: опыт центра семейной вакцинопрофилактики. Вопросы современной педиатрии 2015; 14(3): 392–395. [Novikova D.A., Namazova-Baranova L.S., Gayvoronskaya A.G., Broeva M.I., Fedoseenko M.V. Safety Analysis for Pentavaccine Used in Premature Infants: Family Vaccination Centre's Experiment. Voprosy sovremennoi pediatrii 2015; 14(3): 392–395. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v14i3.1376
44. Slack M.H., Cade S., Schapira D., Thwaites R.J., Crowley-Luke A., Southern J. et al. DT5aP-Hib-IPV and MCC vaccines: preterm infants' response to accelerated immunisation. Arch Dis Child 2005; 90: 338–334. DOI: 10.1136/adc.2004.052720
45. Союз педиатров России. Клинические рекомендации по иммунопрофилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей, 2016. [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/СПР\\_Федер\\_реком\\_иммунизация\\_РСВ\\_2015.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/СПР_Федер_реком_иммунизация_РСВ_2015.pdf). Ссылка активна на 21.05.2021 г. [Russian Union of Pediatricians. Immunoprophylaxis of Respiratory Syncytial Virus infection in children. Federal clinical practice guidelines, 2016. (in Russ.)]

Поступила: 09.07.21

Received on: 2021.07.09

*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.*

## Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста

А.И. Марковская<sup>1</sup>, Н.Л. Потапова<sup>1</sup>, И.Н. Гаймоленко<sup>1</sup>, Ю.Л. Мизерницкий<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия;<sup>2</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Bronchial obstruction in pre-school children

A.I. Markovskaya<sup>1</sup>, N.L. Potapova<sup>1</sup>, I.N. Gaymolenko<sup>1</sup>, Yu.L. Mizernitskiy<sup>2</sup><sup>1</sup>Chita State Medical Academy, Chita, Russia;<sup>2</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

На основе данных зарубежной и отечественной литературы представлены подходы к определению фенотипов бронхообструктивного синдрома у детей дошкольного возраста. Приведены данные об основных зарубежных исследованиях, посвященных изучению особенностей течения бронхообструктивного синдрома в зависимости от возраста и клинического исхода. Обсуждаются факторы риска, предрасполагающие к его рецидивирующему течению, инструменты прогноза реализации в бронхиальную астму и выбор стратегии терапии в зависимости от фенотипа.

**Ключевые слова:** дети, бронхообструктивный синдром, свистящее дыхание, дошкольный возраст.

**Для цитирования:** Марковская А.И., Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н., Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 17–22. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-17-22

Based on the analysis of foreign and domestic literature, the authors present the approaches to determining the phenotypes of bronchial obstructive syndrome in preschool children. They outline the data on the main foreign studies devoted to the peculiarities of the bronchial obstruction syndrome course depending on age and clinical outcome. They discuss the risk factors leading to the recurrent course of bronchial obstruction, tools for predicting bronchial asthma, and the choice of phenotype-dependent therapy strategy.

**Key words:** children, bronchoobstructive syndrome, wheezing, preschool age.

**For citation:** Markovskaya A.I., Potapova N.L., Gaymolenko I.N., Mizernitskiy Yu.L. Bronchial obstruction in pre-school children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(6): 17–22 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-17-22

Изучение паттернов бронхообструктивного синдрома остается актуальной проблемой педиатрии [1]. Это связано с высокой распространенностью бронхообструкции в раннем и дошкольном возрасте, проблемным прогнозом и сложностью проведения дифференциальной диагностики [2]. Особый клинический интерес представляют пациенты с повторными эпизодами острого обструктивного бронхита. В среднем 60% детей дошкольного возраста при инфицировании респираторными патогенами имеют проявления синдрома бронхиальной обструк-

ции, а в возрасте младше 3 лет обструкция регистрируется у каждого третьего ребенка [3, 4]. Известно, что причиной таких состояний могут быть наследственные заболевания, аномалии развития и другая хроническая патология бронхолегочной системы [5]. Однако самой частой среди них остается бронхиальная астма.

Термин «wheezing» («свистящее дыхание»), используемый в англоязычной литературе, в некоторой степени аналогичен термину «бронхообструктивный синдром», в связи с чем в статье мы будем пользоваться последними. В настоящее время отмечается несколько завышенная частота диагностики и лечения бронхообструктивного синдрома. Прежде всего это связано с тем, что ряд родителей не всегда правильно описывают хрипы или считают обструкцией другие клинические симптомы, что иногда приводит к формальному «навешиванию» ярлыка «бронхиальной астмы». При этом отсутствие четкой систематизации знаний о паттернах бронхообструктивного синдрома способствует отсутствию или неоправданной задержке выработки терапевтической тактики у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой. В связи с этим мы попытались систематизировать доступные нам знания о классификациях, клинических особенностях и инструментах прогноза бронхообструктивного синдрома у детей.

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Марковская Анжелика Игоревна – асп. кафедры педиатрии Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-1796-2711

e-mail: anzhelika\_petrova\_1992@mail.ru

Потапова Наталья Леонидовна – к.м.н., зав. кафедрой поликлинической педиатрии Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-9670-9211

Гаймоленко Инесса Никандровна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-8771-5230

672000 Чита, ул. Горького, д. 39 А

Мизерницкий Юрий Леонидович – д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, засл. работник здравоохранения РФ, ORCID: 0000-0002-0740-1718

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

## Изучение фенотипов бронхообструктивного синдрома у детей

Вероятность формирования бронхиальной астмы у детей с отягощенным аллергоанамнезом в сочетании с повторными обструкциями, безусловно, выше, чем в отсутствие таковых. Однако у ряда пациентов астма возникает и без atopического анамнеза, а в некоторых случаях рецидивирующие свистящие хрипы прекращаются с возрастом [6–8]. Проспективный анализ бронхообструктивного синдрома не всегда максимально достоверен, так как с возрастом в состояние ребенка вмешиваются внешние факторы (микросреда, экология, сочетанные заболевания, приверженность к терапии и т.д.) [9].

Впервые гетерогенность бронхообструктивного синдрома проанализирована F.D. Martinez и соавт. (1995) [10]. На основе оценки состояния детей в 3 и 6 лет, персистенции или ремиссии симптомов были предложены 4 фенотипа, в целом сходные по своей сути с последующими классификациями. J.A. Castro-Rodriguez и соавт. [11] разделили когорту детей дошкольного возраста со свистящим дыханием по клиническому индексу (Asthma Predictive Index – API). Данный подход был весьма полезным с практической точки зрения, так как в качестве конечного результата учитывалось формирование бронхиальной астмы.

Вероятно, наиболее часто используемым и знакомым нам подходом к выделению фенотипов обструкции является критерий, предложенный P.L.P. Brand и соавт. в 2008 г. [12]. Описывались 2 варианта характеристики хрипов: эпизодический вариант (вирусный) и рецидивирующий, мультифакторный вариант бронхообструктивного синдрома вне связи с острой респираторной вирусной инфекцией. Предлагалось использование ингаляционных глюкокортикостероидов при мультифакторном варианте и монтелукаста при вирусиндуцированных эпизодах [13]. Однако следовало учесть, что у 50% детей, однократно имевших бронхообструктивный синдром, он ни разу в течение жизни больше не повторялся. Еще одной существенной проблемой оказалось наличие феномена «переключения» одного фенотипа на другой с увеличением возраста, что обнаружено у 50–60% детей [14]. Были описаны примерные сроки «стабильности» фенотипов: наибольшей устойчивостью обладал фенотип с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом, приближаясь к «промежуточному» фенотипу в 6 лет; фенотип эпизодических хрипов приближался к фенотипу переключения в 2–4 года [15, 16]. K.E. van Wonderen и соавт. [17] проанализировали группы детей со стабильным типом обструкции в течение 24 мес. У пациентов с мультифакторной бронхиальной обструкцией в возрасте от 1 до 3 лет в 14,4 раза чаще формировалась бронхиальная астма к 6 годам жизни.

В своем подходе P.L.P. Brand брал за основу участие множественных триггеров. Однако известно,

что даже эпизодический бронхообструктивный синдром и его тяжелое течение, особенно на фоне риновирусной инфекции, сопряжены с высоким риском развития астмы у школьников [18, 19]. Существовало также мнение, что двухфенотипная модель отражает разные «концы» спектра тяжести бронхообструктивного синдрома, причем мультифакторный вариант – более тяжелый [20]. Таким образом, в данной классификации скрывается немало противоречий [21].

Определение терапевтической стратегии важно для всех возрастных групп до 6 лет, так как манифестация острой бронхиальной обструкции на первом году жизни может влиять на снижение легочной вентиляции к школьному возрасту и формирование бронхиальной астмы во взрослом периоде [22]. Этот факт приобретает серьезное звучание еще и потому, что подобная картина характеризует возникающие задолго до очевидной клинической симптоматики ремоделирующие изменения в бронхолегочной системе [23]. R. Granell и соавт. [24, 25] при проведении анализа более 14 000 детей с рождения до 16,5 года было выделено 6 фенотипов, а несколько позднее – 5. В категории персистирующей обструкции был предложен IgE-ассоциированный фенотип, обусловленный семейным аллергоанамнезом и аэросенсибилизацией.

В Российской Федерации используется разделение на фенотипы, учитывающее клинический исход бронхообструктивного синдрома: эпизодическая и рецидивирующая, или персистирующая, обструкция бронхов [26, 27]. У пациентов с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом в целях определения риска формирования астмы информативным считается учет индекса API – модифицированного индекса развития бронхиальной астмы, позволяющего выделить группу высокого риска рецидивов бронхообструктивного синдрома и формирования астмы [27].

E. Joanne и соавт. [цит. по 27] в проекте Viva (2020) оценивали исходы у 1033 пациентов от рождения до 16 лет – в дошкольном, младшем школьном возрасте и в 13, 14 и 15 лет. Дополнительно проводилось молекулярно-генетическое типирование локусов *GSDMB/ORMDL3* и *CDHR3* из набора аллелей генов, определяющих риск развития бронхиальной астмы. В конечной модели было определено 4 траектории динамики свистящего дыхания у детей [28].

Основные этапы, охватывающие понимание гетерогенности бронхообструктивного синдрома и поиски рациональной классификации, отражены в таблице. Видно, что классификации бронхообструктивного синдрома в целом схожи. Выделение большого числа фенотипов не облегчает, а скорее усложняет выбор тактики ведения таких пациентов. Идеальным принципом классифицирования бронхообструктивного синдрома стало бы четкое разделение прогноза персистенции симптомов от прогноза ремиссии.

## Факторы риска развития рецидивирующего бронхообструктивного синдрома

Неблагоприятным фактором, способствующим персистенции хрипов, называют возраст манифестации обструкции младше 2 лет, потребность в ингаляционных глюкокортикостероидах для купирования острого эпизода хрипов, наличие тяжелого бронхообструктивного синдрома в предыдущем году в сочетании с положительным предиктивным индексом астмы, полиморфизм генов *ADAM33*, интерлейкина-7, *CC16* [29–32]. Следует отметить, что течение рецидивирующего бронхообструктивного синдрома в хронологическом аспекте в целом совпадает с возрастной динамикой симптомов бронхиальной астмы:

с увеличением возраста ребенка снижается частота приступов при смехе, плаче, воздействии пищевых аллергенов, нарастает при физической нагрузке и аэросенсибилизации [33, 34]. Аэросенсибилизация и коморбидный аллергический ринит как самостоятельно, так и в сочетании с риновирусной инфекцией служат наиболее клинически значимыми предикторами рецидивов бронхиальной обструкции [35, 36].

Взаимосвязь бронхообструктивного синдрома с высокой частотой развития рекуррентных заболеваний может быть обусловлена также низкой обеспеченностью гидроксиколекальциферолом [37, 38]. Низкий респираторный потенциал демонстрируют недоношенные, маловесные и дети, родившиеся от курящих матерей. В данной когорте определяются

Таблица. Основные подходы к классифицированию бронхообструктивного синдрома

Table. The main approaches to the classification of wheezing

Год, первый автор	Критерий отбора	Фенотипы
1995 г., F.D. Martinez и соавт. Asthma and Wheezing in the First Six Years of Life. The Group Health Medical Associates [10]	0–6 лет	<i>Критерий разделения: возраст манифестации и клинический исход (ремиссия или персистенция)</i> 1-й фенотип – отсутствие хрипов или однократно в жизни; 2-й фенотип – 1 эпизод и более до 3 лет – ранние транзиторные хрипы; 3-й фенотип – хрипы с 3 до 6 лет – поздние транзиторные хрипы; 4-й фенотип – хрипы с 0 до 6 лет – персистирующие хрипы
2000 г., J.A. Castro-Rodríguez и соавт. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing [11]	0–13 лет	<i>Критерий разделения: предиктивный индекс API</i> 1-й фенотип – API-положительный; 2-й фенотип – API-отрицательный
2008 г., P.L.P. Brand и соавт. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach [12]	0–6 лет	<i>Критерий разделения: триггеры</i> 1-й фенотип – эпизодический (вирусный) бронхообструктивный синдром; 2-й фенотип – мультитриггерный (множество триггеров, в том числе острая респираторная вирусная инфекция) вариант <i>Критерий разделения: временная стабильность</i> 1-й фенотип – транзиторный – хрипы выявляются до 3 лет, могут быть эпизодическими и мультитриггерными; 2-й фенотип – персистирующий – хрипы сохраняются в возрасте старше 6 лет, могут быть эпизодическими или мультитриггерными; 3-й фенотип – поздний – дебют после 3 лет, хрипы могут быть эпизодическими или мультитриггерными
2016 г., R. Granell и соавт. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: A population-based birth cohort [24]	0–16,5 года	<i>Критерий разделения: возраст дебюта, клинический исход</i> 1-й фенотип – отсутствие бронхообструктивного синдрома или однократное проявление; 2-й фенотип – раннее начало с ремиссией в дошкольном возрасте; 3-й фенотип – раннее начало с ремиссией в школьном возрасте к 10–11 годам; 4-й фенотип – персистирующий бронхообструктивный синдром; 5-й фенотип – поздний бронхообструктивный синдром
2019 г., H.A. Геппе и соавт. [27]	0–6 лет	<i>Критерий разделения: клинический исход</i> 1-й фенотип – эпизодическая обструкция; 2-й фенотип – рецидивирующая, или персистирующая обструкция
2020 г., E. Joanne и соавт. Characterization of longitudinal wheeze phenotypes from infancy to adolescence in Project Viva, a prebirth cohort study [цит. по 27]	0–16 лет	<i>Критерий разделения: возраст, клинический исход</i> 1-й фенотип – отсутствие или редкие хрипы; 2-й фенотип – начало бронхообструктивного синдрома в раннем возрасте; 3-й фенотип – ранний транзиторный бронхообструктивный синдром; 4-й фенотип – персистирующие хрипы

более высокие показатели ранних и персистирующих хрипов во всех возрастах [39,40].

#### *Роль вирусов и бактерий*

В группе детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом превалирует инфицирование рино- и респираторно-синцитиальным вирусом [35]. При сравнительном анализе именно риновирусная инфекция определяется как клинически значимый предиктор рецидивирующей обструкции, а респираторно-синцитиальный вирус в большей степени отвечает за формирование неатопических, так называемых постбронхиолитных хрипов [41]. Риновирусная инфекция в комплексе с атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, наследственностью по линии матери и аэросенсибилизацией служит предиктором бронхиальной обструкции у детей школьного возраста [42, 43].

Наличие в микробиоме верхних дыхательных путей *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* ассоциировано с прогрессированием инфекции, что служит фактором риска рецидивов бронхообструктивного синдрома у детей младше 5 лет и развития бронхиальной астмы [44, 45].

#### **Инструменты прогнозирования бронхиальной астмы**

Asthma Predictive Index (API) предназначен для отбора пациентов с высоким риском формирования бронхиальной астмы в группе больных, перенесших 3 эпизода бронхообструктивного синдрома и более за последний год с учетом больших и малых признаков [27, 46]. Кроме того, для оценки риска развития бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста применяется шкала Clinical Asthma Prediction Score, включающая четыре клинических вопроса и оценку положительного уровня специфического IgE у пациента [47].

Предиктивный опросник Asthma Prediction Tool учитывает пол, возраст пациента, отягощенный по бронхиальной астме наследственный анамнез и собственный аллергоанамнез. Преимущества теста заключаются в возможности его применения у детей раннего возраста даже при наличии однократного бронхообструктивного синдрома в течение 12 мес и прогнозирования бронхиальной астмы в последующие 5 лет [48, 49].

#### **Стратегии терапии рецидивирующего бронхообструктивного синдрома**

В числе одной из причин высокого риска развития астмы рассматриваются изменения в микро-

биоме дыхательных путей, что позволило предложить азитромицин как терапевтический вариант с целью профилактики рецидивов свистящего дыхания [44]. В основной тактике ведения пациентов с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом рассматриваются ингаляционные глюкокортикостероиды и антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

В течение последних 10 лет оценивались интермиттирующий и постоянный режимы терапии как для ингаляционных глюкокортикостероидов, так и для монтелукаста. Интермиттирующий режим предполагал краткосрочный прием препарата, начиная с эпизода обструкции – для монтелукаста до 14 дней, для ингаляционных глюкокортикостероидов 7–10 дней в высоких дозах [50]. Поддерживающий режим для антагонистов лейкотриеновых рецепторов составляет не менее 2 мес, ингаляционных глюкокортикостероидов в низких дозах – 3 мес. Многие исследователи регистрировали недостаточную эффективность монтелукаста в разных режимах, однако ввиду возможной неоднородности исследуемых групп допускается его использование в первой линии при вирусиндуцированном бронхообструктивном синдроме с переходом на ингаляционные глюкокортикостероиды при недостаточном ответе [51, 52]. Использование ингаляционных глюкокортикостероидов в качестве профилактики предпочтительно при рецидивирующих или поздних хрипах, причем положительно себя зарекомендовал интермиттирующий и поддерживающий режимы [53, 27]. При купировании тяжелой бронхиальной обструкции возможно использование системных глюкокортикостероидов в дозе 1 мг/кг [54, 27].

#### **Заключение**

Таким образом, к настоящему времени не разработана унифицированная классификация фенотипов бронхообструктивного синдрома, как и единый универсальный подход к его лечению и профилактике рецидивов. Недостатками исследовательских работ остаются неоднородность групп, разные подходы и временные точки исследования, терминологическая нечеткость. В отечественной литературе нам удалось обнаружить лишь единичные работы, посвященные изучению рецидивирующего бронхообструктивного синдрома, что убеждает нас в необходимости дальнейших исследований в данном направлении.

#### **ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):**

1. Marques G., Wendt A., Wehrmeister F.C. Temporal evolution of and factors associated with asthma and wheezing in schoolchildren in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2019; 45(3): e20180138. DOI: 10.1590/1806-3713/e20180138
2. Kere M., Melén E. Special Considerations in Preschool Age. *Severe Asthma in Children and Adolescents* 2019; 19–46. DOI:10.1007/978-3-030-27431-3\_2
3. Kaiser S.V., Huynh T., Bacharier L.B., Rosenthal J.L., Bakel L.A., Parkin P.C. et al. Preventing exacerbations

- in preschoolers with recurrent wheeze: a meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137(6): e20154496. DOI: 10.1542/peds.2015-4496
4. *Bacharier L.B., Guilbert T.W.* Preschool Wheezing Phenotypes Exhibit Heterogeneity in Disease Expression and Prognosis. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16 (7): 820–822. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201903-234ED
  5. *Kabra S.K., Kumar A.* A young child with persistent respiratory symptoms: Think beyond asthma. *Journal of Postgraduate Medicine* 2017; 63(2): 81–83. DOI: 10.4103/jpgm.JPGM\_92\_17
  6. *Usemann J., Xu B., Delgado-Eckert E., Kortjen I., Anagnostopoulou P., Gorlanova O. et al.* Dynamics of respiratory symptoms during infancy and associations with wheezing at school age. *ERJ Open Res* 2018; 4(4): 00037-2018. DOI: 10.1183/23120541.00037-2018
  7. *Kwong C.G., Bacharier L.B.* Phenotypes of wheezing and asthma in preschool children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19(2): 148–153. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000516
  8. *Иванова Н.А.* Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016; 61(5): 64–69. [*Ivanova N.A.* Recurrent bronchial obstruction and asthma in children during the first five years of life. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; 61(5): 64–69 (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-64-69
  9. *Huang S., Garshick E., Weschler L.B., Hong C., Li J., Li L. et al.* Home environmental and lifestyle factors associated with asthma, rhinitis and wheeze in children in Beijing, China. *Environ Pollut* 2020; 256: 113426. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.113426
  10. *Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M., Holberg C.J., Halonen M., Morgan W.J.* Asthma and wheezing in the first six years of life. *The Group Health Medical Associates. N Engl J Med* 1995; 332(3):133–138. DOI: 10.1056/NEJM199501193320301
  11. *Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.J., Wright A.L., Martinez F.D.* A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4Pt1): 1403–1406. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.9912111
  12. *Brand P.L., Baraldi E., Bisgaard H., Boner A.L., Castro-Rodríguez J.A., Custovic A. et al.* Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *European Respiratory Journal* 2008; 32(4): 1096–1110. DOI: 10.1183/09031936.00002108
  13. *Paul S.P., Bhatt J.M.* Preschool wheeze is not asthma: a clinical dilemma. *Indian J Pediatr* 2014; 81(11): 1193–1195. DOI: 10.1007/s12098-014-1500-x
  14. *Oksel C., Granell R., Mahmoud O., Custovic A., Henderson A.J.* Causes of variability in latent phenotypes of childhood wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(5): 1783–1790. e11. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.059
  15. *Spycher B.D., Cochrane C., Granell R., Sterne J.C., Silverman M., Pedersen E. et al.* Temporal stability of multitrigger and episodic viral wheeze in early childhood. *Eur Respir J* 2017; 50(5): pii: 1700014. DOI: 10.1183/13993003.00014-2017
  16. *Raaymakers M.J.A., Brand P.L.P., Landstra A.M., Brouwer M.L., Balemans W.A.F., Niers L.E.M. et al.* Episodic viral wheeze and multiple-trigger wheeze in preschool children are neither distinct nor constant patterns. A prospective multicenter cohort study in secondary care. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54(9): 1439–1446. DOI: 10.1002/ppul.24411
  17. *Van Wonderen K.E., Geskus R.B., van Aalderen W.M., Mohrs J., Bindels P.J., van der Mark L.B., Ter Riet G.* Stability and predictiveness of multiple trigger and episodic viral wheeze in preschoolers. *Clin Exp Allergy* 2016; 46(6): 837–847. DOI: 10.1111/cea.12660
  18. *Jartti T., Bønnelykke K., Elenius V., Feleszko W.* Role of viruses in asthma. *Semin Immunopathol* 2020; 42(1): 61–74. DOI: 10.1007/s00281-020-00781-5
  19. *Bergroth E., Aakula M., Elenius V., Remes S., Piippo-Savolainen E., Korppi M. et al.* Rhinovirus Type in Severe Bronchiolitis and the Development of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(2): 588–595.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.08.043
  20. *Schultz A., Brand P.L.* Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? *Paediatr Respir Rev* 2011; 12(3): 160–164. DOI: 10.1016/j.prrv.2011.01.008
  21. *Caudri D.* Multi-trigger and viral wheeze: describing symptoms or defining diseases? *Eur Respir J* 2017; 50(5): pii: 1701283. DOI: 10.1183/13993003.01283-2017
  22. *Ma H., Li Y., Tang L., Peng X., Jiang L., Wan J. et al.* Impact of childhood wheezing on lung function in adulthood: A meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13(2): e0192390. DOI: 10.1371/journal.pone.0192390
  23. *Bonato M., Tiné M., Bazzan E., Biondini D., Saetta M., Baraldo S.* Early Airway Pathological Changes in Children: New Insights into the Natural History of Wheezing. *J Clin Med* 2019; 8(8): pii: E1180. DOI: 10.3390/jcm8081180
  24. *Granell R., Henderson A.J., Sterne J.A.* Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: A population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(4): 1060–1070.e11. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.046
  25. *Oksel C., Granell R., Haider S., Fontanella S., Simpson A., Turner S. et al.* Distinguishing Wheezing Phenotypes from Infancy to Adolescence. A Pooled Analysis of Five Birth Cohorts. *AnnAmThoracSoc* 2019; 16(7): 868–876. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201811-837OC
  26. *Савенкова Н.Д., Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А.* Клинико-прогностическое значение фенотипов бронхо-обструктивного синдрома для развития бронхиальной астмы у детей. *Астраханский медицинский журнал* 2019; 14(2): 51–59. [*Savenkova N.D., Dzhamagaziev A.A., Bezrukova D.A.* Clinical and prognostic significance of wheezing phenotypes for the development of bronchial asthma in children. *Astrahanskiy medicinskiy zhurnal* 2019; 14(2): 51–59. (in Russ.)] DOI: 10.17021/2019.14.2.51.59
  27. *Геппе Н.А., Иванова Н.А., Камаев А.В., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б. и др.* Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия, профилактика. Москва: МедКом-Про, 2019; 78 с. [*Geppe N.A., Ivanova N.A., Kamayev A.V., Kolosova N.G., Kondjurina E.G., Malahov A.B. et al.* Bronchial obstruction on the background of acute respiratory infection in preschool children: diagnosis, differential diagnosis, therapy, prevention. Moscow: MedKom-Pro, 2019; 78 p. (in Russ.)]
  28. *Sordillo J.E., Coull B.A., Rifas-Shiman S.L., Wu A.C., Lutz S.M., Hivert M.F. et al.* Characterization of longitudinal wheeze phenotypes from infancy to adolescence in Project Viva, a prebirth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145(2): 716–719.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.10.026
  29. *Oo S., Le Souëf P.* The wheezing child: an algorithm. *Aust Fam Physician* 2015; 44(6): 360–364
  30. *Li H.F., Yan L.P., Wang K., Li X.T., Liu H.X., Tan W.* Association between ADAM33 polymorphisms and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 2019; 20(1): 38. DOI: 10.1186/s12931-019-1006-1
  31. *Nwokoro C., Grigg J.* Preschool wheeze, genes and treatment. *Paediatr Respir Rev* 2018; 28: 47–54. DOI: 10.1016/j.prrv.2017.11.003
  32. *Селиверстова Е.Н., Башкина О.А., Стройкова Т.Р., Сергуенко Д.Ф., Аверина И.А.* Ассоциация полиморфизма гена CC16 с факторами риска формирования бронхообструктивного синдрома у детей. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина* 2018; 22(2):

- 183–190. [Seliverstova E.N., Bashkina O.A., Stroikova T.R., Sergienko D.F., Averina I.A. Association of CC16 polymorphism with risk factors of formation of broncho-obstructive syndrome in children. Vestnik Rossiiskogo universiteta družby narodov. Seriya: Meditsina 2018; 22(2): 183–190 (in Russ.)]. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-183-190
33. Петрова А.И., Гаймоленко И.Н. Факторы риска развития острой бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста. Забайкальский медицинский вестник 2019; 1: 70–75. [Petrova A.I., Gaymoleno I.N. Risk factors for acute bronchial obstruction in preschool children. Zabaikal'skii meditsinskii vestnik 2019; 1: 70–75. (in Russ.)]
34. Johansson H., Norlander K., Malinovski A. Increased prevalence of exercise-induced airway symptoms – A five-year follow-up from adolescence to young adulthood. Respir Med 2019; 154: 76–81. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.06.011
35. Guo J., Zhu W., Wang H., Holt P.G., Zhang G., Liu C. Risk factors and prognosis of recurrent wheezing in Chinese young children: a prospective cohort study. Allergy Asthma Clin Immunol 2019; 15: 38. DOI: 10.1186/s13223-019-0351-4
36. Bao Y., Chen Z., Liu E., Xiang L., Zhao D., Hong J. Risk Factors in Preschool Children for Predicting Asthma During the Preschool Age and the Early School Age: a Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Allergy Asthma Rep 2017; 17(12): 85. DOI: 10.1007/s11882-017-0753-7
37. Shen S.Y., Xiao W.Q., Lu J.H., Yuan M.Y., He J.R., Xia H.M. et al. Early life vitamin D status and asthma and wheeze: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med 2018; 18(1):120. DOI: 10.1186/s12890-018-0679-4
38. AbdelKader A.M., Nassar M.F. Serum 25-hydroxyvitamin D status and wheezing in pre-school children, Kuwait. East Mediterr Health J 2019; 25(3): 197–204. DOI: 10.26719/emhj.18.031
39. Kotecha S.J., Watkins W.J., Lowe J., Granell R., Henderson A.J., Kotecha S. Comparison of the Associations of Early-Life Factors on Wheezing Phenotypes in Preterm-Born Children and Term-Born Children. Am J Epidemiol 2019; 188(3): 527–536. DOI: 10.1093/aje/kwy268
40. Ernest E., Wainstock T., Sheiner E., Segal I., Landau D., Walfisch A. Apgar score and long-term respiratory morbidity of the offspring: a population-based cohort study with up to 18 years of follow-up. Eur J Pediatr 2019; 178(3): 403–411. DOI: 10.1007/s00431-018-03311-6
41. Hammar K.S., Hedlin G., Söderhäll C. Rhinovirus and preschool wheeze. Pediatr Allergy Immunol 2017; 28(6): 513–520. DOI: 10.1111/pai.12740
42. Rubner F.J., Jackson D.J., Evans M.D., Gangnon R.E., Tisler C.J., Pappas T.E. et al. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization and asthma risk at adolescence. J Allergy Clin Immunol 2017; 139(2): 501–507. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.049
43. De Jong C.C.M., Pedersen E.S., Goutaki M., Trachsel D., Barben J., Kuehni C.E. Do clinical investigations predict long-term wheeze? A follow-up of pediatric respiratory outpatients. Pediatr Pulmonol 2019; 54(8): 1156–1161. DOI: 10.1002/ppul.24347
44. Beigelman A., Rosas-Salazar C., Harter T.V. Childhood Asthma: Is it All About Bacteria and not About Viruses? A Pro/Con Debate. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6(3): 719–725. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.11.020
45. Kwong C.G., Bacharier L.B. Microbes and the Role of Antibiotic Treatment for Wheezy Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children. Curr Allergy Asthma Rep 2017; 17(5): 34. DOI: 10.1007/s11882-017-0701-6
46. Castro-Rodriguez J.A., Cifuentes L., Martinez F.D. Predicting Asthma Using Clinical Indexes. Front Pediatr 2019; 7: 320. DOI: 10.3389/fped.2019.00320
47. Van der Mark L.B., van Wonderen K.E., Mohrs J., van Aalderen W.M., ter Riet G., Bindels P.J. Predicting asthma in preschool children at high risk presenting in primary care: development of a clinical asthma prediction score. Prim Care Respir J 2014; 23(1): 52–59. DOI: 10.4104/pcrj.2014.00003
48. Pescatore A.M., Dogaru C.M., Duembgen L., Silverman M., Gailard E.A., Spycher B.D. et al. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough. J Allergy Clin Immunol 2014; 133(1): 111–118. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.06.002
49. Фурман Е.Г., Грымова Н.Н., Санакоева Л.П., Крылова О.А., Мазунина Е.С. Оценка риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста с помощью опросника «Asthma Prediction Tool». Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(1): 34–39. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-34-39. [Furman E.G., Grymova N.N., Sanakoeva L.P., Krylova O.A., Mazunina E.S. Risk assessment for the bronchial asthma development in infants using a russian-language version of questionnaire «Asthma Prediction Tool». Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2018; 63(1): 34–39. (In Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-34-39
50. Castro-Rodriguez J.A., Rodriguez-Martinez C.E., Ducharme F.M. Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A systematic review. Pediatr Pulmonol 2018; 53(12): 1670–1677. DOI: 10.1002/ppul.24176
51. Al-Shamrani A., Bagais K., Alenazi A., Alqwaiee M., Al-Harbi A.S. Wheezing in children: Approaches to diagnosis and management. Int J Pediatr Adolesc Med 2019; 6(2): 68–73. DOI: 10.1016/j.ijpam.2019.02.003
52. Harding T.W., Driscoll C., Hensey C.C. Strategies for treatment of pre-schoolers with episodic viral wheeze. J Paediatr Child Health 2017; 53(12): 1241. DOI: 10.1111/jpc.13798
53. Kaiser S.V., Huynh T., Bacharier L.B., Rosenthal J.L., Bakel L.A., Parkin P.C. et al. Preventing Exacerbations in preschoolers with recurrent wheeze: ameta-analysis. Pediatrics 2016; 137(6): pii: e20154496. DOI: 10.1542/peds.2015-4496
54. Foster S.J., Cooper M.N., Oosterhof S., Borland M.L. Oral prednisolone in preschool children with virus-associated wheeze: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2018; 6(2): 97–106. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30008-0

Поступила: 29.09.21

Received on: 2021.09.29

**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 2. Эхокардиография

И.Ю. Барышникова<sup>1,2</sup>, А.А. Шмальц<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Part 2. Echocardiography

I.Yu. Baryshnikova<sup>1,2</sup>, A.A. Shmalts<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Согласно действующим российским, евразийским и европейским рекомендациям по легочной гипертензии у детей и взрослых, а также рекомендациям 6-го Всемирного симпозиума по легочной гипертензии, основными эхокардиографическими показателями при оценке идиопатической и схожих форм легочной гипертензии служат расчетное систолическое, диастолическое и среднее давление в легочной артерии, соотношение размеров правого и левого желудочков сердца, индекс эксцентричности левого желудочка, систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, систолическое движение миокарда на уровне фиброзного кольца трикуспидального клапана и площадь правого предсердия. В обзоре рассматриваются возможности и ограничения современной эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца.

**Ключевые слова:** дети, эхокардиография, легочная гипертензия, врожденные пороки сердца.

**Для цитирования:** Барышникова И.Ю., Шмальц А.А. Диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 2. Эхокардиография. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 23–32. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-23-32

The calculated systolic, diastolic and mean pulmonary artery pressure, the ratio of the sizes of the right and left ventricles of the heart, the eccentricity index of the left ventricle, systolic excursion of the fibrous ring of the tricuspid valve, systolic movement of the myocardium at the level of the fibrous ring of the tricuspid valve and the area of the right atrium are the main echocardiographic indicators for assessing idiopathic and similar forms of pulmonary hypertension according to the current Russian, Eurasian and European guidelines for pulmonary hypertension in children and adults, as well as the recommendations of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. The article explores the possibilities and limitations of modern echocardiography in the diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart defects.

**Key words:** children, echocardiography, pulmonary hypertension, congenital heart disease.

**For citation:** Baryshnikova I.Yu., Shmalts A.A., Diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Part 2. Echocardiography. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(6): 23–32 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-23-32

### Эхокардиографическая диагностика врожденных пороков сердца и идиопатической легочной

© Барышникова И.Ю., Шмальц А.А., 2021

Адрес для корреспонденции: Барышникова Ирина Юрьевна – к.м.н., науч. сотр., доц. кафедры сердечно-сосудистой хирургии с курсом аритмологии и клинической электрофизиологии Института подготовки кадров высшей квалификации и профессионального образования Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, врач ультразвуковой диагностики Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0001-9445-836X  
e-mail: jatropha@mail.ru

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  
121552 Москва, Рублевское шоссе, 135

гипертензии истощающе описаны в специализированных руководствах [1–16]. Настоящий обзор посвящен эхокардиографической семиотике легочной гипертензии в различных подгруппах врожденных пороков сердца. Резидуальная легочная артериальная гипертензия после радикальной коррекции «простых» врожденных пороков сердца и легочная артериальная гипертензия при малых/сопутствующих дефектах патогенетически и клинически схожи с идиопатической легочной гипертензией.

Согласно действующим российским, евразийским и европейским рекомендациям по легочной гипертензии у детей и взрослых, а также рекомендациям 6-го Всемирного симпозиума по легочной гипертензии, основными эхокардиографическими показателями при оценке идиопатической и схожих форм легочной гипертензии служат расчетное

систолическое, диастолическое и среднее давление в легочной артерии, соотношение размеров правого и левого желудочков сердца, индекс эксцентричности левого желудочка, систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE), систолическое движение миокарда (S') на уровне фиброзного кольца трикуспидального клапана и площадь правого предсердия (табл. 1, 2; рис. 1) [7–9, 10–12, 13–16].

Систолическое давление в легочной артерии в отсутствие обструкции легочного кровотока оценивается по систолическому давлению в правом

желудочке, измеренному по скорости трикуспидальной регургитации (по градиенту систолического давления между правым желудочком и правым предсердием согласно уравнению Бернулли) [4, 5, 7–10, 13–16]. У взрослых при пиковой скорости трикуспидальной регургитации  $\leq 2,8$  м/с вероятность легочной гипертензии низкая, при скорости 2,9–3,4 м/с – умеренная, при  $>3,4$  м/с – высокая. Нормальное систолическое давление в легочной артерии, измеренное при эхокардиографии, у взрослых составляет до 40 мм рт. ст. [4].

**Таблица 1. Эхокардиографические признаки легочной гипертензии, используемые в дополнение к скорости трикуспидальной регургитации у взрослых [7–10]**

**Table 1. Echocardiographic signs of pulmonary hypertension used in addition to the rate of tricuspid regurgitation in adults**

А: желудочки	В: легочная артерия	С: нижняя полая вена и правое предсердие
Соотношение базальных диаметров ПЖ/ЛЖ $>1,0$	Время ускорения (АТ) потока в выводном тракте ПЖ $<105$ м/с и/или среднесистолическое прикрытие (notching)	Диаметр нижней полой вены $>21$ мм в сочетании с уменьшением коллабироваия на вдохе ( $<50\%$ )
Уплотнение межжелудочковой перегородки (индекс эксцентричности ЛЖ $>1,1$ в систолу и/или диастолу)	Скорость ранней диастолической легочной регургитации $>2,2$ м/с	Площадь правого предсердия в конце систолы $>18$ см
–	Диаметр ЛА $>25$ мм	–

*Примечание.* ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; ЛА – легочная артерия.

**Таблица 2. Рекомендации по трансторакальной эхокардиографической диагностике легочной гипертензии у детей [15]**

**Table 2. Recommendations for transthoracic echocardiography diagnosis of pulmonary hypertension in children**

Рекомендации	Класс, уровень
Оценка систолического давления в ЛА (в отсутствие обструкции легочного кровотока) по систолическому давлению в ПЖ, измеренному по скорости трикуспидальной регургитации	IIa–C
Оценка среднего и конечного диастолического давления в ЛА, измеренных по скорости легочной регургитации непрерывноволновым доплером (CW)	I–B
Продольная систолическая функция ПЖ (TAPSE, фракция изменения площади)	IIa–B
Измерение деформации ПЖ	IIa–B
Оценка размеров и функции ПЖ при трехмерной ЭхоКГ	IIb–B
Соотношение базального/верхушечного размеров ПЖ	IIb–B
Соотношение времени систолы и диастолы ПЖ (CW, по трикуспидальной регургитации)	IIb–B
Скорости при тканевой доплерографии (ЛЖ, перегородка, ПЖ)	IIa–B
Расширение выводного отдела ПЖ	IIb–B
Интеграл линейной скорости потока (VTI) выводного отдела ПЖ и отношение скорости трикуспидальной регургитации к VTI выводного отдела ПЖ	IIa–B
Время ускорения (АТ) потока в ЛА	I–B
Параметры ЛЖ: индекс эксцентричности в конце систолы, отношение конечных систолических размеров ПЖ/ЛЖ и классические показатели диастолической дисфункции ЛЖ	IIa–B
Увеличение размеров правого предсердия и ПЖ	IIa–B
Функция правого предсердия (деформация и объем)	IIb–B
Диастолическая функция ПЖ и ЛЖ (снижение скорости трансмитрального и транстрикуспидального потоков в раннюю диастолу (E), движение миокарда на уровне фиброзного кольца в раннюю и позднюю диастолу (E' и A'), E'/A', перегородочные E' и A'; увеличение времени спада пика E (DT), время изоволюмического расслабления ЛЖ, E/E')	IIa–B

*Примечание.* ЛА – легочная артерия; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек.

У новорожденных и младенцев физиологически повышенные легочное сосудистое сопротивление и давление в легочной артерии постепенно снижаются. Для диагностики легочной гипертензии у детей используется соотношение систолического давления в легочной артерии и систолического системного артериального давления [1, 6]. В норме у детей старше 3 мес это соотношение  $<1/3$ .

Важно помнить, что скорость и степень трикуспидальной регургитации — два несвязанных параметра и при небольшой регургитации может наблюдаться высокая легочная гипертензия; иногда у пациентов с легочной гипертензией трикуспидальная регургитация отсутствует [6, 17]. Получение адекватного спектра регургитации может быть затруднено из-за движения плоскости трикуспидального клапана в систолу; если струя регургитации эксцентрична, условие отклонения доплеровского луча менее  $20^\circ$  может не соблюдаться. В обоих случаях возможна недооценка давления в легочной артерии [4, 6, 17].

Кроме того, ряд работ демонстрирует несоответствие правила расчета давления в правом предсердии по параметрам нижней полой вены у пациентов с выраженной трикуспидальной регургитацией, находящихся на искусственной вентиляции легких и после операций на сердце и органах брюшной полости [17–19]. В этих случаях в качестве давления в правом предсердии при возможности рекомендуется использовать инвазивное центральное венозное давление или же игнорировать компонент правопредсердного давления.

Среднее и диастолическое давление в легочной артерии обычно оценивают по регургитации на легочном клапане, полный качественный спектр которой необходимо записать [1–17]. При расчете среднего давления учитывают пиковую скорость регургитации, при расчете диастолического — скорость потока в конце диастолы. Ввиду низких скоростей регургитации обязателен учет давления в правом предсердии. При тяжелой (III–IV степени) регургитации точность методик снижается; у ряда больных с легочной гипертензией регургитация, напротив, полностью отсутствует [17]. Согласно детским Европейским рекомендациям расчет среднего давления в легочной артерии может выполняться и на основе скорости трикуспидальной регургитации [16].

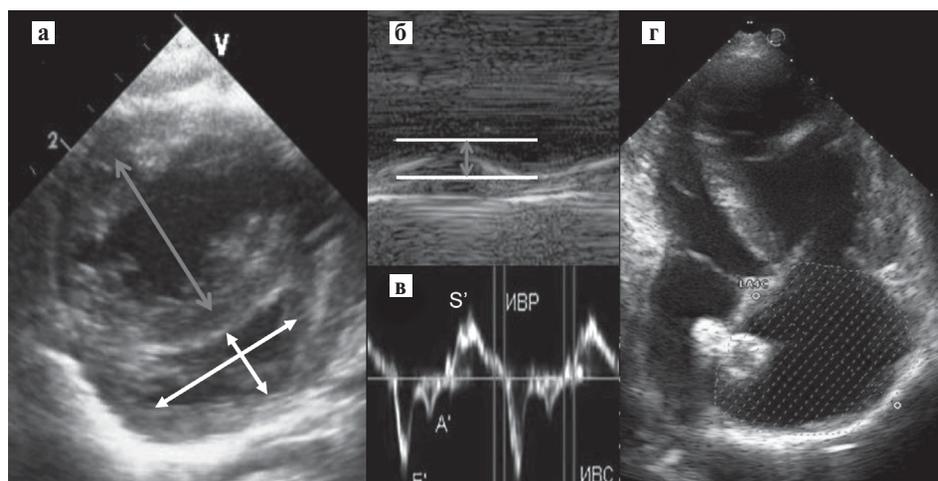
Положение межжелудочковой перегородки зависит от отношения давлений в желудочках [1–17]. В норме давление в левом желудочке значительно выше, межжелудочковая перегородка во время систолы выгибается слева направо, а левый желудочек в короткой оси имеет круглую форму. При повышении давления в правом желудочке в систолу межжелудочковая перегородка начинает отклоняться справа налево, а левый желудочек приобретает D-образную форму. Категоризировать соотношение

давлений в желудочках позволяет индекс эксцентрисности (сферичности) левого желудочка в конце систолы. Если индекс эксцентрисности  $<1,1$ , систолическое давление в правом желудочке нормальное или слегка повышено, при  $1,1–1,29$  — повышено умеренно, при  $\geq 1,3$  — значительно [4, 6, 20, 21]. Измерение проводят по короткой оси левого желудочка, чуть ниже створок митрального клапана (см. рис. 1, а). В конце систолы измеряют диаметры левого желудочка параллельно и перпендикулярно межжелудочковой перегородке, затем больший размер делят на меньший [6, 15]. Снизить информативность методики может нарушение внутривентрикулярной проводимости (блокада ножек пучка Гиса).

Показатель систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) отражает укорочение продольных волокон свободной стенки правого желудочка во время систолы и оценивается как максимальное смещение в систолу фиброзного кольца трикуспидального клапана в апикальной позиции четырехкамерной проекции в M-режиме (см. рис. 1, б) или с применением программ постобработки режима тканевого доплера [4, 15, 16, 20, 22]. У взрослых TAPSE  $<16$  мм свидетельствует о выраженной дисфункции правого желудочка. У детей с идиопатической легочной гипертензией Z-score TAPSE  $<-4,3$  служит предиктором летального исхода и необходимости в трансплантации легких [5]. TAPSE легко определяется и воспроизводится, однако зависит от угла сканирования и волюмической нагрузки и может быть псевдонормальной при врожденных пороках сердца с лево-правым сбросом или выраженной трикуспидальной регургитации [11].

Систолическое движение миокарда ( $S'$ ) на уровне фиброзного кольца трикуспидального клапана отражает его сократительную способность и оценивается при помощи тканевой доплерографии как среднее из трех последовательных сердечных циклов (см. рис. 1, в).  $S'$  трикуспидального клапана положительно коррелирует с фракцией изменения площади правого желудочка и TAPSE и отрицательно — со средним давлением в легочной артерии и регургитацией на легочном клапане [12].  $S'$  также зависит от нагрузки объемом и частоты сердечных сокращений. Нижний предел нормального значения  $S'$  для взрослых составляет  $9$  см/с (для пациентов старше 60 лет —  $8$  см/с) [23–26].  $S' <9$  см/с — предиктор фракции выброса правого желудочка  $<40\%$  [5, 24, 25].

Сохраняющаяся или прогрессирующая дилатация правого предсердия у пациентов с легочной гипертензией после радикальной коррекции «простых» врожденных пороков и при малых/сопутствующих дефектах — интегральный показатель дисфункции правого желудочка и трикуспидального клапана (см. рис. 1, г) [7–16]. У взрослых при легочной гипертензии низкого риска площадь правого предсердия  $<18$  см<sup>2</sup>, умеренного риска —  $18–26$  см<sup>2</sup>,



**Рис. 1.** Эхокардиографические показатели, характеризующие идиопатическую и схожие (резидуальную после радикальной коррекции «простых» врожденных пороков сердца и при малых/сопутствующих дефектах) формы легочной артериальной гипертензии (собственный материал).

**а** — индекс эксцентricности левого желудочка и соотношение размеров левого и правого желудочков; **б** — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE), М-режим; **в** — систолическое движение миокарда (S') на уровне фиброзного кольца трикуспидального клапана, режим тканевой доплерографии; **г** — площадь правого предсердия

**Fig. 1.** Echocardiographic indicators characterizing idiopathic and similar (residual after radical correction of “simple” congenital heart defects and with minor / concomitant defects) forms of pulmonary arterial hypertension (own material).  
**а** — index of eccentricity of the left ventricle and the ratio of the sizes of the left and right ventricles; **б** — systolic excursion of the fibrous ring of the tricuspid valve (TAPSE), M-mode; **в** — systolic movement of the myocardium (S') at the level of the fibrous ring of the tricuspid valve, tissue Doppler sonography; **г** — right atrial area.

высокого риска  $>26 \text{ см}^2$  [7–10]. Информативность диаметра легочной артерии как критерия степени тяжести легочной гипертензии после радикальной коррекции «простых» врожденных пороков сердца низкая [1, 2, 5]. У пациентов с «простыми» дефектами (с лево-правым сбросом и синдромом Эйзенменгера), помимо описанных показателей, необходимо оценить морфологию и размер дефекта, направление сброса крови и градиент систолического давления на дефекте (рис. 2) [1, 2, 14, 20, 27, 28].

Понятия «рестриктивный» и «нерестриктивный» посттрикуспидальный дефект определяются отношением размера дефекта к диаметру аорты (аортального клапана при дефекте межжелудочковой перегородки и соответствующих отделов аорты при дефекте аортолегочной перегородки и открытом артериальном протоке). В случае сопоставимых размеров дефекта и аорты первый определяется как нерестриктивный, т.е. не способный ограничить патологический сброс крови из артериальных камер сердца, при меньших (хотя бы на 1/3 диаметра), по сравнению с аортой, размерах — как рестриктивный [1, 2, 14, 20, 27, 28]. При претрикуспидальных дефектах понятие «рестриктивности» четко не определено.

При рестриктивных посттрикуспидальных дефектах величина артериовенозного сброса зависит как от величины дефекта, так и от соотношения легочного и системного сосудистых сопротивлений [1, 2, 14, 20, 27, 28]. В этом случае градиент систолического давления на дефекте отражает величину систолического

давления в правом желудочке и легочной артерии: больше градиент — меньше давление (см. рис. 2, а).

При нерестриктивных посттрикуспидальных дефектах 100% легочная гипертензия существует с рождения и вызвана прямой передачей давления системного желудочка, а величина артериовенозного сброса зависит от соотношения легочного и системного сопротивлений [1, 14, 27, 28]. У пациентов с синдромом Эйзенменгера может визуализироваться праволевый или перекрестный сброс (см. рис. 2, б). У больных со 100% легочной гипертензией эхокардиографическая визуализация низкоскоростного двунаправленного сброса на дефектах, особенно на открытом артериальном протоке и дефекте аортолегочной перегородки, может быть затруднена [1, 2, 14, 20, 27, 28].

Пре- или посттрикуспидальная локализация дефекта в известной мере влияет на адаптацию правого желудочка к легочной гипертензии [27]. У пациентов с претрикуспидальными дефектами высокая легочная гипертензия формируется достаточно поздно, после длительной объемной перегрузки и периода относительной компенсации. При этом развитие высокой гипертензии часто сопровождается значительной дилатацией и дисфункцией правых камер сердца, схожей с идиопатической легочной гипертензией (см. рис. 2, в).

Существующая у больных с нерестриктивными посттрикуспидальными дефектами с рождения 100%-я легочная гипертензия обычно сопровождается относительно хорошей адаптацией правого

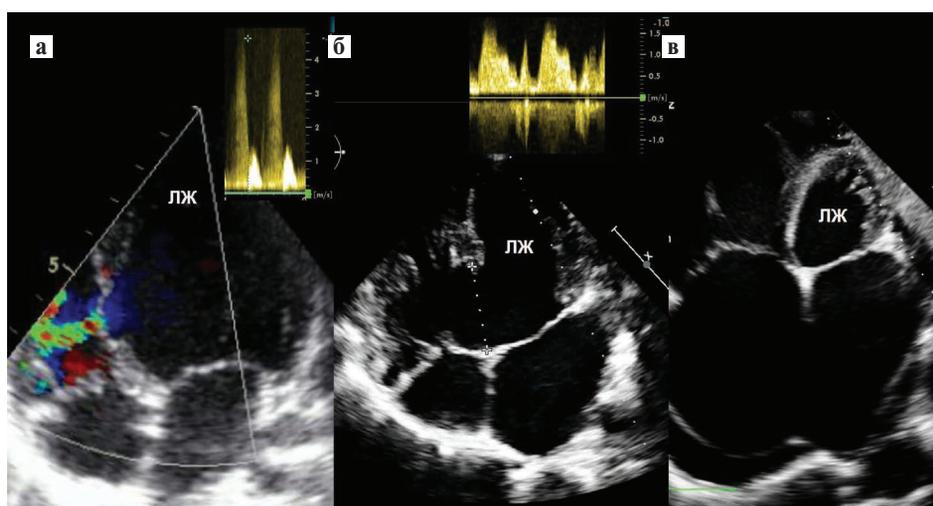


Рис. 2. Адаптация правых камер сердца к высокой легочной гипертензии у пациентов с пре- и посттрикуспидальными дефектами (собственный материал).

**а** — мышечный межжелудочковый дефект с артериовенозным сбросом у ребенка 6 лет: градиент систолического давления левый желудочек-правый желудочек 85 мм рт. ст., увеличены левые отделы сердца; **б** — нерестриктивный приточный межжелудочковый дефект у пациента с синдромом Эйзенменгера; **в** — большой межпредсердный дефект у пациентки 73 лет с легочной артериальной гипертензией, недостаточностью трикуспидального клапана III степени и мерцательной аритмией: расчетное давление в правом желудочке 82 мм рт. ст. ЛЖ — левый желудочек.

Fig. 2. Adaptation of the right heart chambers to high pulmonary hypertension in patients with pre- and post-tricuspid defects (own material).

**а** — muscle defect of the interventricular septum with arteriovenous discharge in a 6-year-old child: systolic pressure gradient left ventricle-right ventricle 85 mm Hg, the left heart is enlarged; **б** — non-restrictive inflow ventricular septal defect in a patient with Eisenmenger's syndrome; **в** — large atrial septal defect in a 73-year-old patient with pulmonary arterial hypertension, grade 3 tricuspid valve insufficiency and atrial fibrillation: the calculated pressure in the right ventricle is 82 mm Hg.

желудочка с выраженной гипертрофией, незначительной дилатацией и сохранной систолической функцией [27, 29]. В такой ситуации оба желудочка работают почти как одна сокращающаяся камера, обеспечивая системный и легочный кровоток, и лучше адаптируются к высокому легочному сопротивлению.

Информативность индекса формы левого желудочка в качестве критерия тяжести легочной гипертензии у пациентов с большим межжелудочковым дефектом невелика [6, 21]. TAPSE зависит от объемной перегрузки и при лево-правом сбросе может быть псевдонормальной [11, 23]. Различия в ремоделировании и адаптации правого желудочка к легочной гипертензии у больных с пре- и посттрикуспидальными дефектами могут успешно выявляться с помощью спекл-трекинга [30]. Для идентификации и прогнозирования систолической дисфункции правого желудочка глобальная продольная деформация <20% имеет большую чувствительность по сравнению с обычно применяемыми методиками.

Выполняя эхокардиографическую оценку легочной гипертензии у пациентов со «сложными» врожденными пороками сердца (с би- и уникуспидальной гемодинамикой), важно определиться в отсутствии стеноза легочной артерии (клапанного, подклапанного или надклапанного — врожденного или созданного путем хирургического сужива-

ния) в качестве компонента порока [1, 2, 20, 27, 28]. У больных с бивентрикулярной гемодинамикой и стенозом легочной артерии по скорости регургитации на венозном атриовентрикулярном клапане можно рассчитать лишь систолическое давление в венозном желудочке. Для приблизительной же оценки систолического давления в системе малого круга кровообращения градиент систолического давления на пути оттока в легочную артерию следует вычесть из расчетного давления в венозном желудочке (рис. 3) [1, 2, 20, 27, 28].

Изолированный клапанный стеноз легочной артерии не препятствует оценке диастолического давления в легочной артерии по скорости легочной регургитации, при подклапанном, надклапанном (например, после суживания легочной артерии) или многоуровневом стенозе измерение диастолического давления неинформативно [17, 20]. В отсутствие антеградного кровотока через легочный клапан (атрезия легочной артерии, после операции Фонтена или двунаправленного кавопульмонального анастомоза с перевязкой легочного ствола) скорость регургитации на венозном атриовентрикулярном клапане не несет информации о давлении в системе малого круга кровообращения [1, 2, 27, 28].

Рядом авторов у пациентов со «сложными» врожденными пороками сердца и системно-легочными анастомозами делаются попытки оценки

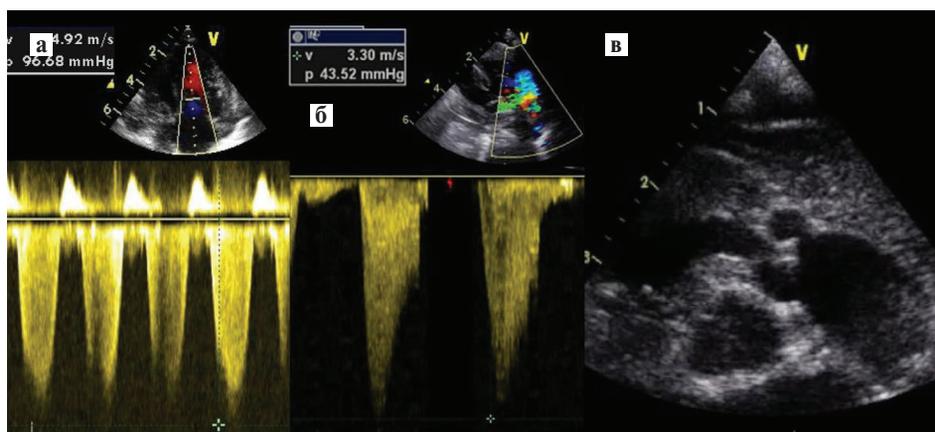


Рис. 3. Оценка систолического давления в легочной артерии при сложных врожденных пороках сердца со стенозом легочной артерии (собственный материал).

а — оценка расчетного давления в венозном желудочке по скорости регургитации на венозном атриовентрикулярном клапане; б — оценка градиента систолического давления на пути оттока из венозного желудочка в легочную артерию с последующим вычитанием полученного значения из расчетного давления в венозном желудочке; в — комбинированный клапанный и подклапанный стеноз легочной артерии.

Fig. 3. Assessment of systolic pressure in the pulmonary artery in complex congenital heart defects with pulmonary artery stenosis (own material).

а — estimation of the calculated pressure in the venous ventricle by the rate of regurgitation on the venous atrioventricular valve; б — evaluation of the gradient of systolic pressure along the outflow path from the venous ventricle to the pulmonary artery, followed by subtracting the resulting value from the calculated pressure in the venous ventricle; в — combined valvular and subvalvular stenosis of the pulmonary artery.

систолического давления в легочной артерии путем измерения градиента давления на анастомозе и вычитания его из системного артериального давления [1, 2, 27]. Однако из-за возможности различных типов, уровня наложения, длины и пространственной формы анастомозов градиент давления может быть недостоверен. Большие по диаметру системно-легочные анастомозы (центральный, Ватерстоуна—Кули и др.), наложенные пациентам с исходно обедненным легочным кровотоком (тетрада Фалло и др.), при длительном функционировании могут приводить к высокой легочной гипертензии без градиента на анастомозе [1, 14, 28].

При наличии в качестве компонента «сложного» врожденного порока сердца атриовентрикулярной и/или вентрикулоартериальной дискордантности с отхождением легочной артерии от морфологически левого желудочка (транспозиция магистральных сосудов, корригированная транспозиция магистральных сосудов и др. — рис. 4) для оценки расчетного давления в легочной артерии должна применяться скорость регургитации на венозном, морфологически митральном клапане [1, 2, 20, 27]. Морфологически левый желудочек и митральный клапан, приспособленные к функционированию в условиях системного давления, адаптируются к высокой гипертензии лучше, чем морфологически правый желудочек и трикуспидальный клапан; дилатация и дисфункция венозного морфологически левого желудочка и венозного митрального клапана могут не наблюдаться длительное время [1, 2, 20, 27]. Применение таких традиционных эхокардиографических

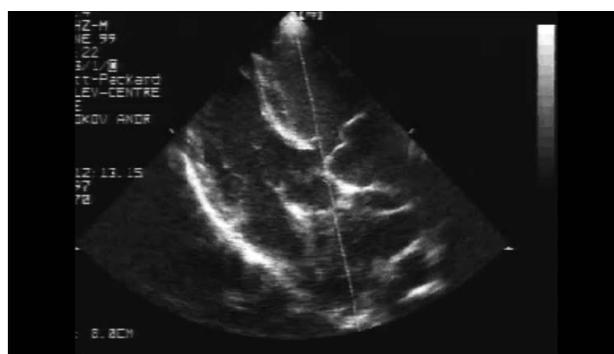


Рис. 4. Вентрикулоартериальная дискордантность (транспозиция магистральных артерий) с межжелудочковым дефектом после суживания легочной артерии (собственный материал). Легочная артерия отходит от морфологически левого, аорта — от морфологически правого желудочка.

Fig. 4. Ventriculoarterial discordance (transposition of the great arteries) with ventricular septal defect after pulmonary artery narrowing (own material). The pulmonary artery departs from the morphologically left ventricle, the aorta from the morphologically right ventricle.

показателей степени тяжести легочной гипертензии, как индекс эксцентричности левого желудочка и соотношения базальных диаметров левого и правого желудочков в этой ситуации не имеет смысла.

У пациентов с простой транспозицией магистральных артерий, переживших период новорожденности без оперативного лечения, исходно системное давление в легочной артерии постепенно снижается; о давлении в малом круге кровообращения можно судить по скорости регургитации на венозном морфологически митральном клапане или по градиенту

систолического давления на открытом артериальном протоке [1, 2, 6]. При наличии межжелудочкового дефекта легочная гипертензия, как правило, сохраняется; обязательно измерение градиента давления на дефекте. При стенозе легочной артерии высокой гипертензии, как правило, не бывает.

Оценка легочной гипертензии при двойном отхождении магистральных артерий с нерестриктивным подаортальным межжелудочковым дефектом аналогична таковой при изолированном дефекте межжелудочковой перегородки; стеноз легочной артерии в качестве компонента порока может предотвратить от развития легочной гипертензии [1, 2, 6]. Оценка легочной гипертензии при двойном отхождении магистральных артерий с подлегочным межжелудочковым дефектом схожа с оценкой при транспозиции магистральных артерий. У пациентов с общим артериальным стволом и межжелудочковым дефектом, за исключением редких случаев стеноза легочной артерии в месте отхождения, 100%-я легочная гипертензия существует с рождения, а эхокардиографическая семиотика схожа с таковой нерестриктивных посттрикуспидальных дефектов [1, 2].

К посткапиллярной легочной гипертензии могут приводить как врожденные аномалии левых отделов сердца (стеноз легочных вен, трехпредсердное сердце, врожденные пороки митрального и аортального клапанов, патология дуги аорты), так и дисфункция системного желудочка (рис. 5) [1, 2, 7–15, 20, 27, 28]. Причиной систолической и/или диастолической дисфункции системного желудочка могут быть относительная его гипоплазия, фиброэластоз эндокарда, выраженная гипертрофия, длительное функционирование морфологически правого желудочка в несвойственной ему системной циркуляции и вторичное нарушение функции при различных

врожденных пороках (при врожденной патологии коронарных артерий и др.). Частота дисфункции системного желудочка у больных с врожденными пороками увеличивается с возрастом и иногда может быть связана с перенесенными кардиохирургическими операциями [27].

Систолическая дисфункция системного желудочка — одна из причин посткапиллярной легочной гипертензии. Фракция выброса и/или фракция укорочения системного желудочка, оцененные методами Тейхольца и Симпсона, имеют некоторые ограничения — при неэллипсоидной геометрии системного желудочка, гиповолии, тяжелой митральной регургитации и др. В арсенале современного специалиста насчитывается более 15 методик оценки систолической функции миокарда (тканевая доплерография, методика тканевого следа, трехмерная эхокардиография и др.; см. рис. 5, в).

Выявление диастолической дисфункции системного желудочка может представлять трудности. Эхокардиографические критерии диастолической дисфункции морфологически левого желудочка у взрослых с бивентрикулярной гемодинамикой приведены в табл. 3 [31]. Нормативная база диастолической дисфункции системного желудочка при некорригированных врожденных пороках и морфологически правого системного желудочка не разработана.

Дифференциальная эхокардиографическая диагностика пре- и посткапиллярной легочной гипертензии основывается на анатомических и функциональных изменениях. О посткапиллярной гипертензии свидетельствуют увеличение конечного систолического размера левого предсердия, отклонение межпредсердной перегородки вправо, E/A митрального клапана >1; снижение

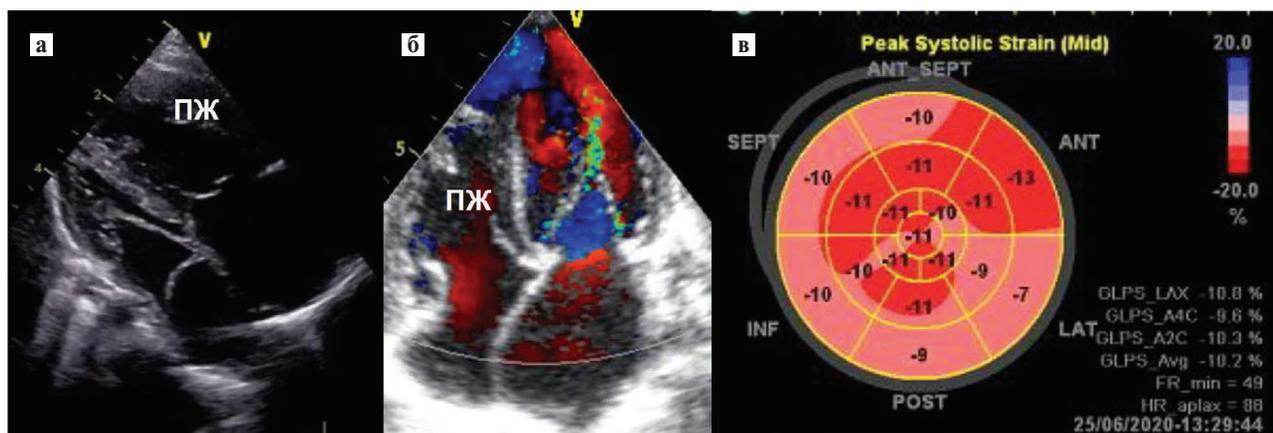


Рис. 5. Врожденные пороки сердца с посткапиллярной легочной гипертензией (собственный материал). а — трехпредсердное сердце — мембрана в левом предсердии; б — врожденный подклапанный митральный стеноз; в — оценка систолической функции системного желудочка методикой спекл-трекинг. Global Strain = -10,2%. ПЖ — правый желудочек.  
Fig. 5. Congenital heart defects with postcapillary pulmonary hypertension (own material). а — three atrial heart — a membrane in the left atrium; б — congenital subvalvular mitral stenosis; в — evaluation of the systolic function of the systemic ventricle using speckle tracking. Global Strain = -10.2%.

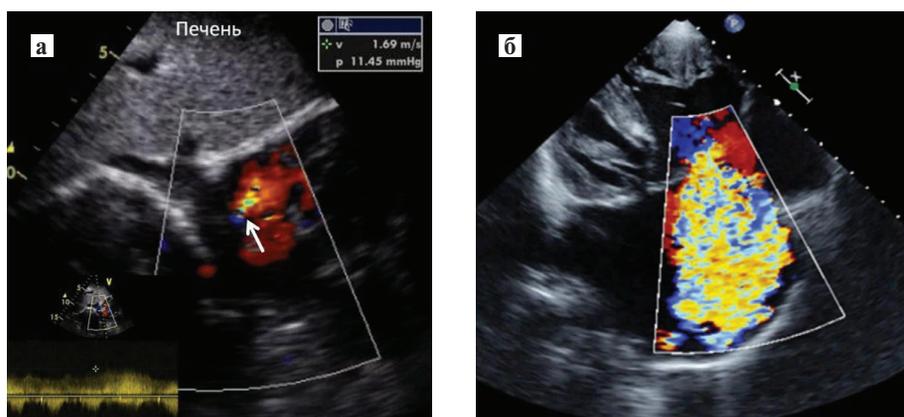


Рис. 6. Врожденные пороки сердца с унивентрикулярной гемодинамикой.

а — оценка давления в легочной артерии после операции Фонтана по скорости кровотока на фенестрации между кондуитом и артериальным предсердием (собственный материал); б — выраженная недостаточность общего атриовентрикулярного клапана при полной форме атриовентрикулярного канала с гипоплазией левого желудочка как причина посткапиллярной легочной гипертензии после двунаправленного cavoпупулмонального анастомоза [34].

Fig. 6. Congenital heart defects with univentricular hemodynamics.

а — assessment of the pressure in the pulmonary artery after the Fontan operation by the blood flow velocity on the fenestration between the conduit and the atrial artery (own material); б — severe insufficiency of the common atrioventricular valve as a cause of postcapillary pulmonary hypertension after a bidirectional cavopulmonary anastomosis with a full form of the atrioventricular canal with left ventricular hypoplasia [34].

движения миокарда левого желудочка на уровне фиброзного кольца в раннюю диастолу в режиме тканевой доплерографии (E') и отношение раннедиастолических скоростей трансмитрального потока к движению миокарда на уровне фиброзного кольца митрального клапана >10 [31, 32, 33].

У пациентов с некорригированным функционально единственным желудочком сердца без стеноза легочной артерии скорость регургитации на атриовентрикулярных клапанах отражает систолическое давление в системном желудочке и легочной артерии, при стенозе легочной артерии — только в системном желудочке [1, 20, 27]. Подлегочный стеноз у больных с двуприточным левым желудочком и атрезией трикуспидального клапана с дискордантным вентрикуло-артериальным соотношением может быть обусловлен рестриктивным межжелудочковым дефектом [27].

После операции Фонтана при циркуляции, обеспечиваемой единственной желудочковой камерой в двух последовательно замкнутых кругах кровообращения, легочный кровоток осуществляется за счет прямого поступления крови из системных вен, а оценить давление в легочной артерии методом эхокардиографии нельзя [1, 2, 14, 27, 28]. Однако при наличии фенестрации между путями оттока крови в легочную артерию и артериальным предсердием косвенное представление о давлении в малом круге кровообращения составить можно: в отсутствие причин для посткапиллярной легочной гипертензии скорость кровотока на фенестрации >1,8 м/с свидетельствует о венозной гипертензии (рис. 6, а) [27].

Посткапиллярная легочная гипертензия при врожденных пороках с унивентрикулярной гемодинамикой может быть обусловлена как анатомическими компонентами порока (рестриктивное

Таблица 3. Эхокардиографические критерии диастолической дисфункции системного морфологически левого желудочка у взрослых с бивентрикулярной гемодинамикой [31, 32]

Table 3. Echocardiographic criteria for diastolic dysfunction of the systemic morphologically left ventricle in adults with biventricular hemodynamics

Параметр	Норма	I степень	II степень	III степень
Релаксация левого желудочка	Норма	Нарушена	Нарушена	Нарушена
Давление в левом предсердии	Норма	Норма	Повышено	Повышено
Митральное E/A	≥0,8	≤0,8	0,8–2,0	>2,0
Среднее E/E'	<10	<10	10–14	14
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации, м/с	<2,8	<2,8	2,8	2,8
Индексированный объем левого предсердия, мл/м <sup>2</sup>	Норма	Норма или повышен	Повышен	Повышен

межпредсердное сообщение при атрезии или стенозе артериального атриовентрикулярного клапана), так и нарушением функции единственного желудочка и атриовентрикулярных клапанов (рис. 6, б) [14, 27, 28]. Тщательная оценка систолической и диастолической функции единственного желудочка и атриовентрикулярных клапанов крайне важна для исключения посткапиллярного генеза легочной гипертензии после операции Фонтена.

Возможности эхокардиографии в диагностике сегментарной легочной гипертензии ограничены: можно

лишь предположить наличие системно-легочных коллатералей. В то же время делаются попытки косвенно судить о тяжести легочно-сосудистой болезни в кровоснабжаемых коллатеральными сегментах легких путем измерения скорости кровотока в устье коллатерали: скорость >4 м/с может свидетельствовать либо о стенозе коллатерали (в известной мере защищающем от легочной гипертензии), либо о высокой, но еще гиперволемической гипертензии [27].

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. *Lai W.W., Mertens L.L., Cohen M.S., Geva T.* Echocardiography in pediatric and congenital heart disease. From Fetus to Adult. Second Edition. New Delhi: Wiley Blackwell; 2016: 929
2. *Anderson R.H., Baker E.J., Penny D.J., Redington A.N., Rigby M.L., Wernovsky G.* Paediatric cardiology. Third edition. Churchill Livingstone: Elsevier; 2009: 1344
3. *Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L. et al.* Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28 (Issue 1):1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
4. *Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., Hua L., Handschumacher M.D., Chandrasekaran K. et al.* Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010
5. *Zaidi A., Knight D.S., Augustine D.X., Harkness A., Oxborough D., Pearce K. et al.* Echocardiographic assessment of the right heart in adults: a practical guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract* 2020; 7(1): G19–G41. DOI: 10.1530/ERP-19-0051
6. *Skinner G.J.* Echocardiographic Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension for Pediatricians and Neonatologists. *Front Pediatr* 2017; 5: 168. DOI: 10.3389/fped.2017.00168019
7. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Российские клинические рекомендации, 2020. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/159\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/159_1). Ссылка активна на 02.07.2021. [Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian clinical guidelines, 2020. (in Russ.)]
8. *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., Martynuk 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
9. *Galié 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)
10. *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). pii: 1801904. DOI: 10.1183/13993003.01904-2018
11. *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): pii: 1801916. DOI: 10.1183/13993003.01916-2018
12. *Vachiery J.L., Tedford R.J., Rosenkranz S., Palazzini M., Lang I., Guazzi M. et al.* Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019; 53(1): pii: 1801897. DOI: 10.1183/13993003.01897-2018
13. Легочная гипертензия у детей. Российские клинические рекомендации, 2017. Доступно по ссылке: [https://dzhmao.ru/spez/klin\\_recom/neonatologiya/legochnGiper.pdf](https://dzhmao.ru/spez/klin_recom/neonatologiya/legochnGiper.pdf) Ссылка доступна на 02.07.2021. [Pulmonary hypertension in children. Russian clinical guidelines, 2017. (in Russ.)]
14. Гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца, у детей. Российские клинические рекомендации, 2018. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/50\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/50_1). Ссылка доступна на 02.07.2021. [Hypertensive pulmonary vascular disease associated with congenital heart diseases in children. Russian clinical guidelines, 2018. (in Russ.)]
15. *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
16. *Koestenberger M., Apitz C., Abdul-Khaliq H., Hansmann G.* Transthoracic echocardiography for the evaluation of children and adolescents with suspected or confirmed pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and D6PK. *Heart.* 2016; 102 Suppl 2: ii14–22. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-307200
17. *Amsellem M., Sternbach J.M., Adigopula S., Kobayashi Y., Vu T.A., Zamanian R. et al.* Addressing the controversy of estimating pulmonary arterial pressure by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016; 29: 93–102. DOI: 10.1016/j.echo.2015.11.001

18. Yock P.G., Popp R.L. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657–662. DOI: 10.1161/01.CIR.70.4.657
19. Fisher M.R., Forfia P.R., Chamara E., Housten-Harris T., Champion H.C., Girgis R.E. et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(7): 615–621. DOI: 10.1164/rccm.200811-1691OC
20. Rimington H., Chambers J.B. Echocardiography. A practical guide for reporting and interpretation. Third edition. CRC Press; 2016: 246
21. Abraham S., Weismann C.G. Left ventricular end-systolic eccentricity index for assessment of pulmonary hypertension in infants. *Echocardiography* 2016; 33: 910–915. DOI: 10.1111/echo.13171/
22. Forfia P.R., Fisher M.R., Mathai S.C., Housten-Harris T., Hemnes A.R., Borlaug B.A. et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(9):1034–1041. DOI: 10.1164/rccm.200604-547OC
23. Gurudevan S.V., Malouf P.J., Kahn A.M., Auger W.R., Waltman T.J., Madani M. et al. Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance using Doppler tissue imaging of the tricuspid annulus. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20(10): 1167–1171. DOI: 10.1016/j.echo.2007.02.004
24. De Castro S., Cavarretta E., Milan A., Caselli S., Di Angelantonio E., Vizza Carmine D. et al. Usefulness of tricuspid annular velocity in identifying global RV dysfunction in patients with primary pulmonary hypertension: a comparison with 3D echo-derived right ventricular ejection fraction. *Echocardiography* 2008; 25(3): 289–293. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2007.00587.x
25. Friedberg M., Merten L. Tissue velocities, strain, and strain rate for echocardiographic assessment of ventricular function in congenital heart disease. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 585–593. DOI: org/10.1093/ejehoccard/jep045
26. Eidem B.W., McMahon C.J., Cohen R.R., Wu J., Finkelshsteyn I., Kovalchin J.P. et al. Impact of cardiac growth on Doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(3): 212–221. DOI: 10.1016/j.echo.2003.12.005
27. Mocerì P., Li W., Dimopoulos K. Echocardiography in the Diagnosis and Follow-Up of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease. In: Dimopoulos K, Diller GP (eds). *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease*. Springer; 2017: 163–179. DOI: 10.1007/978-3-319-46028-4
28. Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Плотникова Л.Р. Легочная гипертензия у детей с врожденными пороками сердца. Москва: Кедр; 2018: 91. [Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., Plotnikova L.R. Pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. Moscow: Kedr; 2018: 91 (in Russ.)]
29. Mocerì P., Kempny A., Lioudakis E., Alonso Gonzales R., Germanakis I., Diller G.P. et al. Physiological differences between various types of Eisenmenger syndrome and relation to outcome. *Int J Cardiol* 2015; 179: 455–460. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.11.100
30. Mocerì P., Iriart X., Bouvier P., Baudouy D., Gibelin P., Saady R. et al. Speckle-tracking imaging in patients with Eisenmenger syndrome. *Arch Cardiovasc Dis* 2016; 109(2): 104–112. DOI: 10.1016/j.acvd.2015.11.013
31. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P., Byrd B.F., Dokainish H., Edvardsen T. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 277–314. DOI: org/10.1016/j.echo.2016.01.011
32. Augustine D.X., Coates-Bradshaw L.D., Willis J., Harkness A., Ring L., Grapsa J. et al. BSE pulmonary hypertension guideline. *Echo Res Pract* 2018; 5 (3): G11–G24. DOI: 10.1530/ERP-17-0071
33. Бокерия Л.А., Барышников И.Ю., Горбачевский С.В. Эхокардиография в диагностике и оценке легочной гипертензии. Учебное пособие. Москва, 2017; 54 с [Bokeriya L.A., Baryshnikova I.Yu., Gorbachevsky S.V. Echocardiography in the diagnosis and assessment of pulmonary hypertension. Tutorial. Moscow, 2017; 54 p. (in Russ.)]

Поступила: 27.07.21

Received on: 2021.07.27

**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.

# Вторичная стероидная резистентность идиопатического нефротического синдрома у детей: состояние проблемы

С.Л. Морозов<sup>1,2</sup>, Н.В. Воеводина<sup>2</sup>, В.В. Длин<sup>1</sup>

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

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

## Secondary steroid resistance of idiopathic nephrotic syndrome in children: state of the problem

S.L. Morozov<sup>1,2</sup>, N.V. Voevodina<sup>2</sup>, V.V. Dlin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Понятие формирования стероидной резистентности у детей с нефротическим синдромом, которые изначально были к ним чувствительны, известно давно. Несмотря на несколько зарубежных исследований, данная проблема остается неизученной в достаточной мере. Результаты представленного обзорного исследования демонстрируют недостаточность информации по многим важным аспектам вторично резистентного нефротического синдрома. В частности, остаются неизвестными истинные причины и патогенез резистентности к глюкокортикостероидам, несмотря на давнее существование этой проблемы в педиатрической нефрологии. С одной стороны, такие пациенты клинически схожи с пациентами со стероид-резистентным нефротическим синдромом, но при этом имеют в целом относительно благоприятный исход. С другой стороны, неоднозначный ответ на стероидную и иммуносупрессивную терапию препятствуют разработке единой концепции заболевания и патогенетической терапии. Таким образом, важная задача для будущих исследований состоит в поиске причин развития поздней (вторичной) стероидной резистентности и на основании этого разработке и широком внедрении в клиническую практику персонализированного терапевтического подхода к ведению детей.

**Ключевые слова:** дети, стероид-резистентный нефротический синдром, вторичная стероидная резистентность, болезнь минимальных изменений, фокальный сегментарный гломерулосклероз, глюкокортикостероиды.

**Для цитирования:** Морозов С.Л., Воеводина Н.В., Длин В.В. Вторичная стероидная резистентность идиопатического нефротического синдрома у детей: состояние проблемы. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 33–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-33-38

The concept of the steroid resistance in children with nephrotic syndrome, who were initially sensitive to steroids, has been known for a long time. Despite several foreign studies, this problem remains largely unexplored. The results of the presented review demonstrate a lack of information on many important aspects of resistant nephrotic syndrome. In particular, the true causes and pathogenesis of glucocorticosteroid resistance remain unknown, despite the long history of this problem in pediatric nephrology. On the one hand, such patients are clinically similar to the patients with steroid-resistant nephrotic syndrome, but at the same time they have a relatively favorable outcome in general. On the other hand, the ambiguous response to the steroid and immunosuppressive therapy hinders the development of a unified concept of the disease and pathogenetic therapy. Thus, an important task for future research is to find the reasons for the development of late (secondary) steroid resistance and, to develop and implement a personalized therapeutic approach to the management of children into clinical practice.

**Key words:** children, steroid-resistant nephrotic syndrome, secondary steroid resistance, minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, glucocorticosteroids.

**For citation:** Morozov S.L., Voevodina N.V., Dlin V.V. Secondary steroid resistance of idiopathic nephrotic syndrome in children: state of the problem. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(6): 33–38 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-33-38

**В**настоящее время нефротический синдром занимает ведущую позицию среди гломерулопатий в детском возрасте. В педиатрической нефрологии чрезвычайно важно выделение различных типов нефротического синдрома, так как от этого зависят не только тактика ведения пациента, но и прогноз

заболевания в целом [1]. Выделяют следующие варианты нефротического синдрома:

- врожденный нефротический синдром с манифестацией в первые 3 мес жизни ребенка;
- инфантильный нефротический синдром с манифестацией между 3-м и 12-м месяцами жизни ребенка;

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Морозов Сергей Леонидович – к.м.н., ст. науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек 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., руководитель отдела наследственных и приобретенных болезней почек имени 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

Воеводина Наталия Валерьевна – врач-ординатор Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-1054-7507 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

– генетический нефротический синдром, обусловленный мутациями в генах, ответственных за синтез белков, участвующих в формировании щелевой диафрагмы (подоцин и др.);

– первичный нефротический синдром, обусловленный первичным дефектом в гломерулах, представляющий собой самостоятельное заболевание с различными морфологическими вариантами гломерулонефритов;

– вторичный нефротический синдром, предшествующий, сопутствующий или последующий другому установленному заболеванию (системные заболевания соединительной ткани или сосудов, геморрагический васкулит и др.);

– идиопатический нефротический синдром неуточненного происхождения;

– семейный нефротический синдром нередко с одинаковым гистологическим типом у 2 членов семьи и более;

– синдромный нефротический синдром в составе ряда врожденных синдромов (Нейл–Пателла, Шимке, Дениса–Драша и др.).

Кроме того, в зависимости от чувствительности к стероидной терапии нефротический синдром принято разделять на стероид-чувствительный, стероид-резистентный и стероид-зависимый [1]. Наиболее важную проблему в педиатрической нефрологии представляет собой стероид-резистентный нефротический синдром, так как имеет зачастую неблагоприятный прогноз и требует длительной терапии иммуносупрессивными препаратами. По определению IPNA (International Pediatric Nephrology Association) по диагностике и лечению детей со стероид-резистентным нефротическим синдромом за 2020 г., основные критерии нефротического синдрома определяются как наличие протеинурии  $>40$  мг/ч/м<sup>2</sup> или  $\geq 1000$  мг/м<sup>2</sup>/сут или отношение белка к креатинину мочи  $\geq 200$  мг/ммоль (2 мг/мг) или 3 «+» на тест-полосках в моче в комбинации с гипоальбуминемией ( $<30$  г/л) или отеками [2].

Основной способ лечения при нефротическом синдроме – использование глюкокортикостероидов, которые на протяжении десятилетий демонстрируют хорошие результаты в терапии идиопатического нефротического синдрома. Однако отмечается, что за последнее время увеличилось число изначально чувствительных к глюкокортикостероидной терапии пациентов, у которых со временем развивается к ним устойчивость. В такой ситуации констатируют позднюю (вторичную) стероидную резистентность. Определение того, как ребенок реагирует на терапию кортикостероидами, необходимо не только для понимания дальнейшей тактики лечения, но и для прогнозирования исхода заболевания, определении риска развития или прогрессирования почечной недостаточности.

Следуя из определения, поздний стероид-резистентный нефротический синдром представ-

ляет собой нефротический синдром, при котором в дебюте заболевания достигнута полная клинико-лабораторная ремиссия и отсутствовал ответ на глюкокортикостероидную терапию при его рецидивах [3]. К сожалению, в настоящее время не существует четких критериев определения вторичной стероидной резистентности, что приводит зачастую к различным взглядам на проблему в целом. Так, С. Straatmann и соавт. (2013) [4], наряду с развитием последующей резистентности, допускают частичный ответ на стероиды, при этом длительность терапии, при которой ожидается ответ на стероидную терапию, составляет 4 нед для полной дозы (2 мг/кг/24 ч, максимум 60 мг/24 ч). Между тем Р. Schwadereg и соавт. [5] придерживаются другой схемы терапии, при которой после 4 нед лечения преднизолоном в полной дозе (2 мг/кг/24 ч, максимум 60 мг/24 ч) следует альтернирующий прием глюкокортикостероидов (40 мг/м<sup>2</sup>/48 ч) еще в течение 4 нед [4, 5].

В ходе поиска и анализа данных по вопросу вторичной резистентности нефротического синдрома нам стало очевидно, что, несмотря на многолетнее существование данной проблемы в педиатрической практике, по этому вопросу мало накоплено однозначных сведений. По этой причине мы обобщили всю информацию в целях оценки существующей проблемы и перспективных разработок для их решения.

Согласно изученным материалам частота развития вторичной стероидной резистентности широко варьирует и зависит от величины исследуемой когорты, а также используемых критериев включения и исключения. Так, J.S. Kim и соавт. [6] обнаружили, что из 115 детей, чувствительных к стероидам, у 17% в последующем развилась резистентность к стероидам. Между тем в отчете международного национального исследования заболеваний почек у детей получены меньшие результаты, всего 43 (13,8%) из 311 пациентов были отнесены в группу поздней стероидной резистентности [7]. Н.Р. Yeh и соавт. [3] сообщили, что только у 2,5% из 480 наблюдаемых с нефротическим синдромом детей развилась поздняя резистентность к глюкокортикостероидам. В том же диапазоне результаты получили R.N. Srivastava и соавт. [10] и Р. Schwadereg и соавт. [5] – 3 и 3,8% соответственно. По данным Н. Otukesh и соавт. [8], среди детей со стероид-резистентным нефротическим синдромом первичная стероидная резистентность была у 59 (80,8%), а поздняя стероидная резистентность – у 14 (19,2%).

Нами проведен анализ частоты развития нефротического синдрома с поздней резистентностью к глюкокортикостероидам по данным литературы за период 1975–2015 гг., которая в среднем составила  $7,5 \pm 6,2\%$  (табл. 1).

Хотя авторами и приведены данные по развитию вторичной стероидной резистентности идиопатического нефротического синдрома, существует ряд факторов, которые затрудняют правильность

оценки истинной вторичной резистентности к глюкокортикостероидам [11]:

- неадекватная терапия стероидами из-за отсутствия приверженности к лечению как у пациентов, так и у врачей;

- отсутствие преимущества между взрослыми и детскими специалистами, что делает практически невозможным оценить эффективность терапии глюкокортикостероидами в отдаленном периоде;

- до сих пор окончательно неизвестен патогенез развития поздней стероидной резистентности идиопатического нефротического синдрома.

Важными представляются данные о времени возникновения вторичной резистентности к глюкокортикостероидам. Изначально публиковались данные о времени возникновения вторичной стероидной резистентности спустя несколько лет от начала стероидной терапии. Так, по данным R.N. Srivastava и соавт. [10], вторичная резистентность к стероидам у пациентов со стероид-чувствительным нефротическим синдромом в среднем сформировалась через 4,5 года стероид-чувствительных рецидивов. В дальнейшем ряд авторов установили, что период появления поздней резистентности к стероидной терапии сократился до 1–1,5 года от дебюта заболевания и в среднем составлял 4,5–4,6 мес при средней частоте рецидивов нефротического синдрома 2,5 мес [3–6]. Примерно те же данные демонстрирует группа авторов А. Реña и соавт. [11], когда вторичная стероидная резистентность развивалась в среднем после 6 мес от начала использования глюкокортикостероидов. Вероятно, это обусловлено изменением схем стероидной терапии. Возраст начала стероид-

чувствительного нефротического синдрома среди опубликованных исследований составляет в среднем от 5,1 до 7,8 года (табл. 2).

Кроме того, была проведена аналогия между возрастом начала стероид-чувствительного и вторично-резистентного нефротического синдрома. Замечено, что стероид-чувствительный нефротический синдром, как правило, дебютирует в возрасте 3–5 лет, как и у детей со вторичной стероидной резистентностью, в то время как для детей со стероид-резистентным нефротическим синдромом характерен более старший возраст дебюта, за исключением врожденных и инфантильных форм нефротического синдрома, которые в своей основе имеют генетические причины [2]. Несколько другие данные представлены Y. Dai и соавт. [15]. Согласно их результатам большую предрасположенность к развитию поздней стероидной резистентности имели дети старшего возраста с частыми рецидивами нефротического синдрома и короткими периодами ремиссии, что приводило к развитию поздней резистентности к глюкокортикостероидам.

В настоящее время проводятся исследования по выявлению предикторов поздней (вторичной) резистентности к стероидам. Однако пока однозначных результатов не получено. Среди негенетических причин обсуждалась роль этнической принадлежности, пола, состояния функции почек. Перечисленные факторы по данным исследователей не предрасполагали к развитию вторичной резистентности к глюкокортикостероидам, показана лишь значительная роль времени ответа на стероидную терапию идиопатического нефротического синдрома. Замечено, что чем

**Таблица 1. Частота развития поздней стероидной резистентности у детей со стероид-чувствительным нефротическим синдромом**

**Table 1. The incidence of late steroid resistance among children with steroid-sensitive nephrotic syndrome**

Автор и год исследования	Число пациентов	Вторичная стероидная резистентность, %
Е.В. Trainin и соавт., 1975 г. [9]	195	5,1
Kidney International, 1981 г. [7]	311	13,8
R.N. Srivastava и соавт., 1986 г. [10]	50	3
J.S. Kim и соавт., 2005 г. [6]	115	17
P. Schwaderer и соавт., 2008 г. [5]	360	3,8
H.R. Yeh и соавт., 2015 г. [3]	480	2,5

**Таблица 2. Средний возраст дебюта стероид-чувствительного нефротического синдрома**

**Table 2. Average age of onset of steroid-sensitive nephrotic syndrome**

Автор и год исследования	Число пациентов	Возраст, годы
А. Vajpai и соавт., 2003 г. [12]	24	7,8±4,0
S. Gulati и соавт., 2000 г. [13]	20	5,5±3,5
W.P. Rennert и соавт., 1999 г. [14]	10	6,2±3,8
J.S. Kim и соавт., 2005 г. [6]	210	7,2±5,2
P. Schwaderer и соавт., 2008 г. [5]	360	5,1±3,1

быстрее развивался ответ на стероидную терапию в виде купирования признаков нефротического синдрома, тем вероятность вторичной резистентности к глюкокортикостероидам была ниже, около 3%. Напротив, чем дольше пациент не отвечал на терапию глюкокортикостероидами, тем вероятность развития поздней стероидной резистентности была выше и составляла 16% [4, 6, 16].

Безусловно, без внимания не осталось значение генетических факторов в развитии вторичной стероидной резистентности. В 2014 г. Y. Dai и соавт. [15] провели анализ полиморфизмов гена *NPHS2* у детей с поздним стероид-резистентным нефротическим синдромом на примере исследования случай–контроль. Исследователи выявили три полиморфизма (288С>Т гетерозиготный в экзоне 2, 954Т>С гетерозиготный и гомозиготный, 1038А>G гетерозиготный в экзоне 8), при наличии которых с большой долей вероятности развивалась поздняя резистентность к глюкокортикостероидам.

Для любого специалиста, занимающегося лечением нефротического синдрома, своеобразным «краеугольным камнем» является вопрос раннего прогнозирования ответа на глюкокортикостероидную терапию, а также ответа на иммуносупрессивную терапию. Для решения этой задачи ведется поиск неинвазивных клинических и лабораторных маркеров, некоторые из них используются для верификации стероидной чувствительности и резистентности [17]. Одним из примеров служит определение экспрессии генов *MDR1* (*Multiple Drug Resistance 1*) и *ABCB1* (ATP – binding cassette B1). С.Л. Морозовым и соавт. [18, 19] продемонстрировано, что уровень экспрессии гена *ABCB1* у пациентов со стероид-резистентным вариантом нефротического синдрома выше, чем у больных с ответом на стероидную терапию. В клинической практике больные со стероид-зависимым нефротическим синдромом дают рецидивы заболевания на фоне снижения дозы преднизолона или сразу после его отмены, что, вероятнее всего, объясняется быстрой элиминацией преднизолона из клеток-мишеней. Тот же принцип, вероятно, имеется место и у пациентов с поздней стероидной резистентностью, что требует дальнейших специальных исследований.

В целом по клиническому течению нефротический синдром с поздней стероидной резистентностью в большей степени напоминает стероид-резистентный нефротический синдром, но характеризуется более благоприятным прогнозом. Тем не менее нужно учитывать, что основополагающими маркерами при стероидной резистентности служат соответствующие патоморфологические изменения. Биопсия почек позволяет уточнить диагноз пациента и назначить оптимальное лечение.

Что касается изменений при гистологическом исследовании почечной ткани, типичной картины, характерной именно для нефротического синдрома

с вторичной резистентности к глюкокортикостероидам, обнаружить не удалось. Результаты биопсии у пациентов с данным диагнозом многообразны, что подтверждается большим числом исследований. Чаще всего при поздней резистентности встречалась гистологическая картина «болезни минимальных изменений» (см. рисунок) [16]. Вместе с тем при биопсии почек обнаруживались и другие изменения: мезангиопролиферативный гломерулонефрит, фокальный сегментарный гломерулосклероз и др. [16].

Гистологическая картина при часто рецидивирующем нефротическом синдроме, в том числе стероид-резистентном, и при поздней стероидной резистентности имеет свои закономерности. Отмечено, что длительность и тяжесть заболевания определяют характерную морфологическую картину заболевания. Так, в дебюте стероид-чувствительного нефротического синдрома чаще всего наблюдается морфологическая картина «болезни минимальных изменений», тогда как при стероид-резистентном нефротическом синдроме или частых рецидивах нефротического синдрома уже имеется фокальный сегментарный гломерулосклероз [1]. Отмеченная гетерогенность гистологического диагноза ставит под сомнение необходимость ранней биопсии почек, что обосновывает применение цитостатических препаратов у пациентов с поздней резистентностью без дополнительной морфологической диагностики [2].

Базовую терапию пациентов с устойчивостью к стероидным препаратам, независимо от времени ее развития (первичной или поздней), можно разделить на специфическую и неспецифическую. Последняя

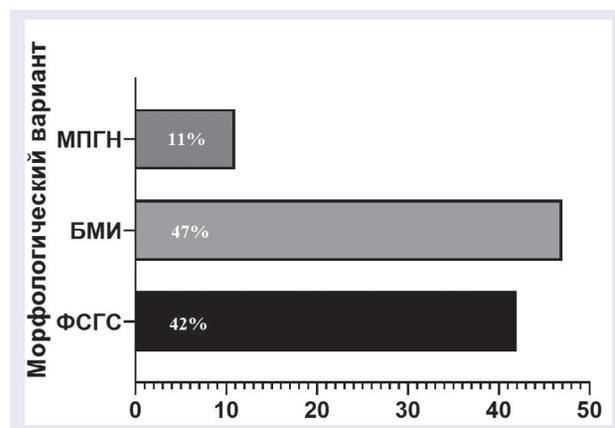


Рисунок. Морфологические варианты нефротического синдрома с поздней стероидной резистентностью [16].

ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз; БМИ – болезнь минимальных изменений; МПГН – мезангиопролиферативный гломерулонефрит.

Figur. Morphological variants of nephrotic syndrome with late steroid resistance.

ФСГС – focal segmental glomerulosclerosis (FSGS); БМИ – disease of minimal changes (BMD); МПГН – mesangioproliferative glomerulonephritis (MPGN).

включает общие мероприятия вне зависимости от этиологических факторов нефротического синдрома. Например, соблюдение низкосолевой диеты, применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков, лечение системной гипертензии.

В настоящее время решение вопроса о специфической терапии нефротического синдрома у детей с резистентностью к кортикостероидам решается, как правило, после верификации морфологического диагноза. К наиболее часто используемым иммуносупрессивным препаратам относятся циклоспорин А, такролимус, микофенолата мофетил.

Следует отметить, что после длительного использования иммуносупрессивных препаратов у ряда пациентов со вторичной стероидной резистентностью наблюдается восстановление чувствительности к глюкокортикостероидам. В одном из исследований 82% (9 из 11) пациентов с вторичной стероидной резистентностью после терапии циклоспорином А в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном вышли в полную клинико-лабораторную ремиссию [6]. Авторы отметили, что у 33,3% (3 из 9 пациентов) в дальнейшем изменился ответ на глюкокортикостероиды в сторону восстановления чувствительности к преднизолону. Оставшиеся 18% (2 из 11 пациентов) детей не ответили на иммуносупрессивную терапию, и у них развилась терминальная стадия хронической почечной недостаточности [8]. В другом исследовании Y. Dai и соавт. [15] 5 пациентов стали вновь чувствительными к стероидной терапии после использования иммуносупрессивных препаратов и при этом морфологическая картина заболевания у всех пациентов соответствовала «болезни минимальных изменений». В исследовании R.N. Srivastava и соавт. [10] индукция ремиссии у детей со вторично-резистентным нефротическим синдромом достигалась при помощи циклофосамида. В результате 8 из 11 пациентов ответили на терапию. У 6 сохранялись рецидивы, чувствительные к стероидной терапии, но позже 3 из них стали вновь устойчивыми как к гормональной терапии, так и к циклофосамиду. По данным морфологического исследования, у 2 пациентов имелся фокальный сегментарный гломерулосклероз и у одного — мембранопрролиферативный гломерулонефрит [10].

Более детально эффективность иммуносупрессивных препаратов была изучена на примере 28 пациентов со вторичной стероидной резистентностью в исследовании С. Straatmann и соавт. [4]. Представленные данные свидетельствуют, что пациенты, получавшие топические ингибиторы кальцийневрина, достигали полной клинической и лабораторной ремиссии чаще, чем получавшие алкилирующие препараты и микофенолата мофетил.

Прогноз у пациентов с нефротическим синдромом, у которых развилась поздняя (вторичная) резистентность к глюкокортикостероидам, по сравнению с пациентами с первичной стероидной резистентностью,

имеют лучший ответ на иммуносупрессивную терапию в виде полного купирования клинических и биохимических признаков нефротического синдрома. Это подтверждается многими авторами: P. Niaudet (1994) [20], A. Bajrai и соавт. (2003) [12], A. Реña и соавт. (2007) [11], A. Gulati и соавт. (2014) [21].

Отдаленный прогноз по выживаемости почек у детей с нефротическим синдромом представлен в работе Н. Otukesh и соавт. [8]. Выживаемость почек была распределена по возрастам (1, 5, 10 и 15 лет), и оказалось, что у лиц с поздней стероидной резистентностью этот показатель (100, 100, 83 и 83% соответственно) был достоверно выше, чем у пациентов с исходной устойчивостью к глюкокортикостероидам (94,6, 70, 56 и 34% соответственно) [8].

При развитии терминальной стадии хронической почечной недостаточности у детей с нефротическим синдромом всегда решается вопрос о дальнейшем сопровождении ребенка от начала терапии, замещающей функцию почек, до и после трансплантации. В настоящее время оптимальным способом лечения пациентов с хронической почечной недостаточностью у детей признана трансплантация почки, поэтому при изучении причин, приведших к развитию терминальной хронической почечной недостаточности крайне важен вопрос о вероятности возврата заболевания в трансплантат. В случае вторично-резистентного нефротического синдрома после трансплантации рецидивы отмечены у 93% пациентов, тогда как доля рецидивов при первично стероид-резистентном нефротическом синдроме составляла 10–50% [2]. Полученные результаты объясняются наличием при поздней резистентности в крови циркулирующих иммунных факторов, а рецидив после трансплантации считается иммуноопосредованным [22].

## Заключение

Результаты представленного обзорного исследования демонстрируют недостаточность информации по многим важным аспектам вторично резистентного нефротического синдрома. В частности, остаются неизвестными истинные причины и патогенез резистентности к глюкокортикостероидам, несмотря на давнее существование этой проблемы в педиатрической нефрологии. С одной стороны, такие пациенты клинически схожи с пациентами со стероид-резистентным нефротическим синдромом, но при этом имеют в целом относительно благоприятный исход. С другой стороны, неоднозначный ответ на стероидную и иммуносупрессивную терапию препятствуют разработке единой концепции заболевания и патогенетической терапии. Таким образом, важная задача для будущих исследований состоит в поиске причин развития поздней (вторичной) стероидной резистентности и на основании этого разработке и широком внедрении в клиническую практику персонализированного терапевтического подхода к ведению детей.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. *Игнатова М.А.* Детская нефрология. 3-е издание. Руководство для врачей Москва: Медицинское информационное агентство; 2011; 696. [Ignatova M.A. Pediatric nephrology. 3rd edition. A guide for doctors. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2011; 696. (in Russ.)]
2. *Trautmann A., Vivarelli M., Samuel S., Gipson D., Sinha A., Schaefer F. et al.* IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(8):1529–1561. DOI: 10.1007/s00467-020-04519-1
3. *Yeh H.R., Lee J., Park Y.S.* Clinical Features and Long-Term outcomes of Patients with Late Steroid Resistant/Sensitive Nephrotic Syndrome: A Single Center Study. *Child Kidney Dis* 2015; 19(2): 98–104. DOI: 10.3339/chikd.2015.19.2.98
4. *Straatmann C., Ayooob R., Gbadegesin R., Gibson K., Rheault M.N., Srivastava T. et al.* Treatment outcome of late steroid-resistant nephrotic syndrome: a study by the Midwest Pediatric Nephrology Consortium. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(8): 1235–1241. DOI: 10.1007/s00467-013-2483-y
5. *Schwaderer P., Knüppel T., Konrad M., Mehls O., Schärer K., Schaefer F. et al.* Clinical course and NPHS2 analysis in patients with late steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(2): 251–256. DOI: 10.1007/s00467-007-0653-5
6. *Kim J.S., Bellew C.A., Silverstein D.M., Aviles D.H., Boinreau F.G., Vehaskari V.M.* High incidence of initial and late steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2005; 68(3): 1275–1281. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00524.x
7. Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int* 1981; 20(6): 765–771. DOI: 10.1038/ki.1981.209
8. *Otukesh H., Otukesh S., Mojtahedzadeh M., Hoseini R., Fereshtehnejad S.-M., Riahi Fard A. et al.* Management and outcome of steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Iran J Kidney Dis* 2009; 3(4): 210–217
9. *Trainin E.B., Boichis H., Spitzer A., Edelmann C.M., Grejfer I.* Late nonresponsiveness to steroids in children with the nephrotic syndrome. *The J Pediatr* 1975; 87(4): 519–523. DOI: 10.1016/S0022-3476(75)80812-2
10. *Srivastava R.N., Agarwal R.K., Moudgil A., Bhuyan U.N.* Late resistance to corticosteroids in nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1986; 108(1): 66–70. DOI: 10.1016/S0022-3476(86)80770-3
11. *Peña A., Bravo J., Melgosa M., Fernandez C., Meseguer C., Espinosa L. et al.* Steroid-resistant nephrotic syndrome: long-term evolution after sequential therapy. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(11): 1875–1880. DOI: 10.1007/s00467-007-0567-2
12. *Bajpai A., Bagga A., Hari P., Dinda A., Srivastava R.N.* Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18(4): 351–356. DOI: 10.1007/s00467-003-1095-3
13. *Gulati S., Kher V.* Intravenous pulse cyclophosphamide – a new regime for steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Indian Pediatr* 2000; 37(2): 141–148
14. *Rennert W.P., Kala U.K., Jacobs D., Goetsch S., Verhaart S.* Pulse cyclophosphamide for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 1999; 13(2): 113–116. DOI: 10.1007/s004670050574
15. *Dai Y., Yang H., Gao P., Liu W.D.* NPHS2 variation in Chinese southern infants with late steroid-resistant nephrotic syndrome. *Renal Failure* 2014; 36(9): 1395–1398. DOI: 10.3109/0886022X.2014.947515
16. *Hodson E.M., Craig J.C.* Therapies for steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(9): 1391–1394. DOI: 10.1007/s00467-008-0792-3
17. *Морозов С.Л., Длин В.В.* Маркеры стероидной резистентности первичного нефротического синдрома у детей. *Практическая медицина* 2021; 19(1): 15–21. [Morozov S.L., Dlin V.V. Markers of steroid resistance of primary nephrotic syndrome in children. *Prakticheskaya meditsina* 2021; 19(1): 15–21. (in Russ.)]
18. *Морозов С.Л., Воронкова А.С., Длин В.В.* Значение экспрессии гена ABCB1 у детей с идиопатическим нефротическим синдромом. *Нефрология* 2021; 25(1): 83–89. DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-83-89. [Morozov S.L., Voronkova A.S., Dlin V.V. Significance of ABCB1 gene expression in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Nefrologiya* 2021; 25(1): 83–89. (in Russ.)]
19. *Длин В.В., Морозов С.Л.* Персонализированная терапия в детской нефрологии: проблемы и перспективы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2021; 66(2): 6–12. [Dlin V.V., Morozov S.L. Personalized therapy in pediatric nephrology: problems and prospects. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2021; 66(2): 6–12. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-6-12
20. *Niaudet P.* Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 1994; 125(6): 981–986. DOI: 10.1016/S0022-3476(05)82020-7
21. *Gulati A., Sinha A., Gupta A., Kanitkar M., Sreenivas V., Sharma J. et al.* Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2012; 82(10): 1130–1135. DOI: 10.1038/ki.2012.238
22. *Ding W.Y., Koziell A., McCarthy H.J., Bierzynska A., Bhagavathula M.K., Dudley J.A. et al.* Initial Steroid Sensitivity in Children with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome Predicts Post-Transplant Recurrence. *JASN* 2014; 25(6): 1342–1348. DOI: 10.1681/ASN.2013080852

Поступила: 13.07.21

Received on: 2021.07.13

*Источник финансирования: работа выполнена в рамках финансирования Госзадания «Клинические и молекулярно-генетические 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 которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

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

## Основные тенденции заболеваемости детей первого года жизни в Российской Федерации

Т.А. Соколовская, О.В. Армасhevская, О.И. Сачек

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия

## The main trends in the morbidity of children in the first year of life in the Russian Federation

T.A. Sokolovskaya, O.V. Armashevskaya, O.I. Sachek

Central Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health, Moscow, Russia

Состояние здоровья детей первого года представляет важнейшую проблему современного здравоохранения и проспективно определяет потенциал нации. Изучение основных тенденций заболеваемости детей первого года жизни в Российской Федерации за 2016–2019 гг. по данным формы Федерального статистического наблюдения с расчетом экстенсивных, интенсивных показателей и темпов прироста/убыли выявило снижение общей заболеваемости детей данного возраста. Структура заболеваемости остается неизменной и первые три места занимают болезни органов дыхания (48,0%), отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (10,21%), и болезни нервной системы (9,35%).

**Ключевые слова:** дети первого года жизни, состояние здоровья, заболеваемость.

**Для цитирования:** Соколовская Т.А., Армасhevская О.В., Сачек О.И. Основные тенденции заболеваемости детей первого года жизни в Российской Федерации. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 39–45. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-39-45

The health status of children under one year of age remains the most important problem of modern health care and prospectively determines the potential of the population. According to the data of the Federal statistical observation with the calculation of extensive, intensive indicators and rates of increase / decrease, the study of the main trends in the incidence of children in the first year of life in the Russian Federation for 2016–2019 revealed a decrease in the overall incidence of children in this age group. The morbidity structure remains unchanged and the first three places are occupied by the diseases of the respiratory system (48.0%), certain conditions of the perinatal period (10.21%), and diseases of the nervous system (9.35%).

**Key words:** children of the first year of life, health status, morbidity.

**For citation:** Sokolovskaya T.A., Armashevskaya O.V., Sachek O.I. The main trends in the morbidity of children in the first year of life in the Russian Federation. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(6): 39–45 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-39-45

Состояние здоровья детей первого года — одна из важнейших проблем здравоохранения нашей страны [1–3]. Исследования ведутся по уточнению факторов риска, структуры заболеваемости младенцев, разрабатываются новые подходы к профилактике [4–8]. Для зарубежных исследователей данная тема также представляется актуальной [9–11]. Своевременная диагностика, а также лечение и профилактика заболеваемости зависят от кадрового потенциала, материальной технической базы педиатрической службы и медицинской активности населения [12, 13].

**Цель исследования.** Изучить основные тенденции заболеваний детей первого года жизни в Российской Федерации за период с 2016 по 2019 г.

© Коллектив авторов, 2021

**Адрес для корреспонденции:** Соколовская Татьяна Антоновна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела общественного здоровья и демографии Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения, ORCID: 0000-0003-4594-5983, SPIN-код: 3343-7632 e-mail: sokol@mednet.ru

Армасhevская Ольга Викторовна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела научных основ организации здравоохранения Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения, ORCID: 0000-0002-5030-4702, SPIN-код: 4258-5784

Сачек Оксана Ивановна — глав. специалист отдела нормирования труда и анализа кадрового обеспечения в здравоохранении Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения, ORCID: 0000-0003-3129-9116, SPIN-код: 2118-3410 127254 Москва, ул. Добролюбова, д. 11

**Материалы и методы.** Изучены и проанализированы данные формы Федерального статистического наблюдения (ФСН) №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за 2016–2019 гг. Четырехлетний период анализа статистических показателей выбран в связи с тем, что до 2016 г. сведения о заболеваниях детей первого года жизни учитывались в ФСН №31 «Сведения о медицинской помощи детям и подросткам-школьникам» и имели ограниченный спектр нозологий. Приказом Росстата №355 от 21.07.2016 г. «Об утверждении формы "Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации"» данная информация вошла в структуру ФСН №12 и стала представляться более полно, что впервые позволило сопоставлять заболеваемость во всех возрастных группах детей. Рассчитаны экстенсивные и интенсивные показатели, темпы прироста/убыли (ТП) показателей.

### Результаты и обсуждение

За весь период исследования в Российской Федерации численность детей первого года жизни сократилась на 247 226 человек (ТП составил –12,81%) до 1 683 458 в 2019 г. Общая заболеваемость на 1000 детей

данной возрастной группы также планомерно снизилась на 15,25% (с 2466,26 в 2016 г. до 2090,24 в 2019 г.). В структуре заболеваемости в 2019 г. (48,01%) доминирующие позиции сохранили болезни органов дыхания (в 2016 г. — 48,29%), на второй позиции находятся отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (10,21%, ранее — 10,63%) и на третьей — болезни нервной системы (9,35%, в 2016 г. — 9,12%; см. рисунок).

В целом в Российской Федерации за анализируемый период уменьшилась заболеваемость по большинству классов болезней, причем в основном за счет значительного снижения показателя в период 2019—2018 г. Наибольшими темпы снижения при этом демонстрируют болезни крови (—26,14% за четырехлетний период, с 80,02‰ в 2016 г. до 59,10‰ в 2019 г.), некоторые инфекционные и паразитарные болезни (—19,9%, с 56,72 до 45,45‰), болезни мочеполовой системы (—19,46%, с 51,94 до 41,83‰), болезни уха и сосцевидного отростка (—19,38%, с 35,92 до 28,96‰). Важный для младшей возрастной группы детей (новорожденные) класс заболеваний — отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, имеет также стойкую тенденцию к снижению показателей (—18,56%, с 262,04 до 213,39‰).

Сведения о заболеваемости детей первого года жизни ранее содержались в ФСН №31 «Сведения о медицинской помощи детям и подросткам-школьникам», в которой в классе болезней эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00—E89) учитывалось только такое нарушение функции щитовидной железы, сопровождающееся недостаточностью продукцией или полным прекращением выработки тиреотропных гормонов, как врожденный гипотиреоз. С 2016 г. произошло изменение учетных форм и среди отдельных забо-

леваний класса E00—E89 в ФСН №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» у детей первого года жизни стали официально регистрироваться не только врожденный гипотиреоз, но и синдром врожденной йодной недостаточности (E00), показатели которого за период исследования выросли на 73,68%, но с колеблющимися значениями: 0,019—0,033‰ (37 случаев в 2016 г. и 175 в 2019 г.). Причем лидерами по данному заболеванию в 2019 г. с положительными ТП являются Пензенская область — 0,68‰; Брянская область — 0,35‰; Челябинская область — 0,25‰; Иркутская область — 0,22‰ и Приморский край — 0,19‰, что свидетельствует о широком распространении синдрома врожденной йодной недостаточности. В то же время в таких мегаполисах, как Москва и Санкт-Петербург не зарегистрировано ни одного случая данного заболевания. Это вызывает вопросы в отношении диагностики заболевания и правомочности его постановки в исследуемой возрастной группе как на региональном, так и на федеральном уровнях. Тем более что на этом фоне динамика врожденного гипотиреоза имеет отрицательную направленность (0,21‰ в 2016 г. и 0,17‰ в 2019 г. с ТП составил — 19,05%).

Кроме того, в Российской Федерации отмечается увеличение заболеваемости преретинопатией (+19,31%; с 1,45 до 1,73‰), кондуктивной и нейросенсорной потерей слуха (+6,94%; с 0,72 до 0,77‰). Безусловно, увеличение регистрации преритонотипии, с одной стороны, можно рассматривать как положительную тенденцию за счет выявления патологических состояний на стадии минимальных изменений, с другой — рост заболеваемости болезнью глаза, требующих динамического мониторинга,

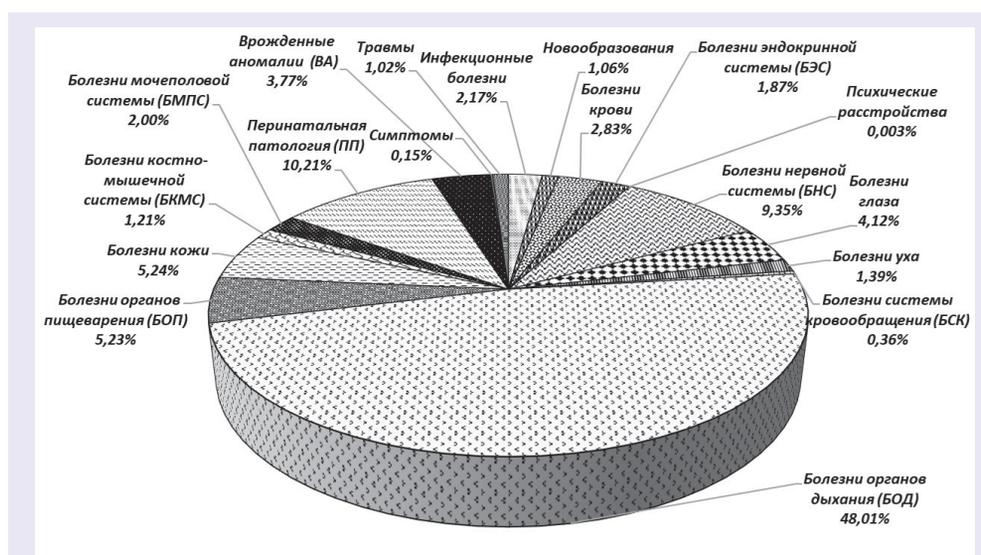


Рисунок. Структура заболеваемости детей первого года жизни в Российской Федерации в 2019 г.  
Figur. The structure of the incidence of children in the first year of life in the Russian Federation in 2019.

вызывает тревогу. Так, анализ субъектов Российской Федерации показал, что в 30 (35,3%) из них заболеваемость преретинопатией детей первого года растет и среди лидеров по данному показателю оказались Смоленская (4,44%), Курганская (3,65%), Саратовская (3,21%), Ульяновская (2,89) и Амурская (2,65%) области. Только в 10 (11,8%) субъектах в 2019 г. не зарегистрировано ни одного случая преретинопатии: Ненецкий и Чукотский автономные округа, город Севастополь, Магаданская, Липецкая, Орловская и Сахалинская области, Республики Дагестан, Мордовия и Тыва. С учетом того, что преретинопатия является естественным процессом формирования глаза у недоношенных, отсутствие данного диагноза в указанных областях скорее определяется дефектами диагностики, а не качеством оказания помощи и в связи с этим требует анализа именно наличие аппаратуры для диагностики преретинопатии и обучение специалистов в области неонатальной офтальмологии.

Рост распространенности болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (+0,79%; с 25,14 до 25,34%), а также врожденных аномалий (+0,99%; с 77,95 до 78,72%) не позволял ранее выделить приоритетные патологии, однако Приказом Росстата от 22.11.2019 №679 внесены изменения в ФСН №12, благодаря которым в структуре врожденных аномалий можно отдельно анализировать пороки развития нервной системы, а также расщелину губы и неба (заячья губа и волчья пасть), на долю которых в 2019 г. приходится 0,88 и 0,71% соответственно.

Несмотря на то что расстройства аутистического спектра, в том числе аутизм, чаще всего регистрируются после 18 мес и, следовательно, на первом году жизни данный диагноз не вполне правомочен и возможна гипердиагностика состояний ребенка, для максимального включения реабилитационного и адаптационного потенциала очень важен именно первый год жизни [14, 15]. В «Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам» Американской психиатрической ассоциацией (DSM-IV-TR, 2000) прописано, что такое заболевание, как аутистическое расстройство (DSM-III-R, 1987), начинается уже в младенческом возрасте и проявляется отсутствием таких форм коммуникаций, как лепет, выражение лица, мимика и жесты, зрительного контакта [16]. Аналогичные критерии имеются и в отечественных клинических рекомендациях [17]. Нельзя исключить, что проявления расстройства аутистического спектра шифруются в рубрике психических расстройств и расстройств поведения (F01, F03–F99), обуславливая увеличению заболеваемости этой патологией. Однако агрегированный показатель «детский аутизм, атипичный аутизм, синдром Ретта, дезинтегративное расстройство детского возраста» в последние 2 года по Российской Федерации

в целом пришел к «нулевым» значениям. Все это время он регистрировался только в одном регионе — Свердловской области. Благодаря упомянутому приказу №679, в структуре класса F01, F03–F99, начиная с 2019 г., можно будет проследить динамику таких патологических проявлений у детей первого года жизни, как специфические расстройства речи и языка (37,89%), специфические расстройства развития моторной функции (5,26%), общие расстройства психологического развития (0,0%), а также заболеваемости умственной отсталостью (9,47%).

По Федеральным округам наблюдаются следующая картина по заболеваемости детей первого года жизни.

Так, для *Центрального федерального округа* характерно максимальное снижение —64,81% заболеваемости симптомами, признаками и отклонениями от нормы, выявленными при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированных в других рубриках (при показателях 1,08% в 2016 г. и 0,38% в 2019 г.), а также отрицательная динамика по болезням крови —33,73% (с 50,75 до 33,63%) и системы кровообращения —32,83% (с 7,34 до 4,93%). Среди отдельных заболеваний значительно уменьшилась заболеваемость сахарным диабетом (—50,00%) за весь период исследования с диапазоном показателя 0,01—0,005%, злокачественными новообразованиями (—46,15%; с 0,13 до 0,07%), в том числе злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (—41,37%; с 0,029 до 0,017%). Снижение на —41,77% зафиксировано по церебральному параличу с 0,79 до 0,46%, однако это произошло за счет отрицательных ТП за период 2017/2016 гг. (—54,43%), а в последние 2 года наблюдается обратная динамика — ТП 2018/2017 гг. = +13,89% и ТП 2019—2018 гг. = +12,20%, что является неблагоприятной тенденцией.

Рост заболеваемости в Центральном федеральном округе отмечается по следующим классам и отдельным патологиям: психическим расстройствам и расстройствам поведения +163,64% с показателями 0,011—0,029% и волнообразными годовыми ТП; менингококковой инфекции +10,00% с показателями 0,040—0,044% за счет диаметрально противоположной динамики годовых ТП: 2017/2016 гг. = —50,00% и 2019/2018 гг. = +144,44%. Такой резкий скачок заболеваемости у детей раннего возраста свидетельствует о необходимости более детального изучения динамики данного показателя и о целесообразности включения вакцинации от менингококковой инфекции в Национальный календарь прививок. Следует отметить, что у детей первого года жизни увеличение заболеваемости менингококковой инфекцией зарегистрировано в 11 из 18 субъектов Центрального федерального округа (максимально в Тульской области +243,05%, Курской

области +145,23% и в Москве за период 2018–2019 гг. +115,86%), а в целом в 22 (25,88%) субъектах за весь период исследования. Отмечается прирост заболеваемости +71,43% для синдрома врожденной йодной недостаточности (с 0,007‰ в 2016 г. до 0,012‰ в 2019 г.), аденогенитальных расстройств +20,00% (0,10–0,12‰), преретинопатии +2,25% (с 0,89 до 0,91‰), а в последний год по каждой нозологии ТП составил 2019/2018 гг. = +200,00, +20,00 и +22,97% соответственно.

В Северо-Западном федеральном округе самые высокие темпы снижения имеет заболеваемость болезнями уха и сосцевидного отростка –31,69% (с 54,49‰ в 2016 г. и 37,22‰ в 2019 г.), некоторыми инфекционными и паразитарными болезнями –29,90% (с 90,39 до 63,36‰), болезнями крови –27,84% (при уровне 77,20–55,71‰) и стойкими годовыми отрицательными ТП. В отношении отдельных заболеваний картина не столь однозначная. Показатель «детский аутизм, атипичный аутизм, синдром Ретта, дезинтегративное расстройство детского возраста» на всем протяжении исследования имеет нулевые значения. Кроме того, к нулевым значениям в 2019 г. пришли показатели заболеваемости синдромом врожденной йодной недостаточности и гиперфункцией гипофиза, ввиду того что во всех 11 субъектах, входящих в состав Северо-Западного федерального округа, не зарегистрировано ни одного случая данных заболеваний. По отрицательным ТП лидируют грипп (общий ТП = –62,65%; 0,83–0,31‰, имея наибольшие отрицательные ТП в период 2018/2017 гг. = –34,94%, но с обратной динамикой в 2019/2018 гг. = +34,78%), аденогенитальные расстройства (ТП 2019/2016 гг. = –63,16%; 0,19–0,07‰) и нарушения обмена галактозы — галактоземия (общий ТП = –60,00%; с 0,05 до 0,02‰). В то же время регистрируется рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ТП 2019/2016 гг. = +9,09%; с 0,11‰ в 2016 г. до 0,12‰ в 2019 г.; ТП 2019/2018 гг. = +53,75%), в том числе злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (+216,67% за период 2016–2019 гг.; 0,006–0,019‰), болезнями щитовидной железы (+9,37%; 0,96–1,05‰), фенилкетонурией (ТП 2019/2016 гг. = +10,00%; 0,10–0,11‰), преретинопатией (общие ТП = +24,76%; с 1,05 до 1,31‰).

Южный федеральный округ характеризуется более разнообразной динамикой заболеваемости. Так, среди основных 18 классов болезней 12 (66,67%) имеют отрицательную динамику, среди которых первые 3 места занимают болезни крови (ТП в 2019/2016 гг. = –30,02%; с 59,57 до 41,69‰), отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (общие ТП = –25,29%; 251,16–187,63‰), болезни эндокринной системы (ТП в 2019/2016 гг. = –20,97%; 18,98–15,00‰). По остальным 6 классам отмечается положительная динамика ТП заболева-

емости, которая располагается в порядке убывания следующим образом: симптомы (ТП 2019/2016 гг. = +271,71%; с 0,99 до 3,68‰), болезни костно-мышечной системы (общий ТП = +57,87%; 16,76–26,46‰), врожденные аномалии (+16,55%; 60,18–70,14‰), психические расстройства (+21,43%; 0,014–0,017‰), новообразования (+6,87%; 19,36–20,69‰) и болезни кожи (+0,14%; 77,16–77,27‰).

Среди отдельных заболеваний также преобладают отрицательные ТП, которые выше всего у менингококковой инфекции (–75,00%; 0,024–0,006‰), гриппа (–66,67%; 0,39–0,13‰) и гиперфункции гипофиза (ТП 2019/2016 гг. = –57,14%, с 0,014‰ в 2016 г. до 0,006‰ в 2019 г.). Положительные ТП зафиксированы в отношении следующих 7 заболеваний: болезни щитовидной железы (общие ТП = +58,33%; 0,36–0,57‰), сахарный диабет (+47,37%; 0,019–0,028‰), врожденный гипотиреоз (+5,00%; 0,20–0,21‰), аденогенитальные расстройства (+33,33%; 0,12–0,16‰), галактоземия (+50,00%; 0,02–0,03‰), преретинопатия (ТП в 2019/2016 гг. = +5,06%; с 1,58 до 1,66‰) и пневмония (+4,98%; 6,22–6,53‰).

В Северо-Кавказском федеральном округе 14 (77,78%) классов заболеваний имеют отрицательные ТП, среди которых тройку лидеров составляют симптомы (–71,61%; 3,17–0,90‰), болезни кожи (–29,27%; 102,90–72,78‰) и инфекционные болезни (–25,70%; 62,51–48,02‰). Положительные ТП имеют психические расстройства (+750,00%; с 0,02 до 0,17‰, при ТП в 2019/2018 гг. = +1211,89%, что требует дополнительного анализа, в том числе порядка заполнения статистической отчетности), болезни системы кровообращения (ТП в 2019/2016 гг. = +137,86%; 2,80–6,66‰), болезни нервной системы (+6,93%; 190,55–203,75‰) и врожденные аномалии (+1,00%; 59,28–59,87‰). Ранжирование отдельных заболеваний по темпам годового прироста/убыли позволило выделить по три наиболее значимых в отношении динамики показателя: злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (–75,00% за период 2016–2019 гг., 0,04–0,01‰), рахит (ТП в 2019/2016 гг. = –71,40%; 14,72–4,21‰) и менингококковая инфекция (–80,00%; 0,05–0,01‰), а также галактоземия (+133,33%; с 0,006 до 0,014‰), муковисцидоз (+100,00%; 0,03–0,06‰) и грипп (ТП в 2019/2016 гг. = +88,89%; 0,09–0,17‰). Такие заболевания, как детский аутизм и гиперфункция гипофиза в 2019 г. имеют «нулевые» значения показателя.

В Приволжском федеральном округе регистрируется схожая динамика — 14 классов имеют отрицательные ТП, среди которых первое место занимают инфекционные болезни (ТП в 2019/2016 гг. = –29,99%; с 57,58‰ в 2016 г. до 40,31‰ в 2019 г.), второе — болезни крови (–26,69%; 108,84–79,79‰)

и на третьем месте находятся болезни органов пищеварения (–25,36%; 138,51–103,38‰). По положительным ТП доминируют симптомы (+441,67%; 0,24–1,30‰) и психические расстройства (+200,00%; 0,005–0,015‰), высокий рост показателей которых в последние 23 года нуждается в отдельном анализе. Положительные ТП имеют также болезни системы кровообращения (+23,59%; 8,90–11,00‰) и костно-мышечной системы (+6,10%; 23,45–24,88‰). Ранжирование по три заболевания с учетом темпов прироста выявило следующее: максимальные отрицательные ТП имеют муковисцидоз (–85,71%; 0,56–0,08‰), болезни щитовидной железы (ТП в 2019/2016 гг. = –55,13%; 3,12–1,40‰) и злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (–54,55%; 0,033–0,015‰); наибольшие положительные ТП отмечаются у синдрома врожденной йодной недостаточности (+900,00%; от 0,003 до 0,03‰), кондуктивной и нейросенсорной потери слуха (+54,38%; 0,57–0,88‰) и фенилкетонурии (+40,00%; 0,10–0,14‰). Кроме того, за период 2019/2016 гг. выросли ТП злокачественных новообразований (+11,76%; 0,17–0,19‰) и преретинопатии (+13,04%; 1,61–1,82‰). Как и в Северо-Кавказском федеральном округе, ТП детского аутизма и гиперфункции гипофиза в 2019 г. имеют нулевые значения.

В *Уральском федеральном округе* 13 (72,22%) классов заболеваний имеют отрицательные ТП. Следует отметить, что первые 3 строчки занимают психические расстройства (ТП в 2019/2016 гг. = –76,92%; с 0,13 до 0,03‰, при ТП 2019/2018 = +124,69%), травмы (–35,29%; 27,91–18,06‰) и симптомы (–26,49%; 5,70–4,19‰). Положительные ТП регистрируются у врожденных аномалий (+14,32%; 64,96–74,26‰), болезней кожи (+10,83%; 106,91–118,49‰) и костно-мышечной системы (+7,09%; 20,03–21,45‰), новообразований (+4,70%; 21,29–22,29‰) и болезней нервной системы (+1,46%; 216,65–219,81‰). Среди отдельных заболеваний также преобладают отрицательные ТП, максимальные из которых зафиксированы у болезней щитовидной железы (–80,50%; 4,36–0,85‰), злокачественных новообразований лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (–29,63%; 0,027–0,019‰) и врожденного гипотиреоза (–25,92%; 0,27–0,20‰). Из 10 заболеваний, имеющих положительные ТП за период 2019/2016 гг., особого внимания заслуживают гиперфункция гипофиза (+600,00%; 0,02–0,14‰, ТП 2019/2018 = +293,20%, что резко отличается от показателей других федеральных округов), грипп (+150,00%; 0,18–0,45‰, ТПП в 2019/2018 гг. = +48,38%), кондуктивная и нейросенсорная потеря слуха (+113,21; 0,53–1,13‰, ТП 2019/2018 = +59,84%), синдром врожденной йодной недостаточности (+79,63%; 0,054–0,097‰) и церебральный паралич (+28,91%; 0,83–1,07‰; ТП 2019/2018 =

+94,26%). Как и в ряде других федеральных округов, в *Уральском федеральном округе* показатели заболеваемости детским аутизмом анализируемой возрастной группы в 2019 г. равны нулю.

*Сибирский федеральный округ* имеет аналогичную Приволжскому округу динамику показателей — 13 классов с отрицательными ТП и 5 с положительными. Три класса с наибольшей убылью показателя: болезни системы кровообращения (ТП в 2019/2016 гг. = –34,75%; с 13,90 до 9,07‰), уха (–20,16%; 33,04–26,38‰) и крови (–19,17%; 79,64–64,37‰). Рост заболеваемости отмечается для психических расстройств (+400,00%; 0,04–0,20‰, ТП 2019/2018 = +946,35%), болезней кожи (+17,65%; 105,40–124,00‰) и болезней костно-мышечной системы (+19,51%; 15,43–18,44‰), врожденных аномалий (+2,54%; 64,52–66,16‰), травм (+9,88%; 13,15–14,45‰). Максимальные темпы снижения имеют показатели заболеваемости сахарным диабетом (–50,00%; 0,01–0,005‰), галактоземией (–40,00%; 0,05–0,03‰) и кишечными инфекциями (–36,01%; 30,60–19,58‰). Самые высокие темпы роста отмечаются у заболеваемости синдромом врожденной йодной недостаточностью (+258,33%; 0,012–0,043‰), преретинопатией (+126,83%; 0,82–1,86‰), злокачественными новообразованиями (+30,77%; 0,13–0,17‰) и аденогенитальными расстройствами (общий ТП = +33,33%; 0,06–0,08‰, но ТП 2019/2018 = –47,65%). В 2019 г. заболеваемость детским аутизмом и гиперфункцией гипофиза равна нулю.

Анализ заболеваемости в разрезе классов болезней в *Дальневосточном федеральном округе* показал, что только врожденные аномалии и травмы имеют положительные ТП за период 2019/2016 гг. (+6,50%; 78,13–83,21‰ и +1,03%; 23,29–23,53‰) при отрицательной динамике в последние 2 года. Таким образом, 16 (88,89%) классов имеют отрицательные ТП в 2019/2016 гг. Из них можно выделить 5 ведущих (расширено из-за сопоставимых значений ТП): симптомы, признаки и отклонения от нормы (–86,09%; 1,15–0,16‰; ТП 2019/2018 = –39,10%), психические расстройства (–86,36%; 0,22–0,03‰; при этом ТП 2019/2018 = +19,90%), болезни системы кровообращения (–31,54%; 8,56–5,86‰; ТП 2019/2018 = –64,14%), крови (–30,59%; 74,33–51,59‰; ТП 2019/2018 = –37,83%) и уха (–30,46%; 32,63–22,69‰; ТП 2019/2018 = –34,00%). Снижение заболеваемости наибольшими темпами отмечается у редких (орфанных) заболеваний: аденогенитальных расстройств (–47,06%; 0,17–0,09‰, но с ТП 2019/2018 = +259,70%), фенилкетонурии (–45,45%; 0,11–0,06‰) и галактоземии (–50,00%; 0,02–0,01‰). Из 8 заболеваний с положительными ТП максимальный рост зарегистрирован у синдрома врожденной йодной недостаточности (+625,00%; 0,008–0,058‰), гриппа (+582,35%; 0,17–1,16‰; ТП 2019/2018 = +265,85%) и сахарного

диабета (+137,50%; 0,008—0,019‰). Как и в большинстве федеральных округов, в Дальневосточном федеральном округе заболеваемость детским аутизмом имеет нулевые значения.

### Выводы

1. Проведенный анализ выявил, что на фоне сокращения численности младенцев (на 12,81% за 2016—2019 гг.) произошло снижение общей заболеваемости детей данной возрастной группы, в основном за счет соотношения показателей 2019/2018 гг. При этом в общей структуре заболеваемости первые 3 места занимают болезни органов дыхания (48,0%, с показателем 1003,58‰ в 2019 г.), отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (10,21% с показателем 213,39‰), и болезни нервной системы (9,35% с показателем 195,45‰).

2. Неблагоприятной тенденцией является рост числа злокачественных заболеваний (в Северо-Кавказском, Приволжском, Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах), психических расстройств (в Центральном, Южном, Северо-Кавказском, Приволжском и Сибирском федеральных округах), менин-

гококковой инфекции (в Центральном, Уральском и Дальневосточном федеральных округах) и регистрации симптомов, признаков и отклонений от нормы среди детей первого года жизни (в Южном и Приволжском федеральных округах).

3. Практически повсеместный рост заболеваемости синдромом врожденной йодной недостаточности (в 6 из 8 федеральных округов), с одной стороны, может свидетельствовать о сложной эндемической обстановке, что диктует необходимость разработки специальных профилактических программ с учетом региональных особенностей, поскольку недостаток данного микроэлемента существенно сказывается на интеллектуальном развитии подрастающего поколения. С другой стороны, это может указывать на проблему постановки правильного диагноза в данной возрастной группе.

4. Современный статистический учет структуры заболеваемости позволяет не только проводить ее анализ и предполагать тренды, а также и обучать специалистов с упором на растущую патологию с целью своевременной профилактики, диагностики, лечения и реабилитации детей первого года жизни.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Меньшикова Л.И., Игнатова О.А., Пастбина И.М., Белоусова И.Г., Дьячкова М.Г.* Основные тенденции в состоянии здоровья детей и подростков, проживающих на территории Архангельской области, в критические возрастные периоды. Вестник уральской медицинской академической науки 2014; 2 (48): 81—83. [*Men'shikova L.I., Ignatova O.A., Pastbina I.M., Belousova I.G., Dyachkova M.G.* The main trends in the health status of children and adolescents living in the Arkhangelsk region at critical age periods. Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki 2014; 2 (48): 81—83. (in Russ.)]
2. *Гараева С.З.* Заболеваемость детей с задержкой внутриутробного развития на первом году жизни. Российский медицинский журнал 2015; 6(21): 12—14. [*Garaeva S.Z.* Morbidity in children with intrauterine growth retardation in the first year of life. Rossiiskii meditsinskii zhurnal 2015; 6(21): 12—14. (in Russ.)]
3. *Иутинский Э.М., Дворянский С.А., Овчинников В.В.* Особенности физического и психического развития детей первого года жизни, рожденных от матерей с фетоплацентарной недостаточностью. Практическая медицина 2015; 1(86): 69—71. [*Iutinskij E.M., Dvoryanskij S.A., Ovchinnikov V.V.* Features of the physical and mental development of children of the first year of life, born to mothers with placental insufficiency. Prakticheskaya meditsina 2015; 1(86): 69—71. (in Russ.)]
4. *Лаптева Л.В., Терещенко С.Ю.* Роль пренатального иммунитета в развитии заболеваемости детей на первом году жизни. Медицинская иммунология 2015; 5(17): 352. [*Lapteva L.V., Tereshchenko S.Yu.* The role of prenatal immunity in the development of morbidity in children in the first year of life. Meditsinskaya immunologiya 2015; 5(17): 352. (in Russ.)]
5. *Пыхтина Л.А., Филькина О.М., Гаджимурадова Н.Д., Малышкина А.И., Назаров С.Б.* Факторы риска и прогнозирование нарушений здоровья у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения. Анализ риска здоровью 2017; 1: 56—65. [*Pyhtina L.A., Fil'ina O.M., Gadzhimuradova N.D., Malyshkina A.I., Nazarov S.B.* Risk factors and prediction of health disorders in children of the first year of life born from singleton pregnancy after in vitro fertilization. Analiz riska zdorov'yu 2017; 1: 56—65. (in Russ.)] DOI: 10.21668/health.risk/2017.1.07
6. *Меланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Зиатдинова Н.В., Скидан И.Н.* Влияние характера вскармливания детей первого года жизни на формирование резистентности организма. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 6(65): 145—154. [*Melanicheva T.G., Agafonova E.V., Ziadinova N.V., Skidan I.N.* Influence of the nature of feeding children of the first year of life on the formation of the body's resistance. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2020; 6(65): 145—154. (in Russ.)] DOI: 10.21508/10274065-2020-65-6-145-154
7. *Антонова А.А., Яманова Г.А., Боговденнова В.Ф., Кейль Т.Е.* Структура заболеваемости детей первого года жизни. Международный научно-исследовательский журнал 2020; 12—2(102): 104—107. [*Antonova A.A., Yamanova G.A., Bogovdenova V.F., Kejl' T.E.* The structure of morbidity in children of the first year of life. Mezhdunarodniy nauchno-issledovatel'skii zhurnal 2020; 12—2(102): 104—107. (in Russ.)] DOI: 10.23670/IRJ.2021.103.1.054
8. *Алексеева А.В.* Мнение родителей об организации профилактической работы с детьми грудного возраста. Медицина и организация здравоохранения 2019; 3(4): 48—53. [*Alekseeva A.V.* Parents' opinion on the organization of preventive work with infants. Meditsina i organizatsiya zdravookhraneniya 2019; 3(4): 48—53. (in Russ.)]
9. *Сорбон М.* Состояние здоровья детей первого года жизни в зависимости от характера вскармливания. Здравоохранение Таджикистана. 2015; 2(325): 29—36. [*Sorbon M.* The state of health of children in the first year of life, depending on the nature of feeding. Zdravookhranenie Tadjikistana 2015; 2(325): 29—36. (in Russ.)]

10. Дудина Е.А., Терещенко А.В., Моисеенко Р.А. Современные перинатальные технологии — важная составляющая улучшения здоровья детей. Современная педиатрия 2015; 4(68): 24. [Dudina E.A., Tereshchenko A.V., Moiseenko R.A. Modern perinatal technologies are an important component of improving children's health. Sovremennaya pediatriya. 2015; 4(68): 24. (in Russ.)]
11. Аvezова Г.С., Исраилова Х.Ю. Особенности заболеваемости детей первого года жизни в городе Ташкенте. European research 2017; 2(25): 101—102. [Avezova G.S., Israilova H.Yu. Features of the morbidity of children in the first year of life in the city of Tashkent. European research 2017; 2(25): 101—102. (in Russ.)]
12. Армашевская О.В. Кадровые проблемы педиатрической службы. Социальные аспекты здоровья населения 2011; 2(18): 18. [Armashevskaya O.V. Personnel problems of the pediatric service. Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya 2011; 2(18): 18. (in Russ.)]
13. Соколовская Т.А., Армашевская О.В., Бахадова Е.В. Здоровье как базовая ценность современного общества. Москва: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2021; 163. [Sokolovskaya T.A., Armashevskaya O.V., Bahadova E.V. Health as a basic value of modern society. Moskva: RIO CNIIOIZ MZ RF, 2021; 163. (in Russ.)]
14. Устинова Н.В., Намазова-Баранова Л.С. Роль педиатра в раннем определении риска развития, диагностике и медицинском сопровождении детей с расстройствами аутистического спектра. Вопросы современной педиатрии 2021; 20(2): 116—121. [Ustinova N.V., Namazova-Baranova L.S. Role of Pediatrician in Early Risk Evaluation, Diagnosis and Management of Children with Autism Spectrum Disorders. Voprosy sovremennoi pediatrii 2021; 20(2): 116—121. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v20i2.2255
15. Качук Е.А., Мартынович Н.Н., Рычкова Л.В., Поляков В.М. Проблемы диагностики расстройств аутистического спектра у детей. Тихоокеанский медицинский журнал 2020; 4: 35—43. [Tkachuk E.A., Martynovich N.N., Rychkova L.V., Polyakov V.M. Problems of diagnosing autism spectrum disorders in children. Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal 2020; 4: 35—43. (in Russ.)] DOI: 10.34215/1609-1175-2020-4-35-43
16. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn, text revision) (DSM—IV—TR). Washington, DC: American Psychiatric Association 2000; 943
17. Клинические рекомендации «Расстройства аутистического спектра». Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020; 80. [Clinical guidelines for Autism Spectrum Disorders. Ministry of Health of the Russian Federation. 2020; 80. (in Russ.)]

Поступила: 11.08.21

Received on: 2021.08.11

*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.*

## Оценка физического развития детей первого года жизни с использованием информационных технологий

Ж.В. Гудинова<sup>1</sup>, Н.А. Скоблина<sup>2</sup>, Г.Н. Жернакова<sup>1</sup>, О.В. Антонов<sup>1</sup>, Е.Б. Павлинова<sup>1</sup>,  
Ю.С. Васьковская<sup>1</sup>, А.В. Завьялова<sup>1</sup>, Н.Ю. Власенко<sup>1</sup>, А.А. Комарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Assessing physical development of children of the first year of life using information technologies

Zh.V. Gudinova<sup>1</sup>, N.A. Skoblina<sup>2</sup>, G.N. Zhernakova<sup>1</sup>, O.V. Antonov<sup>1</sup>, E.B. Pavlinova<sup>1</sup>,  
Yu.S. Vaskovskaya<sup>1</sup>, A.V. Zavyalova<sup>1</sup>, N. Yu. Vlasenko<sup>1</sup>, A.A. Komarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В статье обсуждается современное состояние проблемы оценки физического развития у детей в свете предложенных документов Минздрава Российской Федерации о профилактических осмотрах и осмотрах детей, занимающихся физической культурой и спортом. Однако Министерством здравоохранения России не предусмотрен нормативно-методический документ, регламентирующий правила разработки нормативов физического развития. Поэтому в регионах оценка физического развития детей проводится с использованием различных методик. Целью нашей работы стала разработка нормативов оценки физического развития детей первого года жизни в регионе по методу шкал регрессии с последующей разработкой алгоритма оценки физического развития ребенка для педиатра согласно приказам Министерства здравоохранения Российской Федерации. Показано, что внедрение в клиническую практику региональных модифицированных шкал регрессии массы тела по длине тела является предпочтительным.

**Ключевые слова:** дети, оценка физического развития, шкалы регрессии, нормативы физического развития, дети первого года жизни, приказы Министерства здравоохранения России.

**Для цитирования:** Гудинова Ж.В., Скоблина Н.А., Жернакова Г.Н., Антонов О.В., Павлинова Е.Б., Васьковская Ю.С., Завьялова А.В., Власенко Н.Ю., Комарова А.А. Оценка физического развития детей первого года жизни с использованием информационных технологий. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 46–51. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-46-51

The article discusses the current state of the problem of children physical development assessment in the light of the proposed documents of the Ministry of Health of the Russian Federation on preventive examinations of children involved in physical education and sports. However, the Russian Ministry of Health does not provide a normative and methodological document regulating the rules for the development of standards for physical development. The aim of our work is to develop standards for assessing the physical development of children of the first year of life in the region according to the method of regression scale, with the subsequent development of an algorithm for assessing physical development of a child by a pediatrician in accordance with the Ministry of Health of the Russian Federation. It is shown that the introduction into clinical practice of regional modified regression scale of body weight along with the height is preferable.

**Key words:** children, assessment of physical development, regression scale, standards of physical development, children of the first year of life, orders of the Ministry of Health of Russia.

**For citation:** Gudinova Zh. V., Skoblina N. A., Zhernakova G. N., Antonov O. V., Pavlinova E. B., Vaskovskaya Yu. S., Zavyalova A. V., Vlasenko N. Yu., Komarova A. A. Assessing physical development of children of the first year of life using information technologies. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(6): 46–51 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-46-51

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Гудинова Жанна Владимировна – д.м.н., проф., зав. кафедрой общей гигиены, гигиены детей и подростков Омского государственного медицинского университета,  
ORCID: 0000-0001-6869-6057. Author ID в РИНЦ 6178-8633  
e-mail: gigiena@omsk-osma.ru

Жернакова Галина Николаевна – к.м.н., ст. преподаватель кафедры общей гигиены, гигиены детей и подростков Омского государственного медицинского университета,  
ORCID: 0000-0002-9802-0805; Author ID в РИНЦ 1915-2076.

Антонов Олег Владимирович – д.м.н., доц., зав. кафедрой педиатрии Омского государственного медицинского университета,  
ORCID: 0000-0002-5966-9417. Author ID в РИНЦ 25745831

Павлинова Елена Борисовна – д.м.н., доц., зав. кафедрой госпитальной педиатрии, проректор по учебной работе Омского государственного медицинского университета,  
ORCID: 0000-0002-6444-1871. Author ID в РИНЦ 3129-9420.

Васьковская Юлия Сергеевна – асс. кафедры общей гигиены, гигиены детей и подростков Омского государственного медицинского университета,  
ORCID: 0000-0002-4172-6129. Author ID в РИНЦ 9758-5458

Завьялова Анна Владимировна – асс. кафедры общей гигиены, гигиены детей и подростков Омского государственного медицинского университета,  
ORCID: 0000-0003-3405-1298. Author ID в РИНЦ 4867-7709.

Власенко Наталья Юрьевна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета,  
ORCID: 0000-0001-5669-1718. Author ID в РИНЦ 7115-2333

Комарова Анна Александровна – асс. кафедры педиатрии Омского государственного медицинского университета,  
ORCID: 0000-0003-2713-7245. Author ID в РИНЦ 4450-1836  
664099 Омск, ул. Ленина, д. 12

Скоблина Наталья Александровна – д.м.н., проф. кафедры гигиены педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова,  
ORCID: 0000-0001-7348-9984. Author ID в РИНЦ 4269-6361  
117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

**Ф**изическое развитие ребенка – ключевой фактор в адаптации детского организма как здорового, так и больного. От правильной оценки физического развития зависят ход медицинского наблюдения, рекомендации по образу жизни и другие меры по укреплению здоровья ребенка. В январе 2018 г. вступил в силу приказ Минздрава Российской Федерации от 10 августа 2017 г. №514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних», предполагающий физическое развитие в качестве одного из основных показателей при определении группы здоровья. Кроме того, оценка физического развития детей играет большую роль при оказании медицинской помощи лицам, занимающимся физической культурой и спортом [1].

В ходе оценки физического развития ребенка после антропометрических измерений требуется выбрать вариант оценки физического развития ребенка: нормальное или с нарушениями: дефицит массы тела, избыток массы тела, низкий рост, высокий рост (п. 12.1., 12.2. приказа №514н). Указание на использование метода шкал регрессии в ходе профилактических медицинских осмотров детей в образовательных организациях ставит точку в многолетней дискуссии относительно метода оценки физического развития детей в России [2–7]. Приведенные термины существовали и раньше, но употреблялись относительно произвольно, а с введением метода шкал регрессии приказом Минздрава России носят единый общепотребительный характер.

Таким образом, для корректной оценки физического развития ребенка на рабочем месте каждого педиатра необходимо наличие составленных по методу шкал регрессии нормативов физического развития детей, региональных (единых нормативов на всю нашу большую страну быть не может) и обновляющихся регулярно, раз в 10–15 лет. Однако утвержденных регламентами Минздрава России правил разработки таких нормативов нет. В 2018 г. коллективом разработчиков, среди которых были и соавторы настоящей публикации, предложен для решения задачи разработки нормативов программный продукт «Нормативы физического развития детей и подростков», который и решено апробировать в настоящем исследовании [8].

Первоочередной задачей в этом направлении во исполнение приказа №514 МЗ РФ педиатрами Омской области была признана разработка нормативов физического развития детей первого года жизни (по методу шкал регрессии). Первые исследования физического развития детей г. Омска датированы 1913–1914 гг. В Омской области традиционно для этой цели использовались другие методы оценки, а не шкалы регрессии, хотя для других возрастных групп нормативы физического разви-

тия детей Омска, разработанные по методу шкал регрессии, существовали с 1984 г. [8]. Они были разработаны представителями школы гигиены детей и подростков в продолжение исследований физического развития детей на протяжении почти всего XX века.

**Цель исследования:** создание алгоритма и программного обеспечения для разработки региональных нормативов оценки физического развития детей.

### Характеристика детей и методы исследования

Для разработки нормативов физического развития детей первого года жизни, проживающих в Омске и Омской области, с помощью метода шкал регрессии в 2019 г. были собраны сведения о росте и массе тела детей в каждой возрастно-половой группе от 0 до 12 мес жизни, всего 1398 наблюдений. Критерий включения в исследование: наличие подписанного родителями несовершеннолетними (законными представителями) информированного согласия. Для измерений использовали весы для новорожденных ВЭНд-01 «Малыш», ростомер для детей до 1 года РДМ-01 «ЛИЗА».

Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием программы Statistica 6.0 («StatSoft»; США): рассчитывали средние арифметические величины (Mean), квадратические ошибки средних (Std. err. of mean), стандартные отклонения (Std. dev.), коэффициент вариации (V), необходимые для регрессионного анализа коэффициенты корреляции и частные сигмы регрессии ( $r$  и  $\delta_R$ ). Затем с помощью программного продукта «Нормативы физического развития детей и подростков» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018661994) были построены региональные возрастно-половые шкалы регрессии массы тела по длине тела [8].

Настоящие нормативы, в отличие от классических региональных модифицированных шкал регрессии массы тела по длине тела, разработаны с уменьшением интервала «нормы» массы тела. Если ранее нормальным считался интервал от  $-1\delta_R$  до  $+2\delta_R$ , то в настоящее время следует, по нашему мнению, в качестве верхней границы нормы массы тела ребенка использовать интервал от  $-1\delta_R$  до  $+1,5\delta_R$  [9]. Такое изменение обусловлено, прежде всего, интенсивным ростом случаев ожирения у детей и подростков, которое пропускается при использовании такой широкой «нормы», как  $+2\delta_R$ . На следующем этапе была проведена апробация построенных нормативов в практическом здравоохранении Омска.

### Результаты

Большинство педиатров используют для оценки физического развития детей, разработанные специалистами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), единые нормативы [10, 11]. В ходе нашего исследования были сопоставлены значения длины

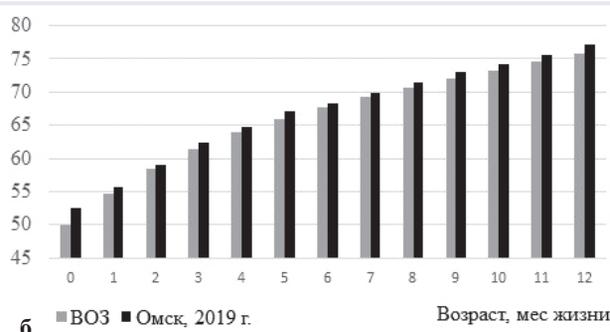
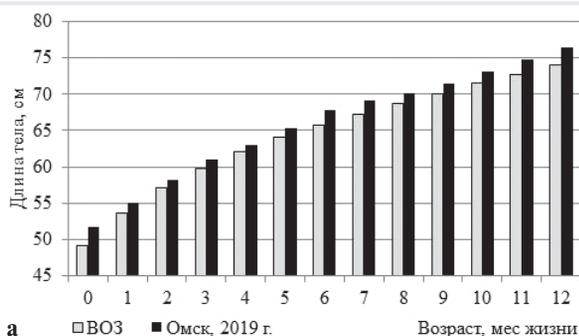


Рисунок. Сравнительная характеристика показателей длины тела детей Омской области и нормативов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [15]

а – для девочек; б – для мальчиков.

Figure. Comparative characteristics of the body length indicators of children in the Omsk region and WHO standards [15].

а – for girls; б – for boys.

тела детей Омской области с нормативами ВОЗ и установлено превышение этого показателя для всех возрастно-половых групп (см. рисунок). Статистической значимости различий рассчитать не удалось ввиду отсутствия необходимых данных о численности групп в исследовании ВОЗ. Выявленное превышение показателя свидетельствует о наличии определенных региональных особенностей физического развития детского населения в регионе и, соответственно, о необходимости разработки и обеспечения практического здравоохранения региональными нормативами.

В таблице приведены региональные возрастно-половые нормативы для мальчиков 1-го месяца жизни (для Омской области). Кроме нормативов, в целях упрощения освоения педиатрами новых навыков работы нами были разработаны пошаговые инструкции работы с нормативами.

Преимущество метода шкал регрессии, по нашему мнению, заключается в простоте их использования на практике: не требуется расчетов, все данные для оценки физического развития ребенка приведены в одной таблице (см. таблицу), а алгоритм по индивидуальной оценке физического развития ребенка может быть сформулирован в следующих трех шагах.

**Шаг 1.** Следует определить, в который из 3 интервалов входит длина тела конкретного ребенка – в «низкий», «средний» или «высокий». Интервалы «средний», «ниже среднего» и «выше среднего», как видно из таблицы, также вариант статистического средней длины тела и являются нормальными.

**Шаг 2.** Следует оценить соответствие массы ребенка его длине тела. Значения массы тела, приведенные в строке для конкретного значения длины тела, входящие в интервал от  $-1\delta_R < M < +1,5\delta_R$  являются нормальными.

**Шаг 3.** Следует сформулировать заключение о физическом развитии ребенка согласно положениям приказа Минздрава России от 10 августа 2017 года №514н «О порядке проведения профилак-

тических медицинских осмотров несовершеннолетних»\* и отнести ребенка к одной из следующих групп:

– нормальное физическое развитие – длина тела ребенка средняя, масса тела соответствует длине тела и является нормальной;

– дефицит массы тела – масса тела ниже минимального для этой длины тела значения  $M-1\delta_R$  (не входит в строку);

– избыток массы тела – масса тела выше максимального для этой длины тела значения  $M+1,5\delta_R$  (не входит в строку);

– низкий рост – длина тела входит в интервал «низкий»;

– высокий рост – длина тела входит в интервал «высокий».

Если в практике работы встретится ребенок с длиной тела либо меньше минимального, либо выше максимального значения, можно использовать уравнение регрессии, приведенное для каждой возрастно-половой группы, которое позволяет педиатру самостоятельно рассчитать норму массы тела для конкретного значения длины тела.

**Пример 1.** Миша, рост 50,5 см, масса тела 3,2 кг. Как следует из таблицы, рост у ребенка низкий, масса тела не соответствует росту, ниже нормы (значение массы тела мальчика в возрасте 1 месяц при росте 50,5 см должно входить в интервал нормы от 3,33, до 4,42 кг). Заключение: низкий рост, дефицит массы.

**Пример 2.** Саша, рост 59 см, масса тела 5,5 кг. Как следует из таблицы, рост средний, масса тела соответствует росту (норма массы тела при росте 59 см от 4,63 до 5,71 кг). Заключение: нормальное физическое развитие.

\* Приказ № 514н предполагает следующие варианты оценки физического развития ребенка в возрасте 0–4 и 5–17 лет и обязывает их отметить в Приложении 2 «Учетная форма №030-ПО/у-17 «Карта профилактического медицинского осмотра несовершеннолетнего»: 1) нормальное; 2) дефицит массы тела; 3) избыток массы тела; 4) низкий рост; 5) высокий рост.

Педиатр использует проведенную оценку физического развития ребенка для определения группы здоровья несовершеннолетнего в соответствии с Правилами комплексной оценки состояния здоровья несовершеннолетних (Приложение №2 к Порядку проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних).

Комплексная оценка состояния здоровья несовершеннолетних осуществляется на основании критериев, среди которых уровень достигнутого развития и степень его гармоничности. При этом к I группе здоровья относятся дети, имеющие нормальное физическое развитие, а ко II группе здоровья – дети с общей задержкой биологического

Таблица. Региональные возрастно-половые нормативы для мальчиков 1-го месяца жизни (для Омской области)  
Table. Regional age-gender standards for boys of the first month of life (for Omsk region)

Оценка роста (с учетом границ стандартных отклонений, $\delta$ )	Рост, см	Оценка массы тела, кг			
		$M-\delta_R$	M ср.	$M+\delta_R$	$M+1,5\delta_R$
Низкий рост					
Низкий ( $M-2,1\delta$ и меньше)	50,0	3,26	3,69	4,13	4,34
	50,5	3,33	3,77	4,20	4,42
	51,0	3,41	3,84	4,28	4,50
	51,5	3,49	3,92	4,35	4,57
Средний рост					
Ниже среднего (от $M-1,1\delta$ до $M-2\delta$ )	52,0	3,56	4,00	4,43	4,65
	52,5	3,64	4,07	4,51	4,72
	53,0	3,71	4,15	4,58	4,80
	53,5	3,79	4,22	4,66	4,88
Средний (от $M-1\delta$ до $M+1\delta$ )	54,0	3,87	4,30	4,73	4,95
	54,5	3,94	4,38	4,81	5,03
	55,0	4,02	4,45	4,89	5,10
	55,5	4,09	4,53	4,96	5,18
	56*	4,13	4,56	4,99	5,21
	56,5	4,25	4,68	5,12	5,33
	57,0	4,32	4,76	5,19	5,41
	57,5	4,40	4,83	5,27	5,48
Выше среднего (от $M+1,1\delta$ до $M+2\delta$ )	58,0	4,48	4,91	5,34	5,56
	58,5	4,55	4,99	5,42	5,64
	59,0	4,63	5,06	5,50	5,71
	59,5	4,70	5,14	5,57	5,79
Высокий рост	60,0	4,78	5,21	5,65	5,86
	60,5	4,86	5,29	5,72	5,94
	61,0	4,93	5,37	5,80	6,02
	61,5	5,01	5,44	5,88	6,09
Высокий (от $M+2,1\delta$ и больше)	62,0	5,08	5,52	5,95	6,17
	<i>Среднее (M)</i>				
	55,67	–	4,56	–	–
	<i>Стандартное отклонение (<math>\delta</math>)</i>				
2,2	–	–	–	–	
<i>Коэффициент регрессии <math>Rx/y</math></i>					
–	–	0,15	–	–	
<i>Частная сигма массы тела (<math>\delta_R</math>)</i>					
–	–	0,43	–	–	
<i>Уравнение регрессии</i>		$y$ (масса тела, кг) = $-3,912+0,152 \cdot x$ (рост, см)			

Примечание. \* – среднее арифметическое значение роста детей данной группы.

развития в отсутствие заболеваний эндокринной системы (низкий рост), с дефицитом массы тела или избыточной массой тела.

### Обсуждение

Специалистами ВОЗ разработан программный продукт ВОЗ Anthro версия 3 для оценки физического развития детей. Нормативы для программного продукта были разработаны при обследовании детей различных рас и этнических групп из Бразилии, Ганы, Норвегии, США, Индии и Омана и не учитывают этнические и региональные особенности физического развития детского населения. Специалисты ВОЗ считают, что формирование объединенной выборки, в которую вошли дети из 6 стран, позволило разработать международный стандарт и еще раз показало, что если потребности детей в уходе, грудном вскармливании удовлетворяются, то такие дети они растут и развиваются одинаково (<http://www.who.int/childgrowth/software/ru>).

В России ведущим методом оценки физического развития детей остается метод шкал регрессии, по ряду причин: они являются возрастными, учитывают закономерности роста и развития (гетерохронность, гетероморфность развития, половой диморфизм); опираются на взаимосвязанную оценку показателей физического развития (длина и масса тела) с учетом возможной асимметрии распределения показателей; протестированы согласно требованиям ВОЗ (специфичность, чувствительность, валидность и воспроизводимость, хронометраж обследования); имеют высокую диагностическую информативность при экономном расходовании материальных и трудовых ресурсов [1, 12–14].

Так как разработка региональных нормативов физического развития детского населения весьма трудоемкий процесс, то для его облегчения можно использовать программное средство «Нормативы физического развития детей и подростков», которое может быть на бесплатной основе передано в регионы через деятельность Профильной комиссии по гигиене детей и подростков Минздрава России [8, 15].

Разработка региональных модифицированных шкал регрессии массы тела по длине тела детей первого года жизни на основании упомянутого программного продукта и их апробация в работе педиатров г. Омска проводилась весной и летом 2019 г. В ходе применения нормативов было подтверждено, что работа с ними проста, оценка физического развития ребенка может

быть проведена быстро, что очень важно ввиду известной загруженности педиатров и короткого времени, отводимого на прием ребенка. Вместе с тем педиатры высказали пожелание о разработке следующего программного средства для оценки физического развития детей уже на основании разработанных региональных нормативов, так как требуется определенное время на поиск нужной страницы с нормативами среди подобных 26 возрастными-половыми групп детей первого года жизни. Понятно, что общий объем нормативов для детей всех возрастными-половыми групп, мальчиков и девочек, от 0 до 17 лет включительно достигнет как минимум 80 страниц. Применение компьютерной программы педиатром в ходе медицинского обследования вполне возможно, так как в настоящее время уровень информатизации здравоохранения весьма высок. Многие врачи обеспечены компьютерной техникой на рабочем месте, имеют планшеты, смартфоны, что позволяет широко внедрять в практику работы различные программные продукты, «помогающие» врачу принять решение. Оснащение специалистов подобным средством может быть использовано не только для быстрого получения заключения о физическом развитии конкретного ребенка на приеме, но и для формирования баз данных физического развития детского населения на участке обслуживания поликлиники, города, региона.

### Выводы

1. Регламентированная приказом Минздрава России оценка физического развития детей с использованием шкал регрессии должна основываться на разработанных региональных возрастными-половыми нормативах.

2. Программное средство «Нормативы физического развития детей и подростков» позволит подготовленным специалистам на основе заложенного алгоритма разрабатывать нормативы для каждого региона или группы регионов, сходных по ряду признаков, ключевых для физического развития детей.

3. Апробация предложенных региональных нормативов физического развития детей первого года жизни г. Омска в работе участкового педиатра показала возможность ее использования и необходимость дальнейшего упрощения и ускорения работы врача с помощью цифровых технологий, а именно преобразование разработанных региональных нормативов в программное средство «Заключение о физическом развитии ребенка».

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Приказ МЗ РФ от 1 марта 2016 г. №134н «О порядке организации оказания медицинской помощи лицам, занимающимся физической культурой и спортом (в том числе при подготовке и проведении физкультурных мероприятий и спортивных мероприятий)», включая порядок ме-

дицинского осмотра лиц, желающих пройти спортивную подготовку, заниматься физической культурой и спортом в организациях и (или) выполнить нормативы испытаний (тестов) комплекса «Готов к труду и обороне»». <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71327708>.

- Ссылка активна на 25.03.2020. [The order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated March 1, 2016 No. 134n "On the procedure for organizing the delivery of health care to persons involved in physical education and sports (including the preparation and conduct of physical training activity and sports events), including the procedure for medical examination of persons wishing to undergo sports training, to engage in physical education and sports in organizations and (or) to fulfill the test specifications (tests) of the complex "Ready for labor and defense"». (in Russ.)]
- Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации. Выпуск VII. Под ред. В.М. Кучмы, Н.А. Скоблиной, О.Ю. Милушкиной. М.: Литтерра, 2019; 176. [Physical development children and adolescent Russian Federation. Output VII. Editors V.M. Kuchma, N.A. Skoblina, O.Yu. Milushkina. M.: Litterra, 2019; 176 (in Russ.)]
  - Кузмичев Ю.Г., Богомолова Е.С., Калюжный Е.А., Шапошников М.В., Бадеева Т.В., Киселева А.С. и др. Информативность региональных и международных стандартов оценки длины и массы тела детей и подростков. Медицинский альманах 2015; 2(37): 83–86. [Kuzmichev Yu.G., Bogomolova E.S., Kaliuzhnyi E.A., Shaposhnikova M.V., Badeeva T.V., Kiseleva A.S. et al. Informational content local and international standards evaluation body height and body mass children and adolescent. Meditsinskii almanakh 2015; 2(37): 83–86 (in Russ.)]
  - Milushkina O.Y., Skoblina N.A., Bokareva N.A., Platono-va A.G., Tatarinichik A.A., Mikhaylov V.G. et al. Comparative characteristics of physical development of schoolchildren in Moscow and Kiev. International Journal of Biomedicine 2016; 6(4): 279–282
  - Кучма В.Р., Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Бокарева Н.А. Сравнительный ретроспективный анализ физического и биологического развития школьников Москвы. Гигиена и санитария 2012; 91https://elibrary.ru/contents.asp?id=33816812&selid=18726343(4): 47–52. [Kuchma V.R., Skoblina N.A., Milushkina O. Yu., Bokareva N.A. Relative retrospective analysis of physical and biological development of schoolchildren in Moscow. Gigena i sanitariya 2012; 91(4): 47–52 (in Russ.)]
  - Кучма В.Р., Милушкина О.Ю., Скоблина Н.А. Морфофункциональное развитие современных школьников. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 352. [Kuchma V.R., Milushkina O.Yu., Skoblina N.A. Morphofunctional development of modern schoolchildren. Moskva: GEOTAR-Media, 2018; 352 (in Russ.)]
  - Белова Л.Е., Ерофеев Ю.В., Флянку И.П., Павлов Г.К., Пшенко Н.Ю., Седельникова О.Я. и др. Методические рекомендации по оценке физического развития детей и подростков Омской области. Омск: СибГУФК, 2009; 32. [Belova L.E., Erofeev Yu.V., Flianku I.P., Pavlov G.K., Pshenko N.Ju., Sedel'nikova O.Ja. et al. Methodological recommendations for physical development of children and adolescents in the Omsk region. Omsk: SibGUFK 2009; 32 (in Russ.)]
  - Баландина В.А., Петухова А.Е., Шубенко С.В. Оценочные таблицы физического развития детей дошкольного и школьного возраста г. Омска (3–15 лет). Омск: ИБЦ облздравотдела 1984; 17. [Balandina V.A., Petuhova A.E., Shubenko S.V. Assessment table of physical development of children of preschool and school age in Omsk (3–15 years). Omsk: IBC oblzdravotdela 1984; 17. (in Russ.)]
  - Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Гудинова Ж.В., Бокарева Н.А., Гаврюшин М.Ю., Сазонова О.В. и др. Научно-методическое обоснование границ нормы массы тела, используемых при разработке нормативов физического развития детского населения. Здоровье населения и среда обитания 2018; 9(306): 19–22. [Skoblina N.A., Milushkina O.Yu., Gudinova Zh.V., Bokareva N.A., Gavryushin M.Yu., Sazonova O.V. et al. Scientific and methodological substantiation of the limits of norm body mass used in the development of standards for the physical development of the child population. Zdorov'e naseleniia i sreda obitaniya 2018; 9(306): 19–22 (in Russ.)]
  - Всемирная организация здравоохранения. Курс обучения по оценке роста ребенка. Женева, ВОЗ, 2008 г. https://www.who.int/childgrowth/training/module\_c\_interpreting\_indicators\_ru.pdf?ua=1. Ссылка активна на 25.03.2020 [WHO child growth standards: training course on child growth assessment. Zheneva, WHO, 2008. (in Russ.)]
  - WHO multicentre growth reference study group, de Onis M. Enrolment and baseline characteristics in the WHO Multicentre Growth Reference Study. Acta Paediatrica 2006; 450: 7–15. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02371.x
  - Баранов А.А., Кучма В.Р. Методы исследования физического развития детей и подростков в популяционном мониторинге. Москва, 1999; 226. [Baranov A.A., Kuchma V.R. Research design for physical development of children and adolescents in population monitoring. Moskwa, 1999; 226 (in Russ.)]
  - Кучма В.Р., Сухарева Л.М., Рапопорт И.К., Шубочкина Е.И., Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю. Популяционное здоровье детского населения, риски здоровью и санитарно-эпидемиологическое благополучие обучающихся: проблемы, пути, технологии деятельности. Гигиена и санитария 2017; 96(10): 990–995. [Kuchma V.R., Sukhareva L.M., Rapoport I.K., Shubochkina E.I., Skoblina N.A., Milushkina O.Yu. Population health of children, health risks and sanitary and epidemiological well-being of students: problems, paths, technology activities. Gigena i sanitariya 2017; 96(10): 990–995 (in Russ.)]
  - Салдан И.П., Филиппова С.П., Жукова О.В., Швед О.И., Пашков А.П., Поцелуев Н.Ю. и др. Современные тенденции в изменениях показателей физического развития детей и подростков. Бюллетень медицинской науки 2019; 1(13): 14–20. [Saldan I.P., Filippova S.P., Zhukova O.V., Shved O.I., Pashkov A.P., Poceluev N.Yu. et al. Current trends in changes in indicators of the physical development of children and adolescents. Byulleten' meditsinskoi nauki 2019; 1(13): 14–20 (in Russ.)]
  - Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Гаврюшин М.Ю., Гудинова Ж.В., Сазонова О.В., Бокарева Н.А. и др. Оценка физического развития детского населения: современные проблемы и пути решения. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики 2019; 2: 34–51. [Skoblina N.A., Milushkina O. Yu., Gavryushin M.Iu., Gudinova Zh.V., Sazonova O.V., Bokareva N.A. et al. Evaluation of physical development of the children's population : modern problems and solutions. Sovremennye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoi statistiki 2019; 2: 34–51 (in Russ.)]

Поступила: 02.07.20

Received on: 2020.07.02

**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.

## Прогнозирование ранней анемии недоношенных у новорожденных, родившихся с массой тела менее 1500 г

Ю.А. Иваненкова, Н.В. Харламова, Г.Н. Кузьменко, С.Б. Назаров, Е.А. Матвеева, Т.В. Чаша

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

## Predicting early anemia of premature infants with body weight less than 1500 g

Yu.A. Ivanenkova, N.V. Kharlamova, G.N. Kuzmenko, S.B. Nazarov, E.A. Matveeva, T.V. Chasha

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

Ранняя анемия недоношенных — характерное для недоношенных детей заболевание, особенно с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Изучение новых механизмов ее формирования позволит своевременно проводить профилактические мероприятия и предотвратить формирование данной патологии в неонатальном периоде.

Цель исследования. Изучение инсулиноподобного фактора роста-1 и белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, для прогнозирования ранней анемии у недоношенных и ее тяжелого варианта.

Характеристика детей и методы исследования. Проведено клинико-лабораторное обследование 65 новорожденных гестационного возраста до 32 нед с массой тела при рождении менее 1500 г. Содержание инсулиноподобного фактора роста-1 и белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, определяли в венозной крови на 3–5-е сутки жизни.

Результаты. Выявлены новые предикторы формирования ранней анемии недоношенных: при содержании белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, на 3–5-е сутки жизни 0,766 мкг/мл или менее и при содержании инсулиноподобного фактора роста 25,9 нг/мл или менее прогнозируется формирование ранней анемии недоношенных у глубоконедоношенных пациентов. Установлены предикторы формирования тяжелого варианта ранней анемии недоношенных, требующего гемотрансфузии: содержание белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, с учетом антропометрических показателей ребенка при рождении. Разработаны и внедрены способы прогнозирования формирования ранней анемии недоношенных и ее тяжелого варианта.

Заключение. Полученные результаты дают возможность своевременно проводить профилактические мероприятия, чтобы предотвратить формирование заболевания и улучшить показатели здоровья и качества жизни глубоконедоношенных пациентов.

**Ключевые слова:** новорожденные, ранняя анемия недоношенных, инсулиноподобный фактор роста-1, белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста.

**Для цитирования:** Иваненкова Ю.А., Харламова Н.В., Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., Матвеева Е.А., Чаша Т.В. Прогнозирование ранней анемии недоношенных у новорожденных, родившихся с массой тела менее 1500 г. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 52–57. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-52-57

Early anemia of premature children is a characteristic disease of preterm infants, especially those with extremely low and very low body weight at birth. The study of new formation mechanisms will help to carry out preventive measures in a timely manner and prevent this pathology in the neonatal period.

Objective. To study insulin-like growth factor-1 and protein-3, which binds insulin-like growth factor, to predict early anemia and its severe variant in premature infants.

Characteristics of the children and research methods. The authors carried out the clinical and laboratory examination of 65 newborns of gestational age up to 32 weeks with a birth weight of less than 1500 g. The authors determined the content of insulin-like growth factor-1 and protein-3, which binds insulin-like growth factor in venous blood on the 3-5th day of life.

Results. The authors revealed new predictors of early anemia of premature children: the content of protein-3, which binds insulin-like growth factor, on the 3-5th day of life of 0.766 µg/ml or less, and the content of insulin-like growth factor of 25.9 ng/ml or less predict the formation of early anemia in premature and very preterm patients. The authors established the predictors of the severe variant of early anemia of premature children, requiring blood transfusion, namely: the content of protein-3, which binds insulin-like growth factor, taking into account the anthropometric parameters of the child at birth. They developed and implemented the methods for predicting early anemia and its severe variant in premature patients.

Conclusion. The results make it possible to timely carry out preventive measures in order to prevent the disease and improve the indicators of health and life quality in very premature patients.

**Key words:** newborns, early anemia of premature children, insulin-like growth factor-1, protein-3, binding insulin-like growth factor.

**For citation:** Ivanenkova Yu.A., Kharlamova N.V., Kuzmenko G.N., Nazarov S.B., Matveeva E.A., Chasha T.V. Predicting early anemia of premature infants with body weight less than 1500 g. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(6): 52–57 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-52-57

Ранняя анемия недоношенных — заболевание, характерное для недоношенных детей, особенно с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении, и встречается по данным разных авторов до 91,5% [1, 2]. Развитие у ребенка данной патологии приводит к снижению качества жизни, что обусловлено ухудшением показателей

физического и интеллектуального развития в старшем возрасте [1, 2]. Известно, что у недоношенных новорожденных с ранней анемией выше частота развития апноэ недоношенных, тяжелее протекают такие заболевания, как бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных, некротизирующий энтероколит, инфекционные заболевания [3].

Имеются немногочисленные исследования по вопросам прогнозирования и профилактики ранней анемии недоношенных. При этом все механизмы формирования этой патологии до конца не исследованы. Изучение новых механизмов формирования ранней анемии недоношенных у новорожденных детей, родившихся раньше срока, позволит своевременно проводить профилактические мероприятия и предотвратить формирование данной патологии в неонатальном периоде у детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, что улучшит показатели их здоровья и качества жизни.

В последние годы активно изучается вопрос о влиянии инсулиноподобных белков на состояние здоровья недоношенных новорожденных, в том числе состояние эритропоэза. Получены *in vitro* и *in vivo* доказательства наличия рецепторов инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) как в предшественниках, так и в зрелых эритроцитах, что указывает на независимый эритропоэтический эффект IGF-1 [4]. Доказано, что IGF-1 участвует в регуляции гемопоэза посредством его специфического связывания с рецепторами инсулиноподобного фактора роста-1. В частности, IGF-1 непосредственно стимулирует пролиферацию и дифференцировку поздней стадии примитивных или ранних эритроидных клеток-предшественников *in vitro* [5].

Кроме того, имеются исследования, свидетельствующие, что уровень белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3), снижается при нарушении питания, при гипотиреозе, сахарном диабете и нарушении функции печени и повышается при хронической почечной недостаточности [6]. Низкий уровень сывороточного IGFBP-3 у недоношенных детей связан с повышенным риском развития тяжелых форм ретинопатии недоношенных [7].

Информации о роли IGFBP-3 в механизмах развития ранней анемии недоношенных в доступных литературных источниках не найдено.

Ранее проведенные исследования доказывают, что инсулиноподобные белки, связывающие фактор роста (IGFBP), модулируют биологические действия инсулиноподобного фактора роста, такие как клеточная пролиферация, дифференцировка, увеличение метаболической активности и выживаемость клеток [8]. Наиболее распространенный среди всех видов инсулиноподобных белков в сыворотке крови и наиболее изученный — белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста-3 [5]. Установлены следующие классические основные функции IGFBP-3: транспортировка инсулиноподобного фактора роста, защита его от быстрого разрушения, а также модулирование инсулиноподобного фактора роста и обеспечение его связи с рецепторами к инсулиноподобному фактору роста на поверхности клеток [5]. Кроме того, известно, что у рецептора к IGFBP-3 трансмембранный домен содержит семикратное повторение аминокислоты лейцина (трансмембранная «лейциновая молния»), которое аналогично рецепторам эритропоэтина [9]. По-видимому, при определенных условиях IGFBP-3 может связываться не только со своим рецептором, но и с рецептором эритропоэтина, что приводит к его блокировке и невозможности связывания эритропоэтина со своим рецептором. Мы предполагаем, что снижение концентрации циркулирующего IGFBP-3 в сыворотке крови недоношенных новорожденных обусловлено тем, что он связывается с рецепторами эритропоэтина, и это приводит к развитию у данных детей ранней анемии.

**Цель исследования:** выявить значение инсулиноподобного фактора роста-1 и белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, для прогнозирования ранней анемии недоношенных и ее тяжести.

#### Характеристика детей и методы исследования

Проведено клинико-лабораторное обследование 65 новорожденных, в том числе 28 с экстремально низкой и 37 — с очень низкой массой тела при рождении, получавших обследование и лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и в дальнейшем в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей Ивановского Научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова Минздрава России. Из исследования исключались дети с острой кровопотерей (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, желудочные, легочные кровотечения и др.), гемолитической и геморрагической болезнью новорожденных.

Диагностика ранней анемии недоношенных проводилась на основании клинической картины и данных периферического анализа крови в возрасте 1 мес жизни. Обследование новорожденных, включенных

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Иваненкова Юлия Андреевна — мл. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского Научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0001-6504-2664

e-mail: uliaivanenkova70987@gmail.com

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

Кузьменко Галина Николаевна — д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии и генетики Ивановского Научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0001-5772-9271

Назаров Сергей Борисович — д.м.н., проф., зам. дир. по научной работе Ивановского Научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-1545-7655

Матвеева Екатерина Александровна — к.м.н., ученый секретарь Ивановского Научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-3266-610X

Чаша Татьяна Валентиновна — д.м.н., проф. Ивановского Научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-3074-2094.

153045 Иваново, ул. Победы, 20

в исследование, осуществляли в соответствии со стандартами и протоколами обследования недоношенных новорожденных. Антропометрическое исследование проводили сразу после рождения: определяли массу тела ребенка в граммах путем взвешивания на электронных весах и рост ребенка в сантиметрах с помощью ростомера.

Содержание инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3) определяли из венозной крови, взятой для планового биохимического исследования на 3–5-е сутки жизни в количестве 60 мкл, методом твердофазного ферментативно усиленного хемилюминесцентного иммунометрического анализа на приборе IMMULITE 1000.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью методов непараметрической статистики. Результаты представлены в формате медиана (*Me*), интерквартильный размах [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . При построении прогностических моделей использовали многофакторный дискриминантный анализ.

### Результаты и обсуждение

Все обследованные дети были рождены до 32-й недели гестационного возраста: менее 28 нед – 37,9% детей, от 28 до 30 нед – 42,7%, остальные 19,4% – от 31 до 32 нед. Синдром задержки внутриутробного развития был диагностирован у 9,2% новорожденных в виде вариантов малый или маловесный к сроку гестации.

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез имелся у 93,9% матерей, родивших детей, вошедших в исследование. Так, медицинские аборт в анамнезе были у 15,8% женщин, самопроизвольное прерывание предыдущей беременности – у 6,7%, бесплодие – у 9,6%. У 5,9% матерей беременность наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. Среди осложнений беременности с наибольшей частотой выявлялись плацентарная недостаточность – 15,8%, преэклампсия – 5,9%, анемия – 8,6%, кольпит – 6,6%. От многоплодной беременности родились 10,6% пациентов. Достоверных различий между матерями детей с ранней анемией недоношенных и без нее не получено.

Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома была проведена у 72,4% недоношенных, из них в полном объеме – у 70,4%. В тяжелой асфиксии родились 27,9% детей, в умеренной асфиксии – 72,1%. Все дети в раннем неонатальном периоде получали ту или иную респираторную поддержку. Неинвазивным методом СРАР респираторную поддержку получили 76,4% детей, традиционная искусственная вентиляция легких проводилась у 23,6%, при этом в 16,7% случаев данный метод респираторной поддержки применялся с рождения.

Концентрация кислорода  $>40\%$  потребовалось 10,5% недоношенных, 44,7% детей получали воздушную смесь с концентрацией кислорода 25–40%. Препараты сурфактанта применяли у 42,9% детей, из них малоинвазивным методом (LISA) – 57,1% детей. Методом INSURE препарат получили 6,1% новорожденных, остальным детям препарат вводили стандартным способом.

При анализе заболеваемости в раннем неонатальном периоде выявлено, что ишемия мозга диагностирована у всех новорожденных (II степени – у 90,4%, III степени – у 9,6%), внутрижелудочковые кровоизлияния – у 91,3% (I степени – у 71,3%, II степени – у 20%), врожденная пневмония – у 58,5%, неонатальная желтуха – у 25,4%. Ранняя анемия недоношенных к месячному возрасту диагностирована у 80,3% детей, при этом в 62,2% случаев анемия была тяжелой, что потребовало переливание эритроцитарной массы.

Исследование инсулиноподобных белков показало, что в группе детей, у которых развилась ранняя анемия недоношенных, содержание IGF-1 было достоверно ниже (24,4 [22,6; 27,7] нг/мл), чем в группе детей без анемии (28,3 [25,0; 31,5] нг/мл;  $p=0,04$ ). Низкие уровни IGFBP-3 также были в группе детей с ранней анемией недоношенных (0,558 [0,500; 0,696] мкг/мл) по сравнению с группой детей без анемии (0,796 [0,676; 0,920] мкг/мл;  $p=0,0001$ ; см. рисунок).

Следовательно, уровни инсулиноподобного белка-1 и белка-3, связывающего инсулиноподобный белок, имеют значение в формировании ранней анемии недоношенных. По-видимому, при определенных условиях IGFBP-3 связывается не только со своим рецептором, но и с рецептором эритропоэтина, что приводит к его блокировке и невозможности связывания с эритропоэтином. При этом IGF-1 регулирует гемопоез за счет его специфического связывания с рецепторами на эритроидных клетках, вследствие чего происходит стимуляция пролиферации и дифференцировки поздней стадии примитивных или ранних эритроидных клеток-предшественников.

Рассчитаны пороговые уровни инсулиноподобного фактора роста-1 и белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, для формирования ранней анемии недоношенных. Установлено, что при содержании IGFBP-3 на 3–5-е сутки жизни 0,766 мкг/мл или менее и при IGF-1 25,9 нг/мл или менее прогнозируется формирование ранней анемии недоношенных у глубоко недоношенных пациентов. Выявлена достоверная корреляция между содержанием инсулиноподобных белков и показателями гемограммы у обследованных новорожденных.

Так, уровень IGFBP-3 в венозной крови прямо коррелировал с концентрацией гемоглобина в ретикулоците ( $r=0,28$ ;  $p=0,02$ ) и обратно – с распределением эритроцитов по объему ( $r=-0,28$ ;  $p=0,02$ ) в венозной крови в месяц; уровень IGF-1 прямо

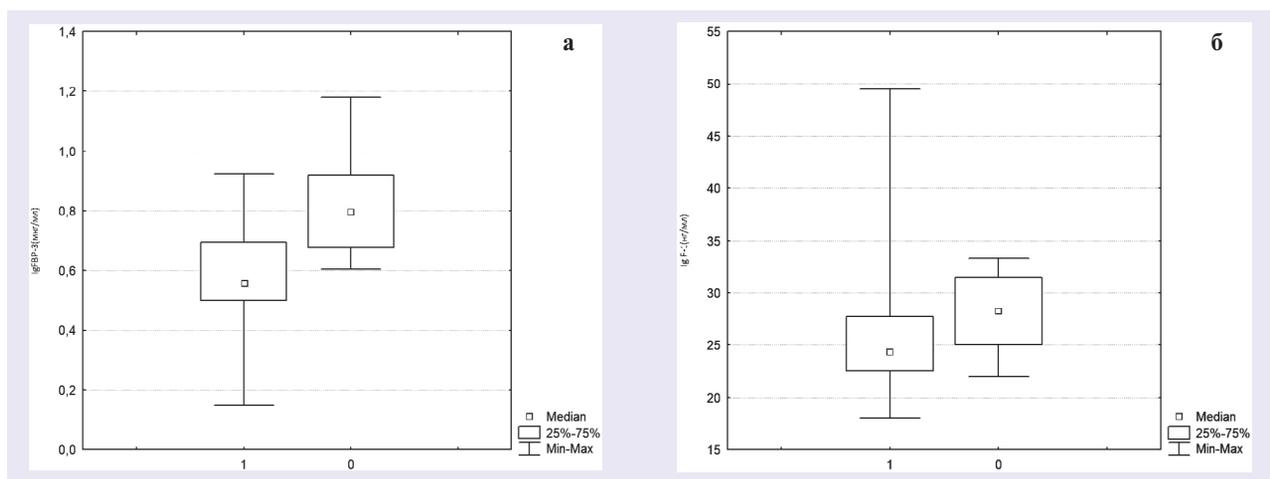


Рисунок. Содержание белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, (а) и инсулиноподобного фактора роста-1 (б) в венозной крови на 3–5-е сутки жизни у недоношенных новорожденных.

1 – группа детей, развивших анемию к месяцу; 0 – группа детей, не развивших анемию к 1 мес.

Figure. The content of protein-3, binding insulin-like growth factor, (a) and insulin-like growth factor-1 (b) in venous blood for 3–5 days of life in premature infants.

1 – group of children who developed anemia by the month; 0 – group of children who did not develop anemia by the month.

коррелировал с относительным содержанием ретикулоцитов в крови в возрасте 1 мес ( $r=0,31$ ;  $p=0,01$ ). Эти данные подтверждают роль инсулиноподобных белков в гемопоэзе у обследованных новорожденных.

Разработан и запатентован способ прогнозирования ранней анемии недоношенных, основанный на исследовании IGFBP-3 в венозной крови на 3–5 сутки жизни, при значении которого равно или менее 0,766мкг/мл прогнозируется ранняя анемия недоношенных с точностью 83,6%, чувствительностью 90,4%, специфичностью 60,0% (патент №2699657. Способ прогнозирования риска развития ранней анемии недоношенных. Е.А. Матвеева, Ю.А. Иваненкова, А.И. Малышкина, Н.В. Харламова, Г.Н. Кузьменко, О.М. Филькина, С.Б. Назаров, Т.В. Чаша).

С целью установления дополнительных предикторов ранней анемии недоношенных проведена обработка данных с использованием дискриминантного анализа. В результате исследования получен прогноз по развитию ранней анемии недоношенных к концу 1-го месяца жизни с учетом массы тела и длины тела при рождении, гестационного возраста и содержания в крови IGFBP-3 и IGF-1 в первые дни жизни.

Получен прогностический индекс D, вычисляемый по формуле  $D = 12,93314 - A1 \cdot 0,00191 - A2 \cdot 0,11452 - A3 \cdot 0,02092 + A4 \cdot 0,086812 - A5 \cdot 9,57287$ , где 12,93314 – константа; A1 – масса тела новорожденного, г; A2 – длина тела новорожденного, см; A3 – срок гестации в акушерских неделях; A4 – содержание инсулиноподобного фактора роста-1, нг/мл; A5 – содержание белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, мкг/мл. При D более 0 прогнозируют раннюю анемию недоношенных в 1-й месяц жизни, а при D менее 0 судят об отсутствии ранней анемии недоношенных. Точность заявляемого способа составила

90,8%, чувствительность 91,1%, специфичность 88,9% (патент №2719657 Способ прогнозирования риска развития ранней анемии недоношенных. Ю.А. Иваненкова, А.И. Малышкина, Е.А. Матвеева, Г.Н. Кузьменко, Н.В. Харламова, О.М. Филькина, С.Б. Назаров, Т.В. Чаша).

Поясним расчет оценки вероятности развития ранней анемии недоношенных на клиническом примере.

**Клинический пример 1.** Ребенок Д., мужского пола от второй беременности, первых родов в срок 30 нед. Роды оперативные, проведено извлечение плода в целом плодном пузыре. При рождении: масса 1400 г, рост 40 см, окружность головы 31 см, окружность груди 24 см. Оценка по шкале Апгар 4/6 баллов, по шкале Сильвермана 5 баллов. Состояние с рождения было тяжелым по дыхательной недостаточности, переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, получал респираторную терапию методом СРАР – 43 ч 30 мин. На 3-и сутки жизни взята венозная кровь: содержание IGFBP-3 составило 0,696 мкг/мл, IGF-1 – 26,9 нг/мл.

В результате расчета прогностический индекс D составил:  $D = 12,93314 - 1400 \cdot 0,00191 - 40 \cdot 0,11452 - 30 \cdot 0,02092 + 26,9 \cdot 0,086812 - 0,696 \cdot 9,57287 = 0,72$ . D больше 0, что указывает на вероятность возникновения ранней анемии недоношенных к концу 1-го месяца жизни. При наблюдении за ребенком установлено, что к концу 1-го месяца жизни содержание гемоглобина было 98 г/л, содержание эритроцитов –  $3,7 \cdot 10^9$ /л. Таким образом, прогноз подтвердился.

Анализ работы отделения патологии новорожденных и недоношенных детей показывает, и это согласуется с данными проведенных научных исследований, что у недоношенных новорожденных, особенно родившихся до 33-й недели гестации, риск развития

тяжелой анемии, требующей переливания препаратов крови, возрастает [2]. Мы проанализировали уровень белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста, ассоциирующийся с формированием ранней анемии недоношенных тяжелой степени.

Для построения прогностической модели развития ранней анемии недоношенных тяжелой степени проведена обработка полученных данных с использованием массы тела при рождении и показателя IGFBP-3 с помощью дискриминантного анализа. Разработан способ прогнозирования ранней анемии недоношенных тяжелой степени, требующей гемотрансфузии. Получен прогностический индекс  $D$  вычисляемый по формуле  $D = 7,497 - A1 \cdot 1,6573 - A2 \cdot 0,0056$ , где  $A1$  – содержание белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3), мкг/мл;  $A2$  – масса тела новорожденного, г; 7,497 – константа. При  $D$  более 0 прогнозируют раннюю анемию недоношенных тяжелой степени, требующую проведения гемотрансфузии в 1-й месяц жизни, а при  $D$  менее 0, судят об отсутствии ранней анемии недоношенных тяжелой степени. Точность заявляемого способа составила 79,2%, чувствительность 82,4%, специфичность 73,7%.

Поясним расчет оценки вероятности развития ранней анемии недоношенных на клиническом примере.

**Клинический пример 2.** Ребенок М., мужского пола от первой беременности, первых родов в срок 28 нед 6 дней. Второй ребенок из биамниотической бихориальной двойни. Продолжительность родов 8 ч 25 мин, безводный промежуток – 30 мин, потуги – 3 мин. При рождении: масса тела 990 г, рост 35 см, окружность головы 26 см, окружность груди 22 см. Оценка по шкале Апгар 4/5 баллов, по шкале Сильвермана 6 баллов. Состояние с рождения тяжелое, переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Получал респираторную терапию методом СРАР – 3 сут 8 ч. На 4-е сутки жизни взята венозная кровь и определен уровень IGFBP-3, который составил 0,567 мкг/мл. В отделение патологии новорожденных и недоношенных детей переведен в возрасте 16 дней в тяжелом состоянии.

Прогностический индекс  $D$  составил:  $D = 7,4697 - 0,567 \cdot 1,6573 - 990 \cdot 0,0056 = 0,9860$ , т.е.  $D > 0$ ,

что указывает на вероятное наличие ранней анемии недоношенных тяжелой степени к концу 1-го месяца жизни.

К концу 1-го месяца жизни содержание гемоглобина у этого ребенка было 79 г/л, содержание эритроцитов –  $2,4 \cdot 10^9$ /л. Согласно клиническим рекомендациям ребенку проведена трансфузия одноклеточной эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами. Прогноз подтвердился [2].

Внедрение этих способов позволяет прогнозировать повышенный риск развития ранней анемии недоношенных и анемии тяжелой степени, требующей проведения гемотрансфузии, что дает возможность своевременно проводить профилактические мероприятия, чтобы предотвратить формирование заболевания и улучшить показатели их здоровья и качества жизни.

### Заключение

Результаты нашего исследования показали, что ранняя анемия недоношенных развивается более чем у 80% детей, родившихся на сроке гестации до 32 нед и с массой тела менее 1500 г, при этом в 62,2% случаев анемия носит тяжелый характер, требующий переливания препаратов крови.

Выявлены новые предикторы формирования ранней анемии недоношенных: при содержании белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, на 3–5-е сутки жизни 0,766 мкг/мл или менее и при содержании инсулиноподобного фактора роста 25,9 нг/мл или менее прогнозируется формирование ранней анемии недоношенных у глубоко недоношенных пациентов. Установлены предикторы формирования тяжелого варианта ранней анемии недоношенных, требующего гемотрансфузии: содержание белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, с учетом антропометрических показателей ребенка при рождении. Разработаны и внедрены способы прогнозирования формирования ранней анемии недоношенных и ее тяжелого варианта, что дает возможность своевременно проводить профилактические мероприятия, чтобы предотвратить формирование заболевания и улучшить показатели здоровья и качества жизни глубоко недоношенных пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Иваненкова Ю.А., Харламова Н.В., Матвеева Е.А., Чаша Т.В. Факторы риска развития ранней анемии недоношенных. Материалы VI Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами». 2018; 55–56. [Ivanenkova J.A., Kharlamova N.V., Matveeva E.A., Chasha T.V. Risk factors for development of early anemia of prematurity. Proceedings of the VI interregional scientific and practical conference with international participation “Actual problems of prevention, early diagnosis, treatment and medical rehabilitation of patients with non-infectious diseases and injuries”. 2018; 55–56. (in Russ.)]
2. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ранней анемии недоношенных детей. Москва: 2014; 19. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of early anemia of premature infants. Moscow: 2014; 19. (in Russ.)]
3. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Анемия недоношенных детей: патогенез, диагностика, лечение,

- профилактика. Медицинский совет 2015; 6: 10–16. [Sakharova E.S., Keshishyan E.S., Alamovskaya G.A. Anemia in premature infants: pathogenesis, diagnosis, treatment, prevention. Meditsinskiy sovet 2015; 6: 10–16. (in Russ.)]
4. Ciresi A., Piazza G., Radellini S., Guarotta V., Mineo M.G., Giordano C. Growth hormone and hematopoiesis: A retrospective analysis on a large cohort of children with growth hormone deficiency. Growth Hormone and IGF Research 2018; 42–43; 8–13. DOI: 10.1016/j.ghir.2018.07.005
  5. Bach L.A. 40 years of IGF1: IGF-binding proteins. Journal of Molecular Endocrinology 2018; 61: (1): 11–28. DOI: 10.1530/JME-17-0254
  6. Kim M.S., Lee D.Y. Serum insulin-like growth factor-binding protein-3 level correlated with glycemic control and lipid profiles in children and adolescents with type 1 diabetes. J Pediatr Endocrinol Metab 2014; 27(9–10): 857–861. DOI: 10.1515/jpem-2013-0358
  7. Dorum B.A., Köksal N., Özkan H., Çakır S.Ç., Yılmaz C., Özgür T., Budak F. Insulin-like growth factor-1 and morbidities of prematurity: Bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, intraventricular hemorrhage and necrotizing enterocolitis. Guncel Pediatri 2019; 17(2): 189–199. DOI: 10.32941/pediatri.600317
  8. Kraemer W.J., Ratamess N.A., Hymer W.C., Nindl B.C., Fragala M.S. Growth Hormone(s), Testosterone, Insulin-Like Growth Factors, and Cortisol: Roles and Integration for Cellular Development and Growth With Exercise. Frontiers Endocrinol 2020; 11: 33. DOI: 10.3389/fendo.2020.00033
  9. Noordeen N.A., Carafoli F., Hohenester E., Horton M.A., Leitinger B. A transmembrane leucine zipper is required for activation of the dimeric receptor tyrosine kinase DDR1. J Biol Chem 2006; 281(32): 22744–22751. DOI: 10.1074/jbc.M603233200
  10. Ruan W., Becker V., Klingmüller U., Langosch D. The Interface between Self-assembling Erythropoietin Receptor Transmembrane Segments Corresponds to a Membrane-spanning Leucine Zipper. J Biol Chem 2004; 279(5): 3273–3279. DOI: 10.1074/jbc.M309311200

Поступила: 14.05.21

Received on: 2021.05.14

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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

## Прогностические критерии развития некротизирующего энтероколита у глубоконедоношенных новорожденных

А.Ш. Фазылова<sup>1</sup>, Д.И. Ахмедова<sup>2</sup>, А.Т. Камилова<sup>2</sup>, С.С. Хасанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Республиканский перинатальный центр Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан;

<sup>2</sup>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

## Prognostic criteria for the development of necrotizing enterocolitis in deeply premature newborns

A.Sh. Fazylova<sup>1</sup>, D.I. Akhmedova<sup>2</sup>, A.T. Kamilova<sup>2</sup>, S.S. Khasanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Republican Perinatal Center, Tashkent, Uzbekistan;

<sup>2</sup>Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, Tashkent, Uzbekistan

С целью разработки прогностических критериев развития некротизирующего энтероколита исследованы клинико-биохимические данные 108 недоношенных новорожденных, родившихся и выживавшихся в отделениях Республиканского перинатального центра. За основу разработки прогностической шкалы взята модификация вероятностного метода Байеса – метода нормированных интенсивных показателей с вычислением прогностических, весовых индексов, нормированных интенсивных и интегрированных показателей. Индивидуальное прогнозирование развития некротизирующего энтероколита позволяет разрабатывать лечебно-профилактические и реабилитационные мероприятия.

**Ключевые слова:** новорожденные, некротический энтероколит, прогноз, недоношенность.

**Для цитирования:** Фазылова А.Ш., Ахмедова Д.И., Камилова А.Т., Хасанова С.С. Прогностические критерии развития некротизирующего энтероколита у глубоконедоношенных новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 58–62. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-58-62

In order to develop prognostic criteria for the development of necrotizing enterocolitis, the authors studied clinical and biochemical data of 108 premature infants born and nursed in the departments of the Republican Perinatal Center. The prognostic scale is based on the modification of the probabilistic Bayes method – the method of normalized intensive indicators with the calculation of prognostic, weight indices, normalized intensive and integrated indicators. Individual forecast of the development of necrotizing enterocolitis allows the development of treatment, prevention and rehabilitation measures.

**Key words:** newborns, necrotizing enterocolitis, prognosis, prematurity.

**For citation:** Fazylova A.Sh., Akhmedova D.I., Kamilova A.T., Khasanova S.S. Prognostic criteria for the development of necrotizing enterocolitis in deeply premature newborns. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(6): 58–62 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-58-62

Наиболее сложной и наименее изученной проблемой в неонатологии ризнается некротизирующий энтероколит, который в большинстве случаев встречается у недоношенных с массой тела менее 1500 г. Так, по данным литературы, некротизирующий энтероколит встречается с частотой 2–10 на 1000 недоношенных новорожденных, имеющих различные неотложные состояния: гипоксия в родах, синдром дыхательных расстройств, врожденные пороки сердца, родовая спинальная травма и др. [1, 2]. Некротизирующий энтероколит представляет

собой полиэтиологическое заболевание. Факторы риска включают недоношенность, гипоксически-ишемическое поражение кишечника, колонизацию кишечника патогенными микроорганизмами, искусственное вскармливание. Смертность при некротизирующем энтероколите колеблется от 10 до 45% (в I стадии – 20%, в III стадии – 67%) [3].

Большие проблемы возникают в связи с ранней диагностикой развивающегося заболевания. Перспективным представляется использование маркеров воспаления, в частности С-реактивного белка, лейкоцитарного индекса интоксикации и фекального кальпротектина. Отсутствие патогномичных симптомов в начале болезни затрудняет своевременное его выявление. Разработка интегральных оценок клинических и лабораторных данных с включением изучения маркеров воспаления является неинвазивным и информативным методом, который позволит прогнозировать развитие некротизирующего энтероколита безболезненно для недоношенного ребенка.

Вопросы прогнозирования и дальнейшего течения некротизирующего энтероколита в специальной литературе затрагиваются недостаточно, несмотря на сохра-

© Коллектив авторов, 2021

**Адрес для корреспонденции:** Фазылова Азиза Шухрат кизи – врач-неонатолог отделения новорожденных Республиканского перинатального центра Минздрава Республики Узбекистан,  
Ахмедова Дилором Ильхамовна – д.м.н., проф., дир. Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии Минздрава Республики Узбекистан,  
Камилова Олтиной Турсуновна – д.м.н., проф., рук. отдела гастроэнтерологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии Минздрава Республики Узбекистан,  
Хасанова Саида Сабировна – д.м.н., врач-неонатолог высшей категории, зам. дир. Республиканского перинатального центра Минздрава Республики Узбекистан

няющуюся актуальность. В связи с изложенным цель данной работы заключалась в разработке прогностических критериев развития некротизирующего энтероколита с учетом клинико-биохимических данных.

### Характеристика детей и методы исследования

В проспективное исследование, проведенное в отделениях Республиканского перинатального центра, включены 108 недоношенных новорожденных, которые были разделены на 2 группы по гестационному возрасту: средний гестационный возраст детей 1-й группы ( $n=32$ ) составил  $25,9 \pm 0,4$  (22,4–28) нед, возраст 2-й группы ( $n=76$ ) –  $29,9 \pm 0,1$  (28,2–32) нед.

При наблюдении в динамике некротизирующий энтероколит развился у 18 (16,7%) недоношенных новорожденных (в 1-й группе – у 6, во 2-й группе – у 12), причем наибольшая его частота отмечалась в гестационном возрасте 22–27 нед (18,7%).

Значения маркеров воспаления, в зависимости от наличия некротизирующего энтероколита, представлены в табл. 1.

Для достижения поставленной цели анализировали данные клинико-лабораторных исследований с включением оценки факторов биологического анамнеза (состояние здоровья матери, течение беременности и родов, оценка общего состояния новорожденных, складывающаяся из синдромов и комплекса, отражающего функции органов и систем организма), а также изучали маркеры воспаления (С-реактивный белок, лейкоцитарный индекс интоксикации и фекальный кальпротектин), определенные на 3-й день рождения.

За основу разработки прогностической шкалы взята модификация вероятностного метода Байеса – метода нормированных интенсивных показателей с вычислением прогностических, весовых индексов, нормированных интенсивных и интегрированных показателей [4]. Для составления прогностической матрицы были получены сопоставимые показатели

прогнозируемого явления по градациям наиболее важных факторов. Значимость факторов и их градаций определяли с применением относительного риска (relative risk – RR). После того как установлены непосредственные факторы риска, необходимо определить значимость или «вес» каждого из них, для чего применяется простой весовой коэффициент, который называют показателем относительного риска (R). Данный показатель представляет собой отношение максимального по уровню интенсивности показателя (с) к минимальному (d) в пределах каждого отдельного фактора ( $R = c/d$ ). Если фактор не оказывает влияния, то он равен единице. Чем выше R, тем больше значимость фактора для развития некротизирующего колита у недоношенных.

Суть метода заключается в том, что вместо обычных интенсивных показателей используют нормированный интенсивный показатель, который можно рассчитать по формуле:  $N = r/M$ , где: N – нормированный интенсивный показатель, r – интенсивный показатель развития осложнений на обследовании 108 недоношенных новорожденных, M – «нормирующий показатель». В качестве нормирующей величины в данном случае принимается средняя частота осложнений по данным всего исследования (на 108 обследованных).

Как известно, факторы имеют различную силу влияния на развитие некротизирующего энтероколита, поэтому мы учли и значение показателя относительного риска (R) возникновения заболевания и нормированный интенсивный показатель (N), можно определить силу влияния на возникновение послеоперационных осложнений каждого отдельно взятого фактора, т.е. прогностический коэффициент (X). Эта величина определяется по формуле:  $X = R \cdot N$ , где X – интегрированный показатель риска от силы влияния отдельного фактора (прогностиче-

Таблица 1. Значения маркеров воспаления у новорожденных в зависимости от наличия некротического энтероколита  
Table 1. Values of markers of inflammation in newborns depending on the presence of necrotizing enterocolitis

Параметр	Без НЭК	С НЭК	p
1-я группа (n=32)			
Число новорожденных	n=26	n=6	
С-реактивный белок, мг/мл	12,00±2,27	36,00±12,00	<0,05
Лейкоцитарный индекс интоксикации	0,08±0,01	0,06±0,01	>0,05
Фекальный кальпротектин, мкг/г	85,50±35,67	214,75±38,25	<0,05
2-я группа (n=76)			
Число новорожденных	n=64	n=12	
С-реактивный белок, мг/мл	14,74±1,66	14,00±2,00	>0,05
Лейкоцитарный индекс интоксикации	0,06±0,00	0,06±0,01	>0,05
Фекальный кальпротектин мкг/г	95,70±5,41	100,86±17,90	>0,05

Примечание. p – для различий при сравнении детей с некротизирующим энтероколитом (НЭК) и без него внутри групп.

ский коэффициент); N – нормированный интенсивный показатель осложнений; R – показатель относительного риска.

В дальнейшем для определения самостоятельных предикторов развития некротизирующего энтероколита был проведен логистический регрессионный анализ с пошаговым отбором, куда включены следующие параметры: патологическое течение беременности (фетоплацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия), срок гестации, осложнения родового акта (отслойка плаценты, эклампсия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания и др.), асфиксия в родах, синдром дыхательных расстройств, гемолитическая болезнь, частота назначения антибактериальных препаратов, искусственное вскармливание.

### Результаты

Согласно прогностической матрице, представленной в табл. 2, наиболее весомым признаком для оценки риска развития некротизирующего энтеро-

роколита была асфиксия в родах (интегрированный показатель 4,65; RR=3,72), далее следовали высокий уровень С-реактивного белка (X=3,25; RR=1,14), искусственное вскармливание (X=2,36; RR=2,02), применение антибиотиков более 5 дней (X=2,04; RR=1,53), значения лейкоцитарного индекса интоксикации (X=5,14; RR=4,17).

Кроме прогностической таблицы, мы определили возможный диапазон значений риска по комплексу взятых факторов. Возможный диапазон риска проводилось определяли следующим образом. В прогностической таблице находим минимальные значения прогностического коэффициента (X) по каждому фактору и суммируем их. Эта величина – начальное значение риска развития некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных. Так, в табл. 2 для интегрированной оценки риска развития некротизирующего энтероколита минимальные значения прогностических индексов (X) по всем факторам оказались следующими: 1,06+1,13+1,12+1,25+1,29+1,12+1,34+1,17+1,08+1,09+1,10+1,23=13,98.

Таблица 2. Прогностическая матрица для комплексной оценки риска развития некротизирующего энтероколита  
Table 2. Predictive matrix for a comprehensive assessment of the risk of developing necrotizing enterocolitis

Факторы риска	Градация факторов	(г) интенсивный показатель осложнений	M, нормирующий показатель на 108 больных	НИП	RR	X, интегрированный показатель
Гестационный возраст, нед	22,4–27	15,8	11,1	0,741	1,42	1,50
	27,4–32	18,8	5,6	1,055		1,055
Патологическое течение беременности	есть	88,9	78,8	1,1	2,16	2,44
	нет	11,1	21,3	0,5		1,13
Осложнения родового акта	есть	81,5	72,5	1,1	1,67	1,88
	нет	18,5	27,5	0,7		1,12
Асфиксия в родах	есть	90,7	72,5	1,3	3,72	4,65
	нет	9,3	27,5	0,3		1,25
Синдром дыхательных расстройств	есть	63,0	48,8	1,3	1,79	2,31
	нет	37,0	51,3	0,7		1,29
Гемолитическая болезнь	есть	63,0	56,3	1,1	1,32	1,48
	нет	37,0	43,8	0,8		1,12
Применение антибактериальных препаратов более 5 дней	есть	64,8	73,8	0,9	1,53	2,04
	нет	35,2	26,3	1,3		1,34
Искусственное вскармливание	есть	83,3	71,3	1,2	2,02	2,36
	нет	16,7	28,8	0,6		1,17
Фекальная эластаза, мг/г	<200	88,9	82,5	1,1	1,70	1,83
	>200	11,1	17,5	0,6		1,08
Фекальный кальпротектин, мкг/г	>56	87,0	80,0	1,1	1,68	1,83
	44–56	13,0	20,0	0,6		1,09
С-реактивный белок, мг/мл	>10	31,5	28,8	1,1	1,14	3,25
	<10	68,5	71,3	1,0		1,10
Лейкоцитарный индекс интоксикации	>0,05	79,6	81,3	1,0	4,17	5,14
	0,05	20,4	18,8	1,1		1,23

В данном случае минимальное начальное значение риска составило  $\approx 14,0$ . Затем аналогичным образом находим сумму максимальных значений прогностических индексов по каждому фактору:  $1,50+2,44+1,88+4,65+2,31+1,48+2,04+2,36+1,83+1,83+3,25+5,14=30,7$ . В данном случае диапазон риска находится в пределах  $14,0-30,7$ .

Практически целесообразнее весь диапазон риска разделить на 3 интервала: слабая ( $14,0-18,2$ ), средняя ( $18,3-22,4$ ) и высокая ( $26,6-30,7$ ) вероятность риска развития некротизирующего энтероколита у недоношенных новорожденных детей. Таким образом, определились пороговые значения итоговых прогностических коэффициентов и группы риска возникновения некротизирующего энтероколита (табл. 3).

Индивидуальное прогнозирование развития некротизирующего энтероколита позволяет разрабатывать лечебно-профилактические и реабилитационные мероприятия. Согласно полученным данным диагностическая специфичность модели составила 90%, чувствительность – 87,5%, а диагностическая эффективность – 87,5%. Таким образом, одной из значимых составляющих эффективной стратегии прогнозирования риска развития некротизирующего энтероколита должен стать алгоритм комплексного выявления клинических и лабораторных признаков.

В ходе динамического наблюдения нами установлено, что ведение недоношенных новорожденных с включением прогностической таблицы способствуют сокращению пребывания детей в отделениях выхаживания недоношенных (основная группа). Так, дети из данной группы пребывали в стационаре в среднем  $44,9 \pm 0,1$  дня. При ретроспективном анализе 58 историй болезни недоношенных новорожденных (группа сравнения) длительность пребывания в стационаре в среднем составляет  $53,7 \pm 0,1$  дня. Таким образом, длительность пребывания в стационаре в основной группе достоверно сокращается на  $8,8 \pm 0,01$  дня. Кроме того, предложенные прогностические таблицы позволяют сократить развитие некротизирующего энтероколита в 2,3 раза. Так, в основной группе некротизирующий энтероколит развился у 18 (16,7%) недоношенных новорожденных, а в группе сравнения – у 22 (37,9%).

## Обсуждение

В литературе имеются исследования, посвященные прогнозу различных состояний в неонатологии Так, И.Н. Хворостов и соавт. [5] предлагают способ прогнозирования течения язвенно-некротического энтероколита у новорожденных по лейкоцитарной формуле, наличию или отсутствию признаков поражения дыхательной системы, сывороточному уровню матричной металлопротеиназы 2-го типа, концентрации кальпротектина в кале, сывороточному уровню ингибитора матричных металлопротеиназ 9-го типа и балльной оценки по шкале тяжести полиорганных нарушений SOFA [5]. Прогнозируют течение язвенно-некротического энтероколита у новорожденного по формуле:  $d = -7,148 + X1 \cdot (0,915) + X2 \cdot -0,292 + X3 \cdot 0,005 + X4 \cdot 0,002 + X5 \cdot 0,001 + X6 \cdot 0,201$ , где X – числовые значения параметров пациента; при d от 0 до  $-1,258$  – прогноз благоприятный, а при d от 0 до  $2,124$  – высокая вероятность летального исхода.

Л.А. Ситко и соавт. [6] предлагают способ оценки тяжести и прогноза язвенно-некротического энтероколита у новорожденных, включающий определение уровня токсичных фракций средних молекул в сыворотке крови и желудочном содержимом, а также содержания мочевой кислоты в сыворотке крови. Однако использование указанных критериев возможно при диагностике различных гнойно-септических состояний у новорожденных и не позволяет достоверно определять специфические клинико-лабораторные и морфологические признаки язвенно-некротического энтероколита у новорожденных.

В литературе также описан способ диагностики некротизирующего энтероколита у новорожденных и детей раннего грудного возраста, включающий проведение гистологических исследований, в том числе гистологическое исследование всех интраоперационных и аутопсийных препаратов тонкой кишки [7]. Проведенный анализ позволяет выделить 3 варианта течения некротизирующего энтероколита: гемодинамический, смешанный, инфекционно-воспалительный с дальнейшим обоснованием тактики лечения. Этот способ включает кластерный анализ сочетаний факторов риска в ante-, intra- и раннем неонатальном периодах с клинической картиной некротизирующего энтероколита и лабораторными изменениями

Таблица 3. Значения поддиапазонов и группы индивидуального прогноза риска развития некротизирующего энтероколита у глубоконедоношенных новорожденных детей

Table 3. Values of sub-ranges and groups of individual prognoses of the risk of developing necrotizing enterocolitis in deeply premature newborns

Поддиапазон	Размер поддиапазона	Группа риска
Слабая вероятность	14,0–18,2	Благоприятный прогноз
Средняя вероятность	18,3–22,4	Внимание
Высокая вероятность	26,6–30,7	Неблагоприятный прогноз

в дебюте заболевания. Однако объективных признаков, которые бы позволяли прогнозировать течение и исход послеоперационного периода, с учетом ведущего варианта течения некротизирующего энтероколита в указанном способе не определено.

В метаанализе, проведенном K.W. Reisinger и соавт. [8], проанализированы 10 статей (всего 572 ребенка: 262 с некротизирующим энтероколитом и 310 здоровых из контрольных групп). Интерстициальный белок, связывающий жирные кислоты, проявил достоверно положительную связь с некротизирующим энтероколитом новорожденных: стандартизированное среднее отличие – 2,88 (95% доверительный интервал 2,09–3,67). При этом экспрессия интерстициального белка, связывающего жирные кислоты, была выше у пациентов с развитой стадией некротизирующего энтероколита (III стадия или II стадия + III), чем у пациентов с ранней стадией (I стадия): стандартизированное среднее отличие составило –0,48 (95% доверительный интервал от –0,87 до 0,09;  $p=0,015$ ). Выборочный анализ подгрупп показал, что экспрессия интерстициального белка, связывающего жирные кислоты, достоверно положительно коррелировала с неонатальным некро-

тизирующим энтероколитом при определении показателя как в моче, так и в крови.

В отличие от указанных методов прогноза предлагаемый нами метод индивидуализирован, направлен на выявление детей групп риска развития некротического энтероколита по доступным клинико-лабораторным критериям с применением математической формулы.

## Выводы

1. Предлагаемая методика прогнозирования позволяет неонатологу несложным способом выделить группу недоношенных детей с различной степенью риска развития некротизирующего энтероколита.

2. На итоговый прогностический показатель развития некротизирующего энтероколита у глубоконедоношенных новорожденных детей определяющее влияние оказывает какой-либо один или несколько весовых коэффициентов. Исходя из этого будут осуществляться конкретные лечебно-профилактические мероприятия.

3. В соответствии со степенью риска неонатолог организует мероприятия, направленные на устранение или ослабление влияния неблагоприятных факторов. Это практические рекомендации.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Хасанова С.С., Камилова А.Т. Прогностическое значение фекального кальпротектина у недоношенных с гестационным сроком при рождении менее 32 недель. Современная педиатрия. Украина. 2019; 1(97): 26–29. [Khasanova S.S., Kamilova A.T. Predictive value of fecal calprotectin in premature infants with gestational age at birth less than 32 weeks. *Sovremennaya pediatriya*. Ukraine 2019; 1(97): 26–29. (in Russ.)]
2. Хасанова С.С., Камилова А.Т. Динамика значений фекального зонулина у недоношенных детей первых двух недель жизни. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64(2): 52–56. [Khasanova S.S., Kamilova A.T. Dynamics of fecal zonulin values in premature infants during the first two weeks of life. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2019; 64 (2): 52–56. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-2-52-56
3. Свицкий А.А., Севковский И.А., Аверин В.И., Мараховский К.Ю., Махлин А.М., Валек Л.В. и др. Некротизирующий энтероколит у новорожденных. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2016; 3: 19–20. [Svirsky A.A., Sevkovsky I.A., Averin V.I., Marakhovskiy K.Yu., Makhlin A.M., Valek L.V. et al. Necrotizing enterocolitis in newborns. *Rossiyskiy vestnik detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatsii* 2016; 3: 19–20. (in Russ.)]
4. Шиган Е.Н. Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях. М.: Медицина, 1986; 207. [Shigan E.N. Forecasting and modeling methods in social and hygienic research. М.: Meditsina, 1986; 207. (in Russ.)]
5. Хворостов И.Н., Дамиров О.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Шрамко В.Н., Синицин А.Г. и др. Прогнозирование исходов язвенно-некротического энтероколита у новорожденных детей. Вестник ВолГМУ 2013; 3(47): 106–109. [Khvorostov I.N., Damirov O.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Shramko V.N., Sinitin A.G. et al. Prediction of the outcomes of necrotizing enterocolitis in newborns. *Vestnik VolGМУ* 2013; 3(47): 106–109. (in Russ.)]
6. Сутко Л.А., Чернышева А.К., Торопченко В.Н., Мандрик Т.М., Шлякина И.Ф. Критерии тяжести и прогноза некротизирующего энтероколита у новорожденных. Детская хирургия 2003; 6: 46–48
7. [Sitko L.A., Chernysheva A.K., Toropchenko V.N., Mandrik T.M., Shljakina I.F. Criteria for the severity and prognosis of necrotizing enterocolitis in newborns. *Detskaya khirurgiya* 2003; 6: 46–48. (in Russ.)]
8. Ионушене С.В. Хирургические осложнения некротического энтероколита у новорожденных детей. Детская хирургия 2004; 2: 15–19. [Ionushene S.V. Surgical complications of necrotizing enterocolitis in newborns. *Detskaya khirurgiya* 2004; 2: 15–19 (in Russ.)]
9. Reisinger K.W., Van der Zee D.C., Brouwers H.A., Kramer B.W., van Heurn L.W., Buurman W.A. et al. Noninvasive measurement of fecal calprotectin and serum amyloid A combined with intestinal fatty acid-binding protein in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2012; 47(9): 1640–1645. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.02.027

Поступила: 20.03.21

Received on: 2021.03.20

### 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.

## Анализ клинических проявлений синдрома Ангельмана у детей

З.К. Горчханова, Е.А. Николаева, С.В. Боченков, Е.Д. Белоусова

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

### Clinical manifestations of Angelman syndrome in children

Z.K. Gorchkhanova, E.A. Nikolaeva, S.V. Bochenkov, E.D. Belousova

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

Синдром Ангельмана — генетическое заболевание, характеризующееся умственной отсталостью и тяжелой задержкой речи, двигательными расстройствами и атаксией, дисморфическими особенностями, нарушением поведения. Синдром Ангельмана обусловлен потерей участка 15q11.2–q13 хромосомы 15, полученной от матери, что ведет к нарушению экспрессии гена *UBE3A*.

Цель исследования. Анализ клинических проявлений у детей с синдромом Ангельмана для выделения рано манифестирующих и характерных клинических признаков.

Характеристика детей и методы исследования. В исследование включили 60 детей. Во всех случаях диагноз синдрома Ангельмана ставился по международным клиническим критериям и результатам генетического обследования. В работе использовались клинические, функциональные и молекулярно-генетические методы исследования.

Результаты. У 80–100% детей встречались такие признаки, как задержка психического и моторного развития, отсутствие речи, аффективное поведение, атаксия, стереотипии рук, апраксия движений рук, страбизм, сialоррея. Эпилептические приступы наблюдались у 72% детей; у всех (независимо от наличия/отсутствия эпилепсии) был характерный для синдрома Ангельмана паттерн на электроэнцефалограмме. Дифференциальный диагноз проводился с генными/хромосомными синдромами, характеризующимися сходными клиническими признаками.

Заключение. О возможном наличии у ребенка синдрома Ангельмана свидетельствует сочетание таких наиболее частых, ранних клинических симптомов, как трудности при кормлении, страбизм, нарушение мышечного тонуса, задержка моторного и психоречевого развития, аффективное поведение с частым смехом, расстройства сна.

**Ключевые слова:** дети, синдром Ангельмана, клинические проявления, ранняя диагностика, ген *UBE3A*, делеция 15q11.2–q13.

**Для цитирования:** Горчханова З.К., Николаева Е.А., Боченков С.В., Белоусова Е.Д. Анализ клинических проявлений синдрома Ангельмана у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 63–70. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-63-70

Angelman syndrome is a genetic disorder characterized by mental retardation and severe speech delay, movement disorders and ataxia, dysmorphic features, and behavioral disorders. Angelman syndrome is caused by the loss of the 15q11.2–q13 region of chromosome 15 received from the mother, which leads to a violation of the expression of the *UBE3A* gene.

Purpose. To analyze clinical manifestations in children with Angelman syndrome to identify early-onset and characteristic clinical signs.

Characteristics of children and research methods. The study included 60 children. In all cases, Angelman syndrome was diagnosed on the basis of international clinical criteria and the results of genetic testing. The researchers used clinical, functional and molecular genetic research methods.

Results. 80–100% of children demonstrated delayed mental and motor development, lack of speech, affective behavior, ataxia, hand stereotypes, apraxia of hand movements, strabismus, sialorrhea. 72% of children had epileptic seizures; all patients (regardless of the presence / absence of epilepsy) had a pattern characteristic of Angelman syndrome on the electroencephalogram. Differential diagnosis was based on the gene / chromosomal syndromes characterized by similar clinical signs.

Conclusion. The combination of such most frequent, early clinical symptoms as difficulties in feeding, strabismus, impaired muscle tone, delayed motor and psycho-speech development, affective behavior with frequent laughter, and sleep disorders may indicate Angelman syndrome in a child.

**Key words:** children, Angelman syndrome, clinical manifestations, early diagnosis, *UBE3A* gene, 15q11.2–q13 deletion.

**For citation:** Gorchkhanova Z.K., Nikolaeva E.A., Bochenkov S.V., Belousova E.D. Analysis of clinical manifestations of Angelman syndrome in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(6): 63–70 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-63-70

Синдром Ангельмана (Angelman syndrome; МКБ 10 – Q93.5; OMIM: #105830) — редкое генетическое заболевание, которое вызвано потерей участка 15q11.2–q13 хромосомы 15, полученной

от матери [1]. Распространенность составляет 1 случай на 10 тыс. — 20 тыс. новорожденных. Точных статистических данных о количестве больных с синдромом Ангельмана в мире, в том числе в России, нет.

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Горчханова Зарета Казбулатовна — к.м.н., врач невролог отделения психоневрологии №1, ст. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9286-7805  
Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220

Боченков Сергей Викторович — зав. педиатрическим отделением врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева  
Белоусова Елена Дмитриевна — д.м.н., рук. отдела психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-3594-6974  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Впервые заболевание описал английский педиатр Н. Angelman в 1965 г., который наблюдал 3 детей с умственной отсталостью, двигательными нарушениями и аномалиями поведения. Н. Angelman назвал их «дети-марионетки» из-за необычной позиции рук и отрывистых движений конечностей [2]. Синдром Ангельмана клинически проявляется тяжелым нарушением интеллектуального развития, включая выраженное нарушение речи, двигательными расстройствами (атаксия, тремор), особенностями поведения в виде частого смеха. Кроме того, с раннего возраста может дебютировать рефрактерная эпилепсия с характерными патологическими изменениями на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) [3–5].

Выделяют следующие причины развития заболевания: делеция региона 15q11.2–q13 хромосомы 15 материнского происхождения – более 70% случаев; мутация гена *UBE3A* (локус 15q11.2), расположенного на хромосоме 15, полученной от матери – 20–25% случаев; унипарентальная дисомия региона 15q11.2–q13 отцовского происхождения – 5–7% случаев; дефект центра импринтинга – около 3% случаев. Известно, что в хромосомах 15 только материнская аллель гена *UBE3A* функционально активна и только она экспрессируется в головном мозге. Отцовский ген *UBE3A* подвергается функциональному молчанию за счет процесса антисмысловой транскрипции [6]. Большие (5–7 Мб) делеции 15q11–13, содержащие критический ген *UBE3A* в материнском аллеле, вызывают недостаточную продукцию специфических для нейронов головного мозга белков Ube3a [7]. Эти белки (ферменты) необходимы для функционирования системы убиквитин–протеасома, регулирующей многие клеточные процессы, в частности обеспечивающей деградацию и устранение поврежденных белков [8]. Экспрессия Ube3a имеет решающее значение для синаптической пластичности, синаптогенеза, морфологической зрелости нейронов и поддержания надлежащего уровня нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты. Недостаточная экспрессия белка Ube3a также возникает при мутации материнского гена *UBE3A*, при однородительской (отцовской) дисомии и при дефекте центра импринтинга.

Для установления диагноза детям с подозрением на синдром Ангельмана проводится молекулярно-генетическое исследование. Диагностический поиск начинают с анализа метилирования ДНК хромосомы 15, в области 15q11–q13. Дифференцированное метилирование указанного участка обеспечивает основу для диагностического тестирования на синдром Ангельмана. В норме у здоровых людей метилирован материнский аллель и не метилирован отцовский аллель в регионе 15q11–q13, что можно определить с помощью исследования промоторной области гена *SNRPN* (малого ядерного рибонуклеопротеина полипептида N) путем полимеразной цепной реакции. При синдроме Ангельмана анализ определяет неметилированный аллель

отцовского происхождения в отсутствие метилированного материнского аллеля. Нормальный профиль метилирования не исключает синдром Ангельмана, потому что в 20–25% случаев этот синдром обусловлен мутацией гена *UBE3A*, и не сопровождается изменением метилирования [9–11].

Раннюю постановку диагноза синдрома Ангельмана затрудняет сходство его клинических проявлений с другими заболеваниями нервной системы, в том числе обусловленными наследственными нарушениями обмена веществ и различными хромосомными аномалиями. В ряде случаев дети с синдромом Ангельмана длительно наблюдаются неврологами с диагнозами детского церебрального паралича, атонически-астатической формы и эпилепсии. В то же время знание клинических особенностей синдрома Ангельмана дает возможность более раннего установления диагноза. Родителям, имеющим больного ребенка, важна правильная диагностика заболевания для определения прогноза его течения, понимания дальнейшей тактики ведения и планирования семьи в будущем. В настоящее время ранняя диагностика становится актуальной задачей в связи с интенсивными изысканиями в области генной терапии заболевания.

**Цель исследования:** анализ клинических проявлений у детей с синдромом Ангельмана для выделения рано манифестирующих и характерных клинических признаков.

#### Характеристика детей и методы исследования

В исследование были включены 60 детей (37 девочек и 23 мальчика) с синдромом Ангельмана, которые находились на амбулаторном и стационарном лечении в НИКИ педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» с 2019 г. Самому маленькому пациенту было 11 мес, максимальное число детей оказалось в группе от 1 года до 3 лет включительно (рис. 1).

Исследование носило проспективный характер. Срок наблюдения пациентов составлял от 6 мес до 2 лет, 45 детей наблюдались в течение 1,5 года.

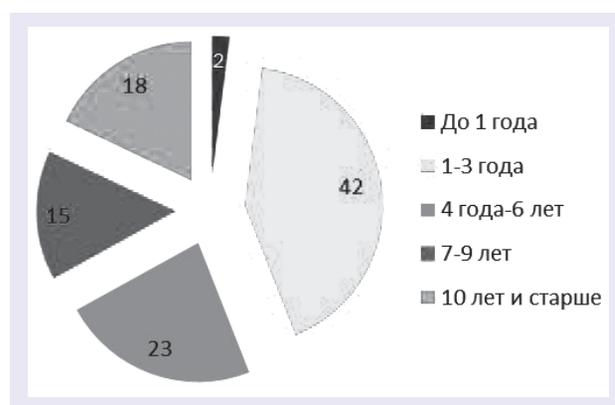


Рис. 1. Возраст наблюдавшихся детей (%).

Fig. 1. Age of children observed (%).

В работе использовали клинические, функциональные и молекулярно-генетические методы исследования. Изучали особенности течения беременности и родов у матерей. Учитывали состояние ребенка при рождении и в периоде новорожденности, темпы раннего психомоторного развития. Для изучения роли наследственных факторов проводили сбор и анализ родословной с регистрацией наличия у родственников умственной отсталости, нарушений речевого развития, эпилепсии.

Осуществляли оценку физического развития, клинического статуса и фенотипических особенностей детей. Все пациенты были осмотрены неврологом/эпилептологом с изучением анамнеза, определением неврологического статуса. Оценка психического развития проводили совместно с логопедом-дефектологом и медицинским психологом. Тип эпилептических приступов определяли в соответствии с Международной классификацией эпилептических приступов (2017) с помощью анализа домашних видеозаписей, опроса родителей и видео-ЭЭГ-мониторинга. Противоэпилептическую терапию подбирали амбулаторно и в стационаре. Для исключения возможных структурных изменений головного мозга проводили магнитно-резонансную/компьютерную томографию.

Молекулярно-генетические методы исследования выполняли в лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний НИКИ педиатрии, в лаборатории ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», а также в лабораториях «Геномед» и «Генетико».

Всем наблюдавшимся детям диагноз установлен в соответствии с клиническими критериями, разработанными Научно-консультативным комитетом Фонда «Синдром Ангельмана» (The ASF Scientific Advisory Committee, ASF-SAC) [12]. У всех детей диагноз синдрома Ангельмана генетически подтвержден. Из них у 35 удалось выяснить механизм генетической поломки: делеция участка 15q11.2–q13 обнаружена у 32, однородительская (отцовская) дисомия – у 2. У одного ребенка выявлена *de novo* возникшая мутация p.Arg23Ter (NM 130839.2) в гене *UBE3A* в гетерозиготном состоянии. У остальных пациентов констатируется отсутствие метилированного материнского аллеля промоторной области гена *SNRPN*.

## Результаты

При анализе родословных случаев синдрома Ангельмана у родственников пробандов не обнаружено. Отягощенная по эпилепсии и нарушению речевого развития в виде дизартрии наследственность зарегистрирована в 3 семьях (из 60). В первой семье тетя по материнской линии страдала туберозным склерозом, эпилепсией с 3-месячного возраста, умственной отсталостью. Во второй семье у сибса (мальчик 7 лет) имеется нарушение речевого развития, дизартрия. В третьей семье у матери в возрасте

5 лет была диагностирована эпилепсия (единичные зависимые от возраста приступы, которые позже не повторялись), тетя по материнской линии страдает дизартрией.

В 3 случаях у матерей беременность возникла путем экстракорпорального оплодотворения. Угроза прерывания беременности наблюдалась у 14 женщин, гестоз в виде повышения артериального давления и отеков – у 10. Только 2 детей родились недоношенными на 32-й и 37-й неделях гестации. По месту жительства наблюдались 20 детей с диагнозом: детский церебральный паралич, атонически-астатическая форма, GMFCS\* II–III уровень (уровень II – ходьба с ограничениями, уровень III – ходьба с использованием ручных приспособлений для передвижения).

Клиническая симптоматика у наблюдавшихся детей представлена в табл. 1. У 80–100% детей встречались такие признаки как задержка психического и моторного развития, отсутствие речи, аффективное поведение, атаксия, стереотипии рук, апраксия движений рук, страбизм, сиалорея.

Признаки нарушения психомоторного развития появлялись обычно в возрасте 6 мес, особенности поведения (аффективное поведение, улычивость, частый и легко провоцируемый смех, гиперактивность), апраксия движения рук, стереотипии рук – чаще ближе к году, координаторные нарушения становились наиболее очевидными при вертикализации ребенка – в большинстве случаев (54 ребенка) после 1,5–2 лет. У 10 детей с первых дней жизни отмечались трудности в кормлении – дети плохо сосали грудь, выталкивали ее языком (в результате детей кормили сцеженным молоком с использованием шприца), были также затруднения и в кормлении из бутылочки. Эти нарушения постепенно становились менее выраженными и нивелировались к окончанию 1-го года жизни. Многие родители обращали внимание на косоглазие (в большинстве случаев имело непостоянный характер), которое у 5 детей отмечалось с 1-го месяца жизни, у одного ребенка был нистагм с рождения.

У 32 детей наблюдалась мышечная гипотония, более выраженная в мышцах туловища. Дистония определялась у 15 (1/4) детей, все они были старше 5 лет; 2 ребенка 10-летнего возраста имели высокий тонус в конечностях. С мышечным тонусом, оцененным как физиологический, было 11 детей.

Для всех детей было характерно позднее формирование навыков ходьбы, неустойчивая ходьба с опорой на широко поставленные ноги. Среди наблюдавшихся нами детей старше 18 мес навыки самостоятельной ходьбы не сформировались у 29 (50%), из них 16 детей ходили с поддержкой за одну или две руки. Период от начала вертикализации,

\* Gross Motor Function Classification System – система классификации больших моторных функций.

ходьбы с поддержкой и до начала самостоятельной ходьбы был длительным (более 1 года). В то же время более 50% пациентов ходят самостоятельно, при этом наблюдается атаксия, ходьба со специфической установкой рук (руки приподняты и согнуты в локтевых суставах) и прямыми ногами — «ходьба марионетки» (рис. 2), у 8 детей отмечаются рывковые, резкие движения (jerky movements, англ). Стереотипные движения у детей наблюдаются в виде размахивания рук, кручения кистей, хлопаний в ладоши.

Единичные слова в речи появились у 12 (20%) детей в возрасте 2 лет и старше, но у большинства больных речь так и не сформировалась. Несмотря на грубое нарушение речевого развития, общение с детьми возможно с помощью жестов, большинство частично понимает обращенную речь (в основном бытовой уровень) и выполняет некоторые простые команды.

Микроцефалия (у 48 детей) обычно формировалась к 2 годам, в 50% случаев обращал внимание плоский затылок (рис. 3). Один ребенок страдал макроцефалией (окружность головы на уровне 97-го перцентиля). Сиалорея отмечалась у 51 ребенка, причем почти у 16 была резко выраженной.

Нарушения сна — прерывистый сон с частыми пробуждениями, бодрствование ночью, дневная сонливость, ранние пробуждения в 3–4 ч утра с требованием к себе повышенного внимания, тремор головы и конечностей при пробуждении — наблюдались у 39 (65%) детей. Эти расстройства появлялись на 1-м году жизни и сохранялись наиболее выраженными до 6-летнего возраста; у большинства детей в возрасте старше 10 лет сон нормализовался.

Среди наблюдаемых нами детей эпилепсией страдает 43 (72%). У большинства из них (32 ребенка)

Таблица 1. Клинические особенности детей с синдромом Ангельмана, включенных в исследование

Table 1. Clinical features of children with Angelman syndrome included in the study

Признак	Число детей, n=60	
	абс.	%
Микроцефалия	48	80
Плоский затылок	33	55
Широкий, часто открытый рот	42	70
Прогнатизм (выступающая нижняя челюсть)	15	25
Косоглазие	48	80
Трудности кормления на 1-м году жизни	10	17
Беспричинный смех	42	70
Аффективное поведения (счастливый внешний вид, дружелюбие)	58	97
Гиперактивность	35	58
Увлечение играми с водой	33	55
Стереотипии рук	54	90
Тремор	34	56
Апраксия движений рук	56	93
Гипотония мышц	32	53
Ходьба со специфической установкой рук	41	68
Атаксия	50	83
Сиалорея	51	85
Нарушение сна	39	65
Гастроэзофагеальный рефлюкс	9	15
Запоры	20	33
Сколиоз	26	43
Плосковальгусные стопы	44	73
Задержка моторного развития	60	100
Выраженная задержка психического развития	60	100
Отсутствие речи или минимальное использование слов (не более 3–5)	60	100
Эпилептические приступы	43	72

эпилепсия началась в возрасте от 1 до 3 лет, только у 4 детей эпилепсия манифестировала в возрасте до 1 года (рис. 4). Фебрильные приступы были в анамнезе у 7 детей с эпилепсией, только у одного ребенка в возрасте 2 лет с типичными фебрильными приступами еще не манифестировала эпилепсия.

Эпилепсия дебютировала у наших пациентов приступами различного типа, но доминирующим типом были атипичные абсансы (у 19 детей). Билатеральные тонико-клонические приступы и фокальные приступы встречались с одинаковой частотой (по 9 пациентов), миоклонические и гемиклонические приступы – также в равном количестве (по 2 ребенка); атонические приступы и эпилептические спазмы – также с одинаковой частотой (по 1 ребенку). В дальнейшем отмечалось сочетание нескольких типов приступов.

Патологические изменения ЭЭГ (ЭЭГ бодрствования, видео-ЭЭГ-мониторинга с записью сна) встречались у всех пациентов независимо от наличия или отсутствия эпилептических приступов. У 36 (60%) детей наблюдалось замедление основной активности. У 38 (73%) детей регистрировался notched delta-паттерн (доминирующие задние высокоамплитудные медленные волны, частотой 3–4 Гц, 200 мкВ и более) зубчатого/расщепленного характера с нечетко выраженным спайк-волновым компонентом, временами диффузного характера (рис. 5), сочетание notched delta-паттерна с дельта-паттерном (продолжительными эпохами передней доминирующей ритмичной активности дельта-диапазона 2–3 Гц, амплитудой 200–500 мкВ) отмечалось у 16 (26,6%) детей, тета-паттерн (устойчивый ритмичный тета-ритм с частотой 4–6 Гц, амплитудой 200 мкВ и более в бодрствовании, занимающий большую часть записи, имеющий заднепроекциионный или диффузный характер) – у 10 детей (в 3 случаях в сочетании с notched delta-паттерном). Эпилептиформная активность регистрировалась у 37 (62%) детей, по характеру – фокальная, мультифокальная, билатеральная, то в передних, то в задних отделах, диффузная с акцентом в заднем регионе. В 3 случаях картина ЭЭГ соответствовала модифицированной гипсаритмии.

При магнитно-резонансной/компьютерной томографии головного мозга у 26 (56%) из 46 детей выявлены изменения. Наиболее часто определялись перивентрикулярные нарушения (8 детей) в виде умеренного снижения плотности белого вещества вокруг боковых желудочков, у 7 пациентов выявлена неспецифическая атрофия в лобных отделах. У 5 детей обнаружена умеренная дилатация ликворных систем, у 4 – гипоплазия мозолистого тела, у 2 – гипоплазия червя мозжечка.

### Обсуждение

Синдром Ангельмана – редкое (орфанное) заболевание; в то же время по своей распространенности он входит в группу с парадоксальным названием «частые редкие болезни». По данным



Рис. 2. Девочка 3 года 8 мес. Характерная установка рук при ходьбе.

Fig. 2. The girl is 3 years 8 months. The characteristic position of the hands when walking.



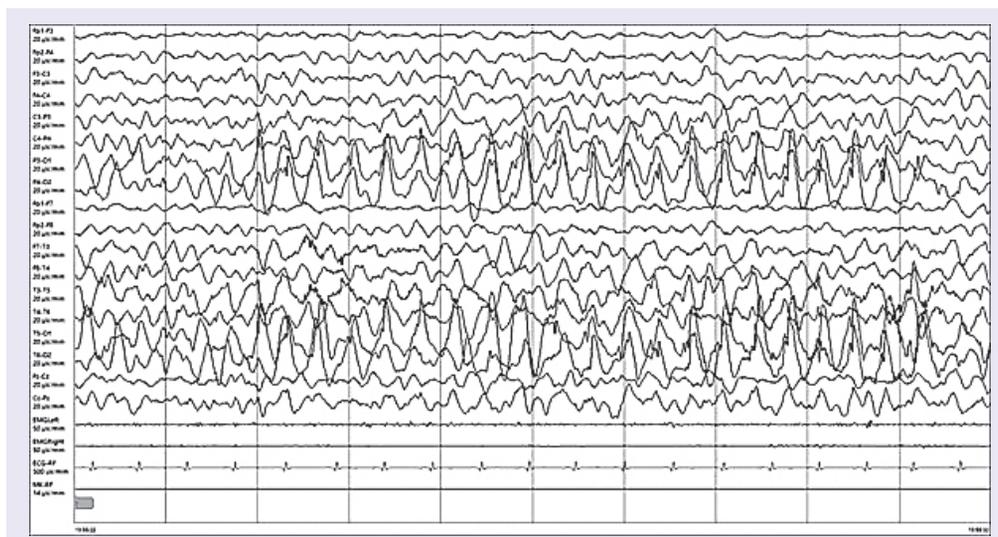
Рис. 3. Плоский затылок у мальчика 8 лет с микроцефалией.

Fig. 3. Flat nape of an 8-year-old boy with microcephaly.



Рис. 4. Возраст дебюта эпилепсии, %.

Fig. 4. Age of onset of epilepsy, %



**Рис. 5. Notched delta паттерн в задних отделах головного мозга (биполярный монтаж. Фоновая ЭЭГ. Мальчик 1 год 9 мес).**

**Fig. 5. Notched delta pattern in the posterior parts of the brain (bipolar mounting. Background EEG. 1 year 9 months old boy).**

специализированной клиники, эти пациенты составили 15% от больных с другими микроделеционными синдромами [13].

Проведенный нами анализ показал, что ребенок с синдромом Ангельмана рождается с нормальными антропометрическими данными. К ранним симптомам заболевания, заметным с первых недель/месяцев жизни, можно отнести проблемы с кормлением (несогласованные движения языка, мышц губ и щек, участвующих в сосании), страбизм, мышечную гипотонию, задержку двигательного развития. Нарушения психомоторного развития и особенности поведения (аффективное поведение, гиперактивность, улыбчивость, частый и легко провоцируемый смех) обращают внимание во втором полугодии жизни, апраксия движения рук, стереотипии рук – чаще ближе к году.

Ранний дебют эпилепсии (на 1-м году жизни) отмечен только у отдельных пациентов (у 4, в 9% всех случаев с эпилепсией), хотя, по данным литературы, около 25% пациентов заболевают эпилепсией в возрасте до одного года [14]. Патологические изменения на ЭЭГ, по нашим данным, зарегистрированы у всех пациентов с синдромом Ангельмана, в том числе у детей, не имевших эпилептических приступов. Согласно сведениям литературы уже в возрасте 4–9 мес у больных детей появляются характерные изменения ЭЭГ в виде высокоамплитудных всплесков медленных волн зазубренного/расщепленного характера (notched delta), которые чаще регистрируются в затылочных отделах, но могут быть и диффузными [15, 16].

В 65% случаев у наблюдавшихся нами пациентов уже на 1-м году жизни отмечено нарушение сна. Известно, что у детей с синдромом Ангельмана сон беспокойный, кратковременный с частыми пробуж-

дениями, что связано со снижением уровня мелатонина в сыворотке крови [17].

Позднее формирование навыков ходьбы, неустойчивая ходьба, мышечная дистония дают основание неврологам для установления диагноза атонически-астатической формы детского церебрального паралича (1/3 случаев в нашей группе наблюдения). Больные дети не сразу направляются на генетическое исследование. По-видимому, это связано с относительной неспецифичностью большинства проявлений синдрома Ангельмана. Характерные фенотипические особенности детей (нижняя прогнатия, широкий рот), микроцефалия, плоский затылок становятся заметными лишь к 2–3 годам. Чем старше ребенок, тем легче установить клинический диагноз.

Дифференциальный диагноз при синдроме Ангельмана следует проводить с рядом генных/хромосомных синдромов, при которых также отмечаются задержка психомоторного развития, нарушение речи, двигательные и поведенческие расстройства, микроцефалия и эпилепсия. Заболевания, имеющие наибольшее клиническое сходство и с которыми в первую очередь нужно дифференцировать синдром Ангельмана, представлены в табл. 2 [18].

### Заключение

Таким образом, о возможном наличии у ребенка синдрома Ангельмана свидетельствует сочетание таких наиболее частых, ранних клинических симптомов, как трудности при кормлении, страбизм, нарушение мышечного тонуса, задержка моторного и психоречевого развития, аффективное поведение с частым смехом, расстройства сна. Наличие указанного симптомокомплекса служит показанием к выполнению электроэнцефалографии с целью

Таблица 2. Наследственные заболевания, клинически сходные с синдромом Ангельмана  
Table 2. Hereditary diseases clinically similar to Angelman syndrome

Название, № по OMIM	Ген, локус	Тип наследования	Отличительные признаки
Синдром Ретта, № 312750	<i>MECP2</i> , Xq28	X-сцепленный доминантный	Выраженные стереотипии в виде «моющих» движений рук, приступы гипервентиляции, указание на регресс развития, стадийность течения заболевания; отсутствие улыбочивости, смеха, счастливого выражения лица
Эпилептическая энцефалопатия 2, № 300672	<i>CDKL5</i> , Xp22	X-сцепленный доминантный	Выраженная диффузная гипотония мышц с рождения, отсутствие зрительного контакта, дебют эпилепсии с первых часов/недель жизни, отсутствие улыбочивости и смеха
Расстройство нервно-психического и речевого развития с потерей навыков рук, № 617903	<i>GABBR2</i> , 9q22.33	Аутосомно-доминантный	Приступы гипервентиляции, эпизоды апноэ, маленькие холодные руки и ноги, отсутствие улыбочивости и смеха
Синдром Кристиансона, № 300243	<i>SLC9A6</i> , Xq26.3	X-сцепленный	Нарушения движений глаз (офтальмоплегия), регресс развития в старшем возрасте, мальчики после 10-летнего возраста перестают ходить, более легкое течение болезни у девочек
Синдром Питта–Хопкинса, № 610954	<i>TCF4</i> , 18q21	Аутосомно-доминантный	Приступы гипервентиляции с последующим апноэ, фенотипические особенности— выраженный корень носа, широкая переносица, вывернутая нижняя губа, приподнятая верхняя губа в виде «лука Купидона», пальцы с утолщенными подушечками
Синдром Моуата–Вильсон, № 235730	<i>ZEB2</i> , 2q22.3	Аутосомно-доминантный	Гипертелоризм глаз, широкие брови, закругленный кончик носа и повернутая назад ушная раковина в сочетании с множественными врожденными пороками (пороки сердца, болезнь Гиршпрунга, крипторхизм, гипоспадия)

выявления специфических изменений, которые характерны даже для пациентов, не имеющих эпилепсии. Подтверждение диагноза осуществляется молекулярно-генетическими методами. Установление

диагноза необходимо для оказания медико-генетической помощи семье и является исключительно важным в свете совершенствования современных подходов к методам лечения наследственных заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Debopam S.* Epilepsy in Angelman syndrome: A scoping review. *Brain Dev* 2021; 43(1): 32–44. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.08.014
2. *Angelman H.* ‘Puppet’ children. A Report on Three Cases. *Development Med Child Neurol* 2008. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1965.tb07844.x
3. *Pelc K., Boyd S.G., Cheron G., Dan B.* Epilepsy in Angelman syndrome. *Seizure* 2008; 17:211–217. DOI: 10.1016/j.seizure.2007.08.004
4. *Park S.H., Yoon J.R., Kim H.D., Lee J.S., Lee Y.M., Kang H.C.* Epilepsy in Korean patients with Angelman syndrome. *Korean J Pediatr* 2012; 55: 171–176. DOI: 10.3345/kjp.2012.55.5.171
5. *Thibert R.L., Larson M., Hsieh D.T., Raby A.R., Thiele E.A.* Neurologic manifestations of Angelman syndrome. *Pediatr Neurol* 2013; 48(4): 271–279. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.09.015
6. *Meng L., Person R.E., Beaudet A.L.* Ube3a-ATS is an atypical RNA polymerase II transcript that represses the paternal expression of Ube3a. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 3001–3012. DOI: 10.1093/hmg/dd130
7. *Khatri N., Man H.Y.* The Autism and Angelman Syndrome Protein Ube3A/E6AP: The Gene, E3 Ligase Ubiquitination Targets and Neurobiological Functions. *Front Mol Neurosci* 2019; 12:109. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00109
8. *Baloghova N., Lidak T., Cermak L.* Ubiquitin Ligases Involved in the Regulation of Wnt, TGF- $\beta$ , and Notch Signaling Pathways and Their Roles in Mouse Development and Homeostasis. *Genes (Basel)* 2019; 10(10): 815. DOI: 10.3390/genes10100815
9. *Ramsden S.C., Clayton-Smith J., Birch R., Buiting K.* Practice guidelines for the molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes. *BMC Med Genet* 2010; 11: 70. DOI: 10.1186/1471-2350-11-70
10. *Duca D.G., Craiu D., Boer M., Chiriac S.M., Arghir A., Tutulan-Cunita A. et al.* Diagnostic approach of Angelman syndrome. *Maedica (Buchar)* 2013; 8(4): 321–327
11. *Bird L.M.* Angelman syndrome: review of clinical and molecular aspects. *Appl Clin Genet* 2014; 7: 93–104. DOI: 10.2147/TACG.S57386
12. *Williams C.A., Beauder A.L., Clayton-Smith J., Knoll J.H., Kyllerman M., Laan L.A. et al.* Angelman syndrome 2005:

- consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 2006; 140(5): 413–418. DOI: 10.1002/ajmg.a.31074
13. Николаева Е.А., Воинова В.Ю., Яблонская М.И., Данцев И.С., Березина М.Ю., Харабадзе М.Н. и др. Клинические проявления и структура хромосомной патологии у детей с нарушениями нервно-психического развития в специализированной генетической клинике. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020; 99(3): 102–108. [Nikolaeva E.A., Voinova V.Yu., Yablonskaya M.I., Dantsev I.S., Berezina M.Yu., Harabadze M.N. et al. Clinical manifestations and structure of chromosomal pathology in children with impaired cognitive development in a specialized genetic clinic. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2020; 99(3): 102–108 (in Russ.)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-3-102-108
  14. Van Lierde A., Atza M.G., Giardino D., Viani F. Angelman's syndrome in the first year of life. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32: 1011–1016. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1990.tb08125.x
  15. Robinson A.A., Goldman S., Barnes G., Goodpaster L., Malow B.A. Electroencephalogram (EEG) duration needed to detect abnormalities in angelman syndrome: is 1 hour of overnight recording sufficient? *J Child Neurol* 2015; 30: 58–62. DOI: 10.1177/0883073814530498
  16. Leyser M., Penna P.S., de Almeida A.C., Vasconcelos M.M., Nascimento O.J. Revisiting epilepsy and the electroencephalogram patterns in Angelman syndrome. *Neurol Sci* 2014; 35: 701–705. DOI: 10.1007/s10072-013-1586-3
  17. Takaesu Y., Komada Y., Inoue Y. Melatonin profile and its relation to circadian rhythm sleep disorders in Angelman syndrome patients. *Sleep Med* 2012; 13(9): 1164–1170. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.06.015
  18. Wang J., Zhang Q., Chen Y., Yu S., Wu X., Bao X. Rett and Rett-like syndrome: Expanding the genetic spectrum to KIF1A and GRIN1 gene. *Mol Genet Genomic Med* 2019; 7(11): e968. DOI: 10.1002/mgg3.968

Поступила: 23.07.21

Received on: 2021.07.23

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

## Концентрация фекального $\beta$ -дефензина-2 у детей с муковисцидозом: как реагирует врожденный иммунный ответ кишечника?

А.Т. Камилова<sup>1</sup>, Д.И. Ахмедова<sup>1,2</sup>, З.Е. Умарназарова<sup>1</sup>, Д.А. Абдуллаева<sup>1</sup>, С.И. Геллер<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан;

<sup>2</sup>Ташкентский медицинский педиатрический институт, Ташкент, Узбекистан

## Concentration of fecal $\beta$ -defensin-2 in children with cystic fibrosis: how the inneral intestinal immune response?

A.T. Kamilova<sup>1</sup>, D.I. Akhmedova<sup>1,2</sup>, Z.E. Umarnazarova<sup>1</sup>, D.A. Abdullaeva<sup>1</sup>, S.I. Geller<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Pediatrics, Tashkent, Uzbekistan;

<sup>2</sup>Tashkent Medical Pediatric Institute, Tashkent, Uzbekistan

Муковисцидоз – заболевание, вызванное мутациями в гене, который кодирует белок – регулятор трансмембранной проводимости (CFTR), находящийся в апикальной мембране эпителиальных клеток дыхательных путей, кишечника и поджелудочной железы. Дефензины служат важными компонентами врожденной иммунной системы человека, играют ключевую роль в обеспечении первой линии защиты макроорганизма от инфекции, обладают высокой антимикробной, противовоспалительной, цитотоксической активностью.

**Цель исследования.** Определить значения фекального  $\beta$ -дефензина-2 у детей с муковисцидозом и выявить зависимость его уровня от внешнесекреторной функции поджелудочной железы и тяжести состояния пациентов.

**Характеристика детей и методы исследования.** Обследованы 57 детей, больных муковисцидозом, средний возраст составил 20,93±2,9 мес. Диагноз муковисцидоз устанавливали на основании увеличения иммунореактивного трипсина, хлоридов пота по Куку (>60 мэкв/л). Для оценки экзокринной функции поджелудочной железы определяли активность фекальной эластазы. Оценка уровня фекальных  $\beta$ -дефензина-2 и кальпротектина проводилась с помощью количественного иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Уровни фекального  $\beta$ -дефензина-2 были повышены (108,2±11,3 нг/мл) у всех обследуемых детей. Не было выявлено корреляции между уровнем фекального  $\beta$ -дефензина-2 и фекальной эластазы. Уровень фекального кальпротектина в группе детей с муковисцидозом был значительно выше, чем в контрольной. Выявлена достоверная корреляция между уровнями фекального кальпротектина и фекального  $\beta$ -дефензина-2 ( $r=0,57$ ;  $p<0,05$ ), однако между уровнями фекального  $\beta$ -дефензина-2 и фекальной эластазы корреляций не установлено. В группе детей с тяжелым течением заболевания достоверно чаще отмечалось повышение уровня фекального  $\beta$ -дефензина-2, фекального кальпротектина.

**Заключение.** У детей с муковисцидозом выявлено достоверное повышение концентрации  $\beta$ -дефензина-2 по сравнению с контрольной группой, что подтверждает активацию системы врожденной иммунной системы слизистой оболочки кишечника. Прослежена зависимость между высокими уровнями фекального  $\beta$ -дефензина-2 и тяжестью течения заболевания. Уровни фекального  $\beta$ -дефензина-2 прямо коррелировали с концентрацией фекального кальпротектина и не отмечено корреляции между степенью выраженности панкреатической недостаточности и концентрацией фекального  $\beta$ -дефензина-2.

**Ключевые слова:** дети, муковисцидоз, фекальный  $\beta$ -дефензин-2, фекальный кальпротектин, фекальная эластаза.

**Для цитирования:** Камилова А.Т., Ахмедова Д.И., Умарназарова З.Е., Абдуллаева Д.А., Геллер С.И. Концентрация фекального  $\beta$ -дефензина-2 у детей с муковисцидозом: как реагирует врожденный иммунный ответ кишечника? Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 71–76. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-71-76

Муковисцидоз – заболевание, вызванное мутациями в гене, который кодирует белок-регулятор трансмембранной проводимости (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator – CFTR) [1]. CFTR находится в апикальной мембране эпителиальных клеток разных органов, включая дыхательные пути, кишечник и поджелудочную железу. Дисфунк-

ция CFTR приводит к выделению густого вязкого секрета в различных пораженных заболеванием органах [2]. Воспаление дыхательных путей – наиболее частый признак поражения легких при муковисцидозе и остается основной причиной тяжелого течения и смертности при этом заболевании. Изменения в микробиоме легких у больных муковисцидозом

© Коллектив авторов, 2021

**Адрес для корреспонденции:** Камилова Алтиной Турсуновна – д.м.н., проф., рук. отдела гастроэнтерологии и нутрициологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, ORCID: 0000-0003-1695-0978 e-mail: okamilova@mail.ru

Ахмедова Дилором Ильхамовна – д.м.н., проф., дир. Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, зав. кафедрой Госпитальной педиатрии №2 Ташкентского медицинского педиатрического института, ORCID: 0000-0001-8962-8176

Умарназарова Зульхумор Ерназаровна – д.м.н., гл. науч. сотр. отдела га-

строэнтерологии и нутрициологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, ORCID: 0000-0002-3447-7793

Абдуллаева Дильрабо Абдуазизовна – к.м.н., ст. науч. сотр. гастроэнтерологии и нутрициологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, ORCID: 0000-0003-4202-3203

Геллер Светлана Игоревна – мл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии и нутрициологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, ORCID: 0000-0002-1210-6633 100179 Ташкент, ул. Чимбай 2, проезд Талант, д. 3

Cystic fibrosis is a disease caused by mutations in a gene encoding CFTR-protein (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), located in the apical membrane of epithelial cells of the respiratory tract, intestines and pancreas. Defensins serve as important components of the innate human immune system, they play a key role in providing the first line of defense of a macroorganism against infection; they have high antimicrobial, antiviral, cytotoxic activity.

**Objective.** To determine the values of fecal  $\beta$ -defensin-2 in children with cystic fibrosis and to reveal the dependence of its level on the exocrine function of the pancreas and the severity of the patient's condition.

**Characteristics of children and research methods.** The study included 57 children with cystic fibrosis, the average age was  $20.93 \pm 2.9$  months. Cystic fibrosis was diagnosed on the basis of an increase in immunoreactive trypsin, sweat chlorides by Cook's method ( $>60$  meq / l). To assess the exocrine function of the pancreas the scientists determined the activity of fecal elastase. They evaluated the levels of fecal  $\beta$ -defensin-2 and calprotectin using a quantitative enzyme immunoassay.

**Results.** The levels of fecal  $\beta$ -defensin-2 were increased ( $108.2 \pm 11.3$  ng / ml) in all children under examination. The researchers found no correlation between the levels of fecal  $\beta$ -defensin-2 and fecal elastase. The level of fecal calprotectin was significantly higher in the group of children with cystic fibrosis as compared to the control group. There was a significant correlation between the levels of fecal calprotectin and fecal  $\beta$ -defensin-2 ( $r=0.57$ ;  $p < 0.05$ ), however, no correlations were found between the levels of fecal  $\beta$ -defensin-2 and fecal elastase. The group of children with a severe course of the disease demonstrated an increase in the level of fecal  $\beta$ -defensin-2, fecal calprotectin significantly more frequent.

**Conclusion.** Children with cystic fibrosis demonstrated a significant increase in the concentration of  $\beta$ -defensin-2 as compared to the control group, which confirms the activation of the innate immune system of the intestinal mucosa. The researchers traced the relationship between high levels of fecal  $\beta$ -defensin-2 and the severity of the disease. The levels of fecal  $\beta$ -defensin-2 directly correlated with the concentration of fecal calprotectin and there was no correlation between the severity of pancreatic insufficiency and the concentration of fecal  $\beta$ -defensin-2.

**Key words:** children, cystic fibrosis, fecal  $\beta$ -defensin-2, fecal calprotectin, fecal elastase

**For citation:** Kamilova A.T., Akhmedova D.I., Umarnazarova Z.E., Abdullaeva D.A., Geller S.I. Concentration of fecal  $\beta$ -defensin-2 in children with cystic fibrosis: how the inner intestinal immune response? *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2021; 66:(6): 71–76 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-71-76

тщательно исследованы, в частности выделена частая колонизация и неблагоприятная роль *Pseudomonas aeruginosa* [3]. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что дефект бактериального клиренса происходит вскоре после рождения, с ранней колонизацией бактерий и нарушением эрадикации, и все это приводит к затяжному воспалительному поражению дыхательных путей в течение нескольких месяцев после рождения [4]. Точно так же избыточный бактериальный рост тонкой кишки уже давно признан как осложнение муковисцидоза [5, 6]. В частности, доказано, что у пациентов с муковисцидозом, особенно с «тяжелыми» генотипами, отмечается рост *Escherichia coli* и сокращение популяции бифидобактерий [7]. Хотя основные механизмы дисбиоза кишечника при муковисцидозе остаются неясными, потенциальными факторами риска его развития рассматриваются густая слизь, задержка транзита по тонкой кишке, изменение буферной способности бикарбонатов в проксимальных отделах тонкой кишки и регулярные повторные курсы антибиотикотерапии [2, 8]. Введение пробиотиков пациентам с муковисцидозом приводит к частичному восстановлению микробиоты кишечника (с увеличением видов *Bacteroides* и *Fecalibacterium prausnitzii*) и уменьшению воспаления кишечника, что было доказано при измерении концентрации фекального кальпротектина [9].

Фекальный кальпротектин – наиболее часто используемый биомаркер воспаления кишечника при муковисцидозе, увеличение его концентрации связано с повреждением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, причем отмечено, что фекальный кальпротектин статистически значимо коррелирует со снижением физического развития

детей с муковисцидозом [10–12]. Роль врожденной иммунной системы в развитии дисбиоза кишечника при муковисцидозе изучена недостаточно. Врожденная иммунная система включает антимикробные пептиды, в том числе такие, как альфа- и бета-дефензины, которые присутствуют на различных поверхностях человеческого тела, а также в нейтрофилах, моноцитах и лимфоцитах человека [7].

$\beta$ -Дефензин-2 открыт одним из первых антимикробных белков человека и продуцируется эпителием как часть защиты организма [13].  $\beta$ -Дефензин-2 индуцируется и активируется при воспалительных процессах или под воздействием бактерий [1, 13]. Повышенные уровни  $\beta$ -дефензина-2 в кале обнаружены у пациентов с язвенным колитом, болезнью Крона и синдромом раздраженной кишки [13]. Данные о наличии корреляции уровней  $\beta$ -дефензина-2 и кальпротектина в кале при воспалительных заболеваниях кишечника противоречивы [13, 14].

Диагностика муковисцидоза в Республике Узбекистан улучшилась за последние годы в связи с внедрением неонатального скрининга. Вместе с тем часто наблюдается поздняя диагностика в связи с высокой распространенностью нетипичных форм заболевания, отсутствия должной настороженности у врачей и родителей, что сказывается на статусе больных с впервые установленным диагнозом. В этом исследовании мы стремились определить уровни фекального  $\beta$ -дефензина-2 у детей с муковисцидозом и в контрольной группе, выявить параллели между уровнями фекального  $\beta$ -дефензина-2 и фекального кальпротектина и зависимость изучаемых показателей от тяжести состояния больных и внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

## Характеристика детей и методы исследования

Нами обследованы 57 детей, больных муковисцидозом, находящихся на лечении в отделении гастроэнтерологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии. Средний возраст пациентов составил  $20,93 \pm 2,9$  мес (от 2 мес до 3 лет). Девочек было 26 (45,6%), мальчиков – 31 (54,4%). Пациенты с обострением воспаления легких, нуждающиеся во внутривенном и пероральном введении антибиотиков, в исследование не входили. Контрольную группу составили 36 детей того же возраста ( $23,3 \pm 2,4$  мес) с другими хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта; всего 20 мальчиков и 16 девочек. Пациенты с муковисцидозом и пациенты контрольной группы, получавшие пробиотики или нестероидные противовоспалительные препараты в последние 2 нед, тоже были исключены. Информированное согласие получено у родителей каждого пациента.

Общеклиническое обследование пациентов включало сбор анамнеза, объективный осмотр, инструментально-лабораторные методы исследования. У детей с муковисцидозом внимание обращали на сроки отхождения мекония, продолжительность неонатальной желтухи, наличие эпизодов выпадения прямой кишки, случаи диссеминированного внутрисосудистого свертывания в раннем детстве, уточнялись наличие родственного брака, случаи летальных исходов у предыдущих детей.

Диагноз устанавливали на основании увеличения иммунореактивного трипсина, хлоридов пота по Куку (более 60 экв/л). Уровень фекального  $\beta$ -дефензина-2 определяли с помощью иммуноферментного набора для количественного определения в образцах кала (Immundiagnosics, Германия). Образцы кала после предварительной обработки специальным экстракционным буфером замораживали и хранили при температуре  $-200$  °С. Уровни фекального кальпротектина измеряли с использованием набора Human Fecal Calprotectin (HucultBiotech, Нидерланды) для количественного определения в образцах кала. Применяли твердофазный иммуноферментный анализ (одностадийный «сэндвич»-вариант). Образцы кала после предварительной обработки специальным экстракционным буфером замораживали и хранили при температуре  $-200$  °С.

Для оценки экзокринной функции поджелудочной железы определяли активность фекальной эластазы в зависимости от тяжести заболевания с помощью иммуноферментного анализа ELISA («ScheBo-Tech», Германия) с использованием моноклональных антител против специфических эпитопов поджелудочной железы человека. Концентрация фекальной эластазы более 200 мг/г кала свидетельствовала о нормальной функции поджелудочной железы уровни 100–200 мг/г кала указывали на умеренную недостаточность поджелудочной железы;

тяжелая экзокринная недостаточность органа подтверждалась при уровне менее 100 мг/г кала. [15].

Показатели физического развития оценивали по стандартам физического развития детей, рекомендованными в 2006 г. Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ (WHO Multicentre Growth Reference Study Group) [16].

Полученные данные подвергали статистической обработке по программам, разработанным в пакете Excel, с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической ( $M$ ), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки ( $m$ ), относительных величин (частота, %), критерия Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $p$ ). Различия средних величин считали достоверными при  $p < 0,05$ . При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований. Коэффициент корреляции Спирмена использовали для оценки корреляция между концентрациями фекального  $\beta$ -дефензина-2, кальпротектина и фекальной эластазы.

## Результаты

Среди обследованных больных у 33 (57,9%) состояние было оценено как тяжелое, в остальных случаях как среднетяжелое. Нутритивная недостаточность зафиксирована у 54 (94,7%) пациентов с муковисцидозом, из них у 33 (57,9%) детей массо-ростовой индекс был ниже  $-3$  стандартных отклонений по ВОЗ [16]. Были также характерны потливость (100%), частый жирный стул у 53 (92,9%), выраженный метеоризм 46 (80,1%), полифекалия 49 (70,2%), увеличение печени 23 (41,0%), в каждом третьем случае наблюдалась рвота 20 (35,1%).

Концентрация фекального  $\beta$ -дефензина-2 была повышена у всех обследуемых детей основной группы и составила  $108,2 \pm 11,3$  (8,8–185,3) нг/мл, при уровне в контрольной группе  $64,4 \pm 2,4$  (14–84,4) нг/мл. Среди детей с муковисцидозом низкие концентрации фекальной эластазы отмечены у 29 (50,9%), среднее значение в данной группе пациентов –  $72,8 \pm 10,3$  (4,6–120) мкг/г, у 28 (49,1%) уровни фекальной эластазы были в норме и составляли  $328,8 \pm 75,6$  (270–990) мкг/г. Не выявлено корреляции между уровнями фекального  $\beta$ -дефензина-2 и фекальной эластазы.

Концентрация фекального кальпротектина – показателя воспаления кишечника, в группе детей с муковисцидозом была значительно выше, чем в контрольной, и составила в среднем  $87,7 \pm 18,1$  (21–308) нг/кг против  $19,5,95 \pm 1,1$  (14,5–51,2) нг/кг ( $p < 0,001$ ). Выявлена достоверная корреляция между уровнями фекального кальпротектина и фекального  $\beta$ -дефензина-2 ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ).

Мы проанализировали основные лабораторные показатели пациентов в зависимости от тяжести состояния (см. таблицу). Полученные данные

демонстрируют более низкие уровни общего белка, гемоглобина и фекальной эластазы ( $p < 0,05$ ), а также повышение концентраций фекального  $\beta$ -дефензина-2, фекального кальпротектина ( $p < 0,05$ ) у детей с тяжелым течением заболевания. Отмечено повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартаминотрансферазы и лейкоцитов у больных с муковисцидозом, достоверно отличных от показателей контрольной группы, но между подгруппами больных с разной тяжестью течения заболевания статистически значимых различий не установлено.

### Обсуждение

В этом исследовании мы обнаружили, что фекальный  $\beta$ -дефензин-2 был увеличен у всех пациентов с муковисцидозом. Кроме того, концентрация  $\beta$ -дефензина-2 в кале была повышена в случае воспаления кишечника (повышенный уровень кальпротектина в кале) и не зависела от экзокринной функции поджелудочной железы. Аналогичные данные получены Т.А. Шуматовой и соавт. [17], которые установили, что концентрация  $\beta$ -дефензина-2 в копрофильтратах у детей с муковисцидозом составляет  $39,12 \pm 4,32$  нг/мл, т.е. в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ) превышает содержание  $\beta$ -дефензина-2 в копрофильтратах у здоровых детей ( $21,96 \pm 3,06$  нг/мл). Противоположные данные получены Y. Chee и соавт. [18], которые не выявили у детей с муковисцидозом различий по концентрации фекального  $\beta$ -дефензина-2 по сравнению со здоровым контролем и связывают это со снижением врожденного иммунного ответа при муковисцидозе у детей даже во время выраженного воспаления в кишечнике, что было подтверждено повышенным уровнем фекального кальпротектина.

Известно, что  $\beta$ -дефензина-2 способствует антимикробной защите за счет широкого спектра анти-

микробного действия [3]. Высокий уровень  $\beta$ -дефензина-2 в копрофильтратах (более чем в 10 раз) наблюдался у детей с язвенным колитом, тогда как пациенты с тяжелым колитом на фоне болезни Крона имели только 3–4-кратное повышение уровня  $\beta$ -дефензина-2 в кале. Это было трудно объяснить, поэтому авторы пришли к выводу, что требуется проведение более крупных исследований [19]. Вместе с тем имеются и противоположные мнения. Так, по данным других авторов, уровни фекального  $\beta$ -дефензина-2 у детей с воспалительными заболеваниями кишечника были сопоставимы со значениями контрольной группы [20].

Патогенез воспаления кишечника при муковисцидозе неизвестен, но предполагается, что это связано с измененной микробиотой. В исследовании, сравнивающем младенцев с некротическим энтероколитом и без него, фекальный  $\beta$ -дефензин-2 положительно коррелировал с общим количеством бактерий, а также количеством *E. coli* в кале [21]. Экспрессия  $\beta$ -дефензина-2 служит реакцией только на воспалительные и инфекционные стимулы [22]. Учитывая, что  $\beta$ -дефензины-2 синтезируются эпителиоцитами слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, в том числе желудка, в ответ на повреждающий фактор, ученые считают, что дефензин можно рассматривать в качестве молекулярного маркера воспаления слизистой оболочки [23]. В работе В. Вауег и соавт. [24] установлено значительное повышение экспрессии  $\beta$ -дефензина-2 в биоптате слизистой оболочки желудка при ассоциированном с *Helicobacter pylori* гастрите у взрослых. При увеличении уровня  $\beta$ -дефензина-2 возрастает степень обсемененности *H. pylori* и выраженность дистрофических процессов в клетках слизистой оболочки желудка.

**Таблица. Сравнительная характеристика лабораторных показателей у детей с муковисцидозом в зависимости от тяжести заболевания**

**Table. Comparative characteristics of laboratory parameters in children with cystic fibrosis, depending on the severity of the disease**

Показатель	Контроль	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение	<i>p</i>
Общий белок, г/л	69,8 $\pm$ 0,7	62,6 $\pm$ 0,5	56,4 $\pm$ 0,8	<0,001* <0,001** <0,001***
Гемоглобин, г/л	124,2 $\pm$ 2,4	93,5 $\pm$ 2,3	88,2 $\pm$ 1,8	<0,001* <0,05** <0,001***
Количество лейкоцитов, $\cdot 10^9$	7,5 $\pm$ 0,8	9,7 $\pm$ 1,8	11,6 $\pm$ 4,4	>0,05*
АлАТ, ммоль/л	27,0 $\pm$ 1,8	42,1 $\pm$ 3,61	48,3 $\pm$ 3,15	<0,001* <0,001***
АсАТ, ммоль/л	36 $\pm$ 2,1	52,1 $\pm$ 10,65	59,1 $\pm$ 5,01	<0,001***
Фекальный кальпротектин, нг/кг	19,9 $\pm$ 1,0	88,1 $\pm$ 13,6	96,4 $\pm$ 11,5	<0,001* <0,001***
Фекальный $\beta$ -дефензин-2, нг/мл	64,0 $\pm$ 2,4	96,1 $\pm$ 12,5	121,7 $\pm$ 19,2	<0,01* <0,002***
Фекальная эластаза-1, мкг/г	250 $\pm$ 20,1	138,7 $\pm$ 3,03	62,7 $\pm$ 5,01	<0,001* <0,001** <0,001***

**Примечание.** \* – между контролем и подгруппой со средней степенью тяжести, \*\* – между подгруппами со средней степенью тяжести и тяжелым течением, \*\*\* – между контролем и подгруппой с тяжелым течением. АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспартаминотрансфераза.

Заслуживает внимания исследование, в котором наблюдали 44 недоношенных новорожденных, разделенных на 4 группы следующим образом: получавших только грудное молоко, получавших питание с преобладанием грудного молока, питание с преобладанием молочной смеси и дети, кормящиеся только молочной смесью [25]. Уровни  $\beta$ -дефензина-2 значительно различались между группами. Наибольшие уровни фекального  $\beta$ -дефензина-2 обнаружены в группе с преобладанием молочной смеси ( $344,87 \pm 61,2$  нг/мл). Следует отметить, что по сравнению с другими группами в группе, получавшей только молочную смесь, было наибольшее количество клебсиелл. Уровни фекального  $\beta$ -дефензина-2 не коррелировали с количеством *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Klebsiella* (корреляционный тест Пирсона,  $p > 0,05$ ). В заключение авторы отмечают, что уровни фекального  $\beta$ -дефензина-2 были значительно выше в группе с преобладанием молочной смеси по сравнению с группой, получавшей только грудное молоко. Наше исследование было ограничено относительно небольшой выборкой. Мы исключили пациентов, которые болели гастроэнтеритом и/или принимали определенные лекарственные

препараты, такие как нестероидные противовоспалительные препараты, в предыдущие 2 нед, поскольку они могут повлиять на изучаемые нами параметры. Нам не известно о публикациях в литературе, свидетельствующих о времени, необходимом, чтобы эти биомаркеры нормализовались, но период обновления эпителия составляет примерно 3–5 и 5–7 дней для тонкой и толстой кишки соответственно [26].

## Заключение

Таким образом, полученные результаты указывают на значительное повышение уровня фекального  $\beta$ -дефензина-2 у пациентов с муковисцидозом по сравнению с контрольной группой, что подтверждает активацию системы врожденной иммунной системы слизистой оболочки кишечника. Прослежена прямая зависимость между высокими концентрациями фекального  $\beta$ -дефензина-2 и тяжестью течения заболевания. Уровни фекального  $\beta$ -дефензина-2 прямо коррелировали с концентрациями фекального кальпротектина и не отмечено корреляции между степенью выраженности панкреатической недостаточности и уровнями фекального  $\beta$ -дефензина-2 и фекального кальпротектина.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B., Alon N., Rozmahel R., Grzelczak Z. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 2010; 245: 1066–1073. DOI: 10.1126/science.2475911
2. Garcia M.A., Yang N., Quinton P.M. Normal mouse intestinal mucus release requires cystic fibrosis transmembrane regulator dependent bicarbonate secretion. *J Clin Invest* 2009; 119: 2613–2622. DOI: 10.1172/JCI38662
3. Brennan S. Innate immune activation and cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9: 271–280. DOI: 10.1016/j.prv.2008.05.008
4. Stoltz D.A., Meyerholz D.K., Pezzulo A.A., Ramachandran S., Rogan M.P., Davis G.J. et al. Cystic fibrosis pigs develop lung disease and exhibit defective bacterial eradication at birth. *Sci Transl Med* 2010; 2:29ra31.6. DOI: 10.1126/scitranslmed.3000928
5. O'Brien S., Mulcahy H., Fenlon H., O'Broin A., Casey M., Burke A. et al. Intestinal bile acid malabsorption in cystic fibrosis. *Gut* 2013; 34: 1137–1141.8. DOI: 10.1136/gut.34.8.1137
6. Schippa S., Iebba V., Santangelo F., Gagliardi A., De Biase R.V., Stamato A. et al. CFTR allelic variants relate to shifts in fecal microbiota of cystic fibrosis patients. *PLoS ONE*. 2013; 8:e61176. DOI: 10.1371/journal.pone.0061176
7. Selsted M.E., Miller S.I., Henschen A.H., Ouellette A.J. Enteric defensins: antibiotic peptide components of intestinal host defense. *J Cell Biol* 2015; 118: 929–936. DOI: 10.1083/jcb.118.4.929
8. Pang T., Leach S.T., Katz T., Jaffe A., Day A.S., Ooi C.Y. Elevated fecal M2-pyruvate kinase in children with cystic fibrosis: A clue to the increased risk of intestinal malignancy in adulthood? *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 866–871. DOI: 10.1111/jgh.12842
9. Bruzzese E., Callegari M.L., Raia V. Disrupted intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic fibrosis and its restoration with *Lactobacillus GG*: a randomized clinical trial. *PLoS One* 2014; 9: e87796. DOI: 10.1371/journal.pone.0087796
10. Pang T., Leach S.T., Katz T., Day A.S., Ooi C.Y. Fecal biomarkers of intestinal health and disease in children. *Front Pediatr* 2014; 2: 6. DOI: 10.3389/fped.2014.00006
11. Dhaliwal J., Leach S., Katz T., Nahidi L., Pang T., Lee J.M. et al. Intestinal inflammation and impact on growth in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastr Nutr* 2015; 60: 521–526. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000683
12. Werlin S.L., Benuri-Silbiger I., Kerem E., Adler S.N., Goldin E., Zimmerman J. et al. Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastr Nutr* 2010; 51: 304–308. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181d1b013
13. Harder J., Bartels J., Christophers E. A peptide antibiotic from human skin. *Nature* 2007; 387: 861. DOI: 10.1038/43088
14. Kolho K.L., Sipponen T., Valtonen E., Savilahti E. Fecal calprotectin, MMP-9, and human beta-defensin-2 levels in pediatric inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 43–50. DOI: 10.1007/s00384-013-1775-9
15. Рылова Н.В. Панкреатическая эластаза в диагностике функциональных и структурных изменений поджелудочной железы у детей. *Практическая медицина* 2018; 2(113): 66–69. [Rylova N.V. Pancreatic elastase in the diagnosis of functional and structural changes in the pancreas in children. *Prakticheskaya meditsina* 2018; 2(113): 66–69 (in Russ.)]
16. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatrica* 2006; 450(Suppl): 76–8.5 DOI: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x
17. Шуматова Т.А., Шишацкая С.Н., Зернова Е.С., Катенкова Э.Ю., Оденбах Л.А., Приходченко Н.Г. Современные маркеры в диагностике пищевой непереносимости у детей грудного возраста. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2015; 3: 55–55. [Shumatova T.A., Shishatskaya S.N.,

- Zernova E.S., Katenkova E.Y., Odenbakh L.A., Prihodchenko N.G. Modern markers in diagnostics of food intolerance in infant. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal* 2015; 3: 55–55. (in Russ.)]
18. Ooi C.Y., Pang T., Leach S.T., Katz T., Day A.S., Adam J. Fecal Human b-Defensin 2 in Children with Cystic Fibrosis: Is There a Diminished Intestinal Innate Immune Response? *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2946–2952. DOI: 10.1007/s10620-015-3842-2
  19. Kapel N., Benahmed N., Morali A., Svahn J., Canioni D., Goulet O., Ruemmele F.M. Fecal b-Defensin-2 in Children With Inflammatory Bowel Diseases. *JPGN* 2009; 48: 117–120. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318174e872
  20. Kolho K.L., Sipponen T., Elsa Valtonen E.S. Fecal calprotectin, MMP-9, and human beta-defensin-2 levels in pediatric inflammatory bowel disease *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 43–50. DOI: 10.1007/s00384-013-1775-9
  21. Jenke A.C., Postberg J., Mariel B., Hensel K., Foell D., Dabritz J., Wirth S. S100A12 and hBD2 correlate with the composition of the fecal microflora in ELBW infants and expansion of *E. coli* is associated with NEC. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 150372. DOI: 10.1155/2013/150372
  22. Shitrit A.B., Braverman D., Stankiewics H., Stankiewics H., Shitrit D., Peled N. et al. Fecal calprotectin as a predictor of abnormal colonic histology. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 2188–2193. DOI: 10.1007/s10350-007-9038-x
  23. Ohara T., Morishita T., Suzuki H., Masaoka T., Nishizawa T., Hibi T. Investigation of the possibility of human-beta defensin 2 (hBD2) as a molecular marker of gastric mucosal inflammation. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1320–1324
  24. Bauer B., Wax T., Kuester D., Meyer T., Malfertheiner P. Differential Expression of Human Beta Defensin 2 and 3 in Gastric Mucosa of *Helicobacter pylori* Infected Individuals. *Helicobacter* 2013; 18(1): 16–12. DOI: 10.1111/hel.12000
  25. Corebima B.I.R.V., Rohsiswatmo R., Gayatri P., Patole S. Fecal human  $\beta$ -defensin-2 (hBD-2) levels and gut microbiota patterns in preterm neonates with different feeding patterns. *Iran J Microbiol* 2019; 11(2): 151–159
  26. Barker N. Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 19–33. DOI: org/10.1038/nrm3721

Поступила: 08.07.20

Received on: 2020.07.08

*Исследование выполнено в рамках прикладного гранта при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан «Разработка дифференцированных методов лечения синдрома мальабсорбции у детей на основе оценки состояния проницаемости кишечного барьера». Шифр: ПЗ-20170925127*

*The study was carried out within the framework of an applied grant under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan “Development of differentiated methods of treatment of malabsorption syndrome in children based on an assessment of the state of intestinal barrier permeability.” Code: ПЗ-20170925127*

**Конфликт интересов:**

**Conflict of interest:**

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

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

# Особенности развития гормонозависимости при гормоночувствительном в дебюте нефротическом синдроме у детей

П.А. Ныrkова, Н.Д. Савенкова

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

## Development of hormone dependence in children with hormone-sensitive nephrotic syndrome at the onset of the disease

P.A. Nyrkova, N.D. Savenkova

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

**Цель исследования.** Выявить особенности развития гормонозависимости у детей с гормоночувствительным в дебюте нефротическим синдромом.

**Характеристика детей и методы исследования.** Проведено ретро- и проспективное исследование с оценкой возраста к дебюту и первому рецидиву у 118 детей с гормоночувствительным в дебюте нефротическим синдромом с редко и часто рецидивирующим течением.

**Результаты.** У 118 детей с гормоночувствительным в дебюте нефротическим синдромом выявлено редко и часто рецидивирующее течение соответственно в 51 и 49% случаев с развитием гормонозависимости (64%) и без таковой (36%). Установлены статистически значимые различия: возраст детей к дебюту нефротического синдрома, у которых гормонозависимость развилась, и у которых не развивалась, составил 3,4 [2,2; 4,8] и 4,2 [3,0; 5,6] года соответственно ( $p < 0,05$ ); возраст к первому рецидиву у детей с нефротическим синдромом, у которых гормонозависимость развилась, и у которых не развивалась, составил 3,8 [2,6; 5,1] и 5,7 [4,0; 7,4] года соответственно ( $p < 0,001$ ). Длительность периода до первого рецидива после дебюта у детей с нефротическим синдромом, у которых гормонозависимость развилась, и у которых не развивалась, составила 4 [4; 5] и 11 [7; 17] мес соответственно ( $p < 0,00001$ ). Среди детей с нефротическим синдромом, у которых первый рецидив наступил до 5 лет и после 5 лет, гормонозависимость выявлена у 75 и 47% соответственно ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Возраст детей к дебюту и первому рецидиву нефротического синдрома, у которых развилась гормонозависимость, достоверно меньше, чем у таковых без гормонозависимости. Дети с нефротическим синдромом, у которых первый рецидив наступил до 5 лет, чаще становятся гормонозависимыми.

**Ключевые слова:** дети, нефротический синдром, гормоночувствительный, редко и часто рецидивирующий, гормонозависимый.

**Для цитирования:** Ныrkова П.А., Савенкова Н.Д. Особенности развития гормонозависимости при гормоночувствительном в дебюте нефротическом синдроме у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 77–82. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–6–77–82

**Objective.** To identify the features of the development of hormone dependence in children with hormone-sensitive nephrotic syndrome at the onset of the disease.

**Characteristics of children and research methods.** The authors carried out a retro- and prospective study with age assessment at the onset of the disease and first relapse in 118 children with hormone-sensitive nephrotic syndrome at the onset with a rarely and often recurrent course.

**Results.** The authors revealed a rarely and often recurrent course in 118 children with hormone-sensitive nephrotic syndrome at the onset of the disease, respectively, in 51 and 49% of cases with the development of hormone dependence (64%) and without (36%). They found statistically significant differences: the age of children at the onset of nephrotic syndrome, who developed hormone dependence and who did not develop, was 3.4 [2.2; 4.8] and 4.2 [3.0; 5.6] years accordingly ( $p < 0.05$ ); the age of children with nephrotic syndrome who developed hormone dependence and who did not develop hormone dependence by first relapse, was 3.8 [2.6; 5.1] and 5.7 [4.0; 7.4] years accordingly ( $p < 0.001$ ). The duration of the period until the first relapse after the onset in children with nephrotic syndrome, who developed hormone dependence and who did not develop hormone dependence, was 4 [4; 5] and 11 [7; 17] months, respectively ( $p < 0.00001$ ). Hormone dependence was revealed in 75 and 47% patients, respectively ( $p < 0.05$ ) among children with nephrotic syndrome who had the first relapse before 5 years of age and after 5 years of age.

**Conclusion.** The age of children at the onset and the first relapse of nephrotic syndrome, which developed hormone dependence, is significantly less than those without hormone dependence. Children with nephrotic syndrome who have had their first relapse before 5 years of age were more likely to become hormone-dependent.

**Key words:** children, nephrotic syndrome, hormone sensitive, rarely and frequently relapsing, hormone dependent.

**For citation:** Ныrkова П.А., Савенкова Н.Д. Особенности развития гормонозависимости при гормоночувствительном в дебюте нефротическом синдроме у детей. Ros Vestn Perinatol i Peditrii 2021; 66:(6): 77–82 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–6–77–82

© Ныrkова П.А., Савенкова Н.Д., 2021

Адрес для корреспонденции: Ныrkова Полина Алексеевна – асп. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8315-2282 e-mail: instant2010@mail.ru

Савенкова Надежда Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9415-4785 194100 Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

**А**ктуальность проблемы гормоночувствительного в дебюте нефротического синдрома у детей обусловлена рецидивирующим течением, ассоциированным с инфекциями и/или атопией, развитием гормонозависимости и стероидной токсичности [1–7]. Гормоночувствительным у детей считают нефротический синдром с нормализацией анализов мочи в результате преднизолонотерапии в стандартной дозе в течение 4–8 нед (KDIGO Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 2012) [2].

Первоначальная глюкокортикоидная терапия нефротического синдрома у детей проводится в соответствии рекомендациям APN (Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nephrologie, 1988) в суточной дозе 2 мг/кг или 60 мг/м<sup>2</sup>/сут (не более 60 мг/сут) в течение 4–6 нед, затем 40 мг/м<sup>2</sup> или 1,5 мг/кг через день в альтернирующем режиме 4–6 нед (per os) общим курсом 3 мес [3]. KDIGO (2012) рекомендуют лечение дебюта нефротического синдрома преднизолоном 60 мг/м<sup>2</sup>/сут или 2 мг/кг/сут (не более 60 мг/сут) продолжительностью 4–6 нед, затем одной дозой 40 мг/м<sup>2</sup>/сут или 1,5 мг/кг в альтернирующем режиме через день, общим курсом 2–5 мес [2]. При рецидиве нефротического синдрома у детей назначают преднизолон в суточной максимальной дозе 2 мг/кг или 60 мг/м<sup>2</sup> до исчезновения протеинурии в трех последовательных анализах мочи, затем преднизолон в альтернирующем режиме в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> (или 1,3–1,5 мг/кг/сут) в течение 4 нед или до наступления ремиссии [2, 3].

У детей с гормоночувствительным в дебюте нефротическим синдромом отмечают редко и часто рецидивирующее течение в 70–80% случаев [2–7]. Под редко рецидивирующим течением нефротического синдрома понимают возникновение менее 2 рецидивов в течение 6 мес или 1–3 рецидива в течение 12 мес, под часто рецидивирующим – 2 рецидива и более в течение 6 мес или 4 рецидива и более в течение 12 мес [2–5]. Гормонозависимость проявляется двумя рецидивами нефротического синдрома при глюкокортикоидной терапии, снижении дозы или в течение 14 дней после ее отмены [2–5]. Повторные курсы преднизолонотерапии приводят к развитию стероидной токсичности (ожирение, стероидная катаракта, задержка роста и полового развития, остеопороз, сахарный диабет, психоэмоциональные нарушения, хроническая надпочечниковая недостаточность). Развитие стероидной зависимости и токсичности, тяжелые нефротические гиповолемические кризы и/или тромбозы у детей с редко и часто рецидивирующим течением нефротического синдрома служат показаниями к назначению терапии цитостатическими препаратами [4–8].

#### Характеристика детей и методы исследования

Критерии включения в исследование: возраст от 1 до 18 лет, гормоночувствительный дебют нефротического синдрома с сохранной функцией почек, с редко

и часто рецидивирующим течением. Диагностику нефротического синдрома проводили по международным стандартам [1–6]. Диагноз гормоночувствительного нефротического синдрома у детей 1–18 лет устанавливали на основании симптомокомплекса полного нефротического синдрома, сохранной функции почек, положительного ответа на преднизолонотерапию, отсутствия гематурии и артериальной гипертензии, не прибегая к биопсии почки [1–6].

В исследовании оценены особенности манифестации дебюта и течения гормоночувствительного нефротического синдрома у 118 детей (75 мальчиков и 43 девочки), имеющих редко и часто рецидивирующее течение, у которых развилась гормонозависимость, и без таковой. Из 118 детей с нефротическим синдромом отмечено редко рецидивирующее течение у 60 (51%) и часто рецидивирующее у 58 (49%). В группу 76 детей с нефротическим синдромом, у которых развилась гормонозависимость, вошли 45 мальчиков и 31 девочка. Группу 42 детей с нефротическим синдромом, у которых не развилась гормонозависимость, составили 30 мальчиков и 12 девочек. У всех детей оценивали клинические особенности дебюта и течения нефротического синдрома: пол, возраст к дебюту и первому рецидиву, длительность периода до первого рецидива. Из 118 детей морфологическое подтверждение диагноза нефротического синдрома с минимальными изменениями потребовалось 36 (30,5%) с часто рецидивирующим течением и развитием гормонозависимости.

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет прикладных статистических программ Statistica 6.0. Методы описательной статистики включали оценку медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me [Q1; Q3]). При расчете достоверности различий полученных данных использовали критерии Манна–Уитни,  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты

Клинико-лабораторный симптомокомплекс полного гормоночувствительного нефротического синдрома без гематурии и артериальной гипертензии с сохранной функцией почек в дебюте диагностирован у 118 (100%) детей. Медиана возраста детей на момент дебюта нефротического синдрома составила 3,5 [2,3; 5,2] года. Из 118 у 99 (84%) детей дебют гормоночувствительного нефротического синдрома возник в раннем и дошкольном возрасте (1–7 лет). Дебют гормоночувствительного нефротического синдрома из 118 детей ассоциирован у 62 (52%) с острой респираторной вирусной инфекцией, у 11 (9%) – с герпес-вирусными инфекциями, у 30 (25%) – с клиническими проявлениями аллергии, у 5 (4%) – с вакцинацией; у 10 (8%) детей не выявлено предшествующих факторов.

Дебют нефротического синдрома характеризовался полным клинико-лабораторным симпто-

комплексом нефротического синдрома: отеки, протеинурия  $4,6 \pm 0,6$  г/сут, гипопроteinемия  $51,2 \pm 2,15$  г/л, гипоальбуминемия  $16,2 \pm 5,3$  г/л, гипер-альфа-2-глобулинемия  $22,1 \pm 1,4\%$ , гиперхолестеринемия  $7,7 \pm 1,2$  ммоль/л, гиперфибриногенемия  $7,0 \pm 1,1$  г/л, увеличение СОЭ до  $45,1 \pm 6,2$  мм/ч.

Терапия дебюта нефротического синдрома проводилась в соответствии рекомендациям APN (1988), KDIGO (2012), отечественной школы педиатров-нефрологов с использованием преднизолонa в суточной дозе 2 мг/кг или 60 мг/м<sup>2</sup>/сут (не более 60 мг/сут) в течение 4–6 нед, затем 40 мг/м<sup>2</sup> или 1,5 мг/кг через день в альтернирующем режиме 4–6 нед (*per os*) общим курсом 2–3 мес в 51% случаев и 4–6 мес – в 49% [1–3]. Нормализация анализов мочи наступила на 1-й неделе преднизолонотерапии в 38%, на 2-й неделе – в 49%, на 3-й неделе – в 13% случаев. У всех детей достигнута ремиссия нефротического синдрома. Длительность преднизолонотерапии дебюта гормоночувствительного нефротического синдрома у детей представлена в табл. 1.

При рецидиве нефротического синдрома назначали преднизолон в суточной максимальной дозе 2 мг/кг или 60 мг/м<sup>2</sup> до исчезновения протеинурии в трех последовательных анализах мочи, затем преднизолон в альтернирующем режиме в суточной дозе 40 мг/м<sup>2</sup> (1,3–1,5 мг/кг/сут) в течение 4 нед.

Из 118 детей с нефротическим синдромом отмечено редко рецидивирующее течение у 60 (51%), часто рецидивирующее у 58 (49%), гормонозависимость у 76 (64%). Среди 76 детей с нефротическим синдромом, у которых в дальнейшем развилась гормонозависимость, первый рецидив у 47 (62%) наступил при снижении дозы преднизолонa или его отмене. Среди 42 детей с нефротическим синдромом, у которых гормонозависимость не развилась, первый рецидив у 9 (21%) наступил при снижении дозы преднизолонa или его отмене. При этом у детей с нефротическим синдромом, у которых в дальнейшем развилась гормонозависимость, первый рецидив наступал при снижении дозы или отмене преднизолонa статистически значимо чаще, чем у детей без гормонозависимости ( $p < 0,001$ ).

При анализе гендерных особенностей развития гормонозависимости у детей с гормоночувствительным в дебюте нефротическим синдромом статистически значимых различий не выявлено. Среди детей с нефротическим синдромом, у которых гормонозависимость развилась, и у которых она не развилась, мальчики составили 59% (45 из 76) и 71% (30 из 42) соответственно ( $p > 0,05$ ), а девочки – 41% (31 из 76) и 29% (12 из 42) соответственно ( $p > 0,05$ ).

Анализ возраста к дебюту нефротического синдрома у детей, у которых гормонозависимость развилась и у которых она не развилась, показал статистически значимые различия. Медиана возраста к дебюту у детей с нефротическим синдромом,

Таблица 1. Длительность преднизолонотерапии дебюта гормоночувствительного нефротического синдрома  
Table 1. Duration of steroid therapy at steroid sensitive onset of nephrotic syndrome

Длительность преднизолонотерапии дебюта, мес	Число детей (n=118)	
	абс.	%
2–3	60	51
4–6	58	49

у которых гормонозависимость развилась и у которых она не развилась, составила 3,4 [2,2; 4,8] и 4,2 [3,0; 5,8] года соответственно ( $p > 0,05$ ; рис. 1).

Выявлены различия в возрасте детей к моменту первого рецидива гормоночувствительного в дебюте нефротического синдрома, у которых гормонозависимость развилась и у которых не развилась. Так, медиана возраста к первому рецидиву у детей с гормоночувствительным в дебюте нефротическим синдромом, у которых в дальнейшем развилась гормонозависимость, статистически значимо меньше, чем у детей без гормонозависимости. Медиана возраста детей к первому рецидиву нефротического синдрома, у которых гормонозависимость развилась и у которых не развилась, составила 3,8 [2,6; 5,1] и 5,7 [4,0; 7,4] года соответственно ( $p < 0,001$ ; рис. 2).

Как известно, второй лейкоцитарный перекрест, когда процентное содержание лимфоцитов и нейтрофилов в лейкоцитарной формуле становится одинаковым, происходит у детей в 5 лет. Мы выделили две группы детей с гормоночувствительным в дебюте нефротическим синдромом, исходя из возраста наступления первого рецидива до или после второго лейкоцитарного перекреста, т.е. до и после 5 лет. В первой группе из 75 детей гормонозависимость выявлена у 56 (75%), во второй группе из 43 детей –

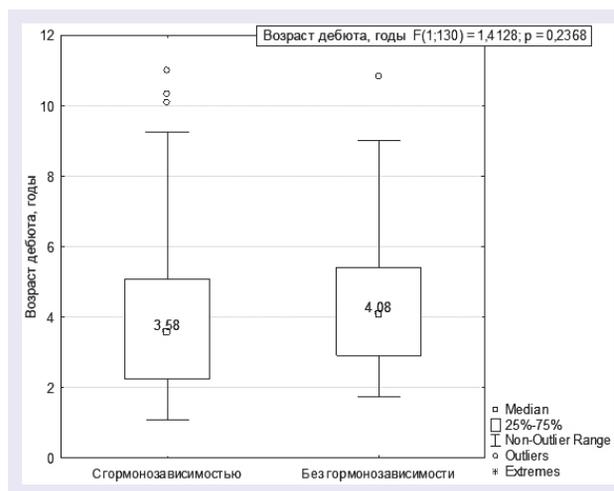


Рис. 1. Возраст детей к дебюту нефротического синдрома, у которых в дальнейшем развилась гормонозависимость, и без таковой.

Fig. 1. Age at onset in children with nephrotic syndrome with or without steroid dependency.

у 20 (47%;  $p < 0,05$ ). Нами установлено, что гормонозависимость достоверно чаще развивается у детей с нефротическим синдромом, у которых первый рецидив обнаружился до 5 лет. Длительность периода до первого рецидива после дебюта гормоночувствительного нефротического синдрома у детей представлена в табл. 2.

Из 118 детей с нефротическим синдромом первый рецидив наступил в течение 6 мес после дебюта у 78 (66%), в период с 7–12 мес у 18 (15%), через год и более у 22 (19%). Медиана длительности периода до первого рецидива после дебюта у детей с нефротическим синдромом, развивших и не развивших гормонозависимость в дальнейшем течении, составила 4 [4; 5] и 11 [7; 17] мес соответственно ( $p < 0,00001$ ; рис. 3).

### Обсуждение

В нашем исследовании среди 118 детей с гормоночувствительным в дебюте нефротическим синдромом отмечено редко (51%) и часто (49%) рецидивирующее течение, с гормонозависимостью (64%) и без таковой (36%). По результатам исследования возраст детей к моменту дебюта нефротического синдрома, у которых в дальнейшем развилась гормонозависимость, оказался достоверно меньше, чем у детей без гормонозависимости, что согласуется с данными R.F. Andersen и соавт. [9].

Нами выявлены достоверные различия в возрасте к моменту дебюта, первого рецидива и длительности периода до первого рецидива после дебюта у детей с нефротическим синдромом, у которых в дальнейшем развилась гормонозависимость и без таковой. Возраст к дебюту и первому рецидиву у детей с нефротическим синдромом, у которых в дальнейшем развилась, достоверно меньше, чем у детей без гормонозависимости. Как известно, второй лейкоцитарный перекрест наблюдается у детей в 5 лет. Нами достоверно установлено, что у детей, у которых первый рецидив нефротического синдрома наступил до 5 лет, гормонозависимость развивается чаще, чем у детей с рецидивом, наступившим после 5 лет. Эти полученные результаты обсуждать затруднительно, так как опубликованных данных аналогичных исследований нам не встретилось.

Результаты проведенного нами сравнительного исследования свидетельствуют, что у детей с нефротическим синдромом, у которых в дальнейшем развилась гормонозависимость, первый рецидив при снижении дозы и после отмены преднизолонa наступал достоверно чаще, чем у детей без гормонозависимости. Длительность периода до первого рецидива после дебюта у детей, у которых в дальнейшем развилась гормонозависимость, оказалась достоверно меньше, чем у таковых без гормонозависимости, что согласуется с данными литературы [10]. M. Golay и соавт. (2017) [10] в ретроспективном исследовании установили, что первый рецидив нефротического синдрома у пациентов,

Таблица 2. Длительность периода до первого рецидива после гормоночувствительного дебюта нефротического синдрома

Table 2. Duration of period to first relapse after steroid sensitive onset of nephrotic syndrome

Длительность периода до первого рецидива после дебюта, мес	Число детей (n=118)	
	абс.	%
4–6	78	66
7–12	18	15
13–42	22	19

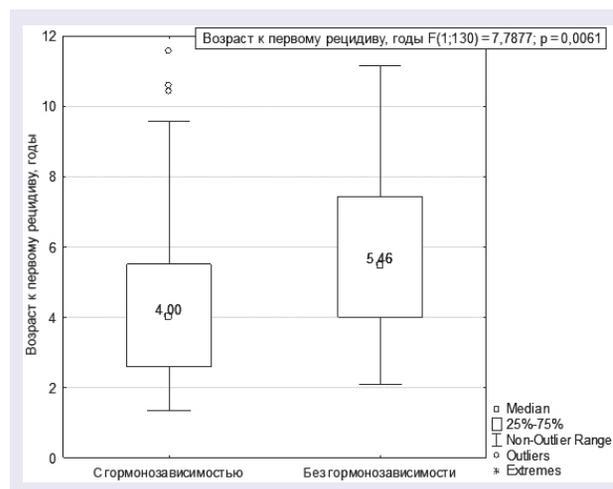


Рис. 2. Возраст детей к первому рецидиву нефротического синдрома, у которых в дальнейшем развилась гормонозависимость, и без таковой.

Fig. 2. Age at first relapse in children with nephrotic syndrome with or without steroid dependency.

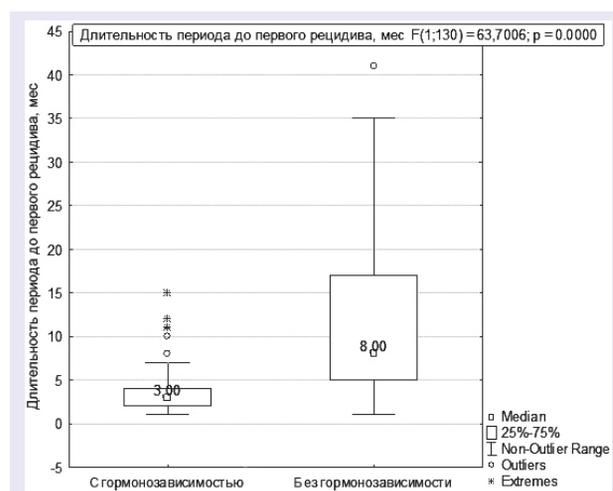


Рис. 3. Длительность периода до первого рецидива после дебюта нефротического синдрома у детей, у которых в дальнейшем развилась гормонозависимость, и без таковой.

Fig. 3. Duration of period to first relapse from onset in children with or without steroid dependency.

получавших в дальнейшем цитостатическую терапию, наступал раньше, чем у пациентов, получавшими только преднизолон (4 и 7 мес соответственно).

В.А. Обухова и соавт. (2014) [11] установили факторы риска часто рецидивирующего течения нефротического синдрома: возраст манифестации до 2 лет, длительность приема преднизолона в дозе 2 мг/кг/сут менее 4 нед, общая длительность стероидной терапии менее 3 мес с момента манифестации, развитие ремиссии от начала стероидной терапии более чем через 10 дней, появление первого рецидива через 5 мес и менее от манифестации нефротического синдрома. Эти факторы могут быть дополнительным обоснованием для раннего назначения иммуносупрессивной терапии [11]. М. Audin (2019) [12] установили факторы риска частых рецидивов нефротического синдрома у детей; среди этих факторов возраст дебюта нефротического синдрома меньше 4 лет, развитие первого рецидива в течение 6 мес после дебюта нефротического синдрома. При оценке гендерных особенностей развития гормонозависимости у детей с нефротическим синдромом статистически значимых различий не выявлено, что соответствует другим публикациям [10, 13].

Влияние продолжительности начальной терапии преднизолоном дебюта нефротического синдрома

на частоту последующих рецидивов и длительности ремиссии обсуждают в литературе. Ранее нами достоверно установлено, что при продолжительности терапии преднизолоном дебюта нефротического синдрома более или менее 3 мес частота рецидивов в течение 1 года у детей составила 28 и 60% соответственно [14]. М.А. Abdel-Hazef и соавт. (2017) [15] заключили, что дети с нефротическим синдромом, получившие для достижения ремиссии кумулятивную дозу стероидов 140 мг/кг или более, находятся в группе риска применения цитостатической терапии.

## Заключение

Выявлены особенности развития гормонозависимости при гормоночувствительном в дебюте нефротическом синдроме у детей. Установлены статистически значимые различия в возрасте детей к моменту дебюта и первого рецидива нефротического синдрома, у которых в дальнейшем гормонозависимость развилась или не развилась. Возраст детей к моменту дебюта и первого рецидива нефротического синдрома, у которых в дальнейшем развилась гормонозависимость, достоверно меньше, чем у детей без гормонозависимости. У детей с нефротическим синдромом, у которых первый рецидив наступил до 5 лет, достоверно чаще развивается гормонозависимость.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; 98(4): 561–564. DOI: 10.1016/s0022-3476(81)80760-3
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; 2: Suppl: 163–171. DOI: 10.1038/kisup.2012.9
3. Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Short versus standard Prednisolone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1988; 1: 380–383. PMID: 2893190
4. Niauted P., Boyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. In *Pediatric Nephrology*. Editors E Avner, W Harmon, P Niauted. Springer Reference, 2016; 839–882. DOI: 10.1007/978-3-662-43596-0
5. Lombel R.M., Gipson D.S., Hodson E.M. Treatment of steroid-sensitive nephrotic syndrome: new guidelines from KDIGO. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(3): 415–426. DOI: 10.1007/s00467-012-2310-x
6. Игнатова М.С., Длин В.В. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62(6): 29–44. [Ignatova M.S., Dlin V.V. Nephrotic syndrome: past, present and future. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2017; 62(6): 29–44. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-29-44
7. Савенкова Н.Д. Стратегия терапии дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего гормоночувствительного и гормонозависимого нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. *Нефрология* 2013; 17(3): 17–25. [Savenkova N.D. Treatment strategy for initial of relapsing and frequent relapsing steroid sensitive and steroid dependent minimal change nephrotic syndrome in children. *Nefrologiya* 2013; 17(3): 17–25. (in Russ.)] DOI: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-17-25
8. Ныrkova П.А., Савенкова Н.Д. Сравнительное исследование эффективности цитостатической терапии первого выбора ингибиторами кальциневрина и ингибиторами синтеза нуклеотидов гормоночувствительного, гормонозависимого и со стероидной токсичностью нефротического синдрома у детей. *Нефрология* 2020; 24(3): 72–78. [Nyrkova P.A., Savenkova N.D. Comparison of first choice cytostatic therapy with calcineurin inhibitors and nucleotides synthesis inhibitors in children with steroid-sensitive, steroid-dependent nephrotic syndrome with steroid toxicity. *Nefrologiya* 2020; 24(3): 72–78. (in Russ.)] DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-72-78
9. Andersen R.F., Thrane N., Noergaard K., Rytter L., Jespersen B., Rittig S. Early age at debut is a predictor of steroid-dependent and frequent relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(7): 1299–1304. DOI: 10.1007/s00467-010-1537-7
10. Golay M., Douillard A., Nagot N. Syndrome néphrotique idiopathique corticodépendant de l'enfant: facteurs prédictifs de recours à un traitement immunosuppresseur [Childhood steroid-dependent idiopathic nephrotic syndrome: Predictive factors for the need of immunosuppressive treatment]. *Arch Pediatr* 2017; 24(11): 1096–1102. DOI: 10.1016/j.arcped.2017.08.013
11. Обухова В.А., Длин В.В. Факторы риска часто рецидивирующего течения стероид-чувствительного нефротического синдрома у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2014; 6: 79–83. [Obukhova V.A., Dlin V.V. Risk factors of frequent relapses of steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Ros vestn perinatol i pediatr* 2014; 6: 79–83. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2014-59-6-80-84

12. *Aydin M., Franke I., Kurylowicz L.* The long-term outcome of childhood nephrotic syndrome in Germany: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol* 2009; 23: 676–688. DOI: 10.1007/s10157-019-01696-8
13. *Dossier C., Delbet, J., Boyer O.* Five-year outcome of children with idiopathic nephrotic syndrome: the NEPHROVIR population-based cohort study. *Pediatr Nephrol* 2019; 34: 671–678. DOI: 10.1007/s00467-018-4149-2
14. *Савенкова Н.Д.* Терапия дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего, гормонозависимого нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. Международная нефрологическая школа Европейской ассоциации педиатров-нефрологов. Лекции. Издание СПб-ГПМА, 2004; 18–31. [*Savenkova N.D.* Therapy of onset, relapsing and frequent relapsing, steroid dependent minimal change nephrotic syndrome in children. International nephrological school of European society for pediatric nephrologist. *Lekcii. SPbSPMA, 2004; 18–31. (in Russ.)*]
15. *Abdel-Hafez M.A., Abou-El-Hana N.M., Erfan A.A.* Predictive risk factors of steroid dependent nephrotic syndrome in children. *J Nephropathol* 2017; 6(3): 180–186. DOI: 10.15171/jnp.2017.31

Поступила: 10.05.21

Received on: 2021.05.10

*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.*

## Качество жизни детей с латентной туберкулезной инфекцией

Д.Н. Аджаблаева, С.А. Ходжаева

Самаркандский Государственный медицинский институт, Самарканд, Узбекистан

## Quality of life in children with latent tuberculosis infection

D.N. Adzhablaeva, S.A. Khodzhaeva

Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Uzbekistan

Число детей, впервые инфицированных микобактериями туберкулеза, продолжает увеличиваться. Чаще всего первичному инфицированию подвержены дети из очагов туберкулезной инфекции. В последние годы число детей с диагностированной латентной туберкулезной инфекцией приобрело тенденцию к увеличению. Немаловажен тот факт, что среди таких детей выявление активного туберкулеза также продолжает расти.

**Цель исследования.** Установить роль факторов риска и выявить отклонения в состоянии качества жизни у детей с латентной туберкулезной инфекцией, проживающих в очагах туберкулезной инфекции.

**Характеристика детей и методы исследования.** Обследованы 110 детей в возрасте 0–14 лет. Проводили анализ факторов риска заражения микобактериями туберкулеза. Эффективность вакцинации БЦЖ оценивали по наличию и размеру рубца. Качество жизни определяли при помощи опросника PedsQL версия 4.0 для детей 0–14 лет.

**Результаты и обсуждение.** У детей наиболее часто в семье туберкулезом болели матери. Детей, у которых мать являлась бактериовыделителем, было намного больше, чем детей, у которых мать не выделяла микобактерии туберкулеза. Преобладающим источником инфекции детей служили больные с инфильтративной формой туберкулеза легких. Дети, у которых выявлен активный туберкулез, с латентной туберкулезной инфекцией в анамнезе находились в тесном контакте с членом семьи, который ранее пребывал в пенитенциарной зоне, а также имел неудовлетворительные материально-бытовые условия.

**Заключение.** Наличие у ребенка активной формы туберкулеза в организме создает предпосылки для всестороннего ухудшения всех параметров качества жизни, тогда как латентная туберкулезная инфекция оказывает неблагоприятное воздействие лишь на отдельные аспекты качества жизни. Чаще всего страдает психосоциальное функционирование.

**Ключевые слова:** дети, латентная туберкулезная инфекция, очаг туберкулезной инфекции, качество жизни, бактериовыделение.

**Для цитирования:** Аджаблаева Д.Н., Ходжаева С.А. Качество жизни детей с латентной туберкулезной инфекцией. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 83–87. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-83-87

The number of children newly infected with *Mycobacterium tuberculosis* continues to increase. Children from foci of tuberculosis infection are most often susceptible to primary infection. In recent years, the number of children diagnosed with latent tuberculosis infection has tended to increase. It is also important that the detection of active tuberculosis also continues to grow among such children.

**Objective.** To establish the role of risk factors and identify deviations in the quality of life in children with latent tuberculosis infection living in the foci of tuberculosis infection.

**Characteristics of children and research methods.** The researchers examined 110 children aged 0-14 years. They analyzed the risk factors for infection with *Mycobacterium tuberculosis*. The effectiveness of BCG vaccination was assessed by the presence and size of the scar. The quality of life was determined using the PedsQL questionnaire version 4.0 for children of 0-14 years old.

**Results and discussion.** There were much more children whose mothers suffered from tuberculosis in the family. There were much more children whose mothers released bacteria as compared to the children whose mothers did not excrete *mycobacterium tuberculosis*. The patients with an infiltrative form of pulmonary tuberculosis were the predominant source of infection in children. The children with diagnosed active tuberculosis with a history of latent tuberculosis infection were in close contact with a family member who had previously been in the penitentiary zone, and also had unsatisfactory living conditions.

**Conclusion.** The presence of an active form of tuberculosis in a child creates the preconditions for a comprehensive deterioration of all parameters of the life quality, while latent tuberculosis infection has an adverse effect only on certain aspects of the life quality. Psychosocial functioning is most commonly affected.

**Key words:** children, latent tuberculosis infection, focus of tuberculous infection, quality of life, bacterial excretion.

**For citation:** Adzhablaeva D.N., Khodzhaeva S.A. Quality of life in children with latent tuberculosis infection. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(6): 83–87 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-83-87

**В** глобальных масштабах успешность реализации государственных программ по борьбе

© Аджаблаева Д.Н., Ходжаева С.А., 2021

Адрес для корреспонденции: Аджаблаева Динара Намазовна – асс. кафедры физиотри Самаркандского Государственного медицинского института, ORCID: 0000-0002-0613-5526  
e-mail: dinarasammi@mail.ru

Ходжаева Светлана Атахановна – зав. кафедрой физиотри Самаркандского Государственного медицинского института, ORCID: 0000-0002-4181-866  
140100 Республика Узбекистан, Самарканд, ул. А. Темура, 18

с туберкулезом выражается в снижении заболеваемости примерно на 2% в год [1]. Тем не менее среди всей инфекционной патологии человека смертность от туберкулеза занимает лидирующие позиции [2]. Особую актуальность приобрел туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [3]. В настоящее время данные статистики убедительно показывают, что в некоторых странах мира число детей, впервые инфицированных микобактериями туберкулеза, продолжает увеличиваться [4].

Чаще всего первичному инфицированию подвержены дети из очагов туберкулезной инфекции; заболеваемость в этой группе на 52% превышает общую заболеваемость среди детского населения [5].

Чем обширнее и инвазивнее методы обследования детей для выявления туберкулеза, тем более выражено снижение качества жизни таких детей [6]. Диагноз латентной туберкулезной инфекции выставляется в случае, если у ребенка нет клинической симптоматики и рентгенологических признаков активного специфического процесса, однако возникает реакция положительная на введение туберкулина в виде папулы диаметром более 5 мм.

В последние годы число детей с диагностированной латентной туберкулезной инфекцией приобрело тенденцию к увеличению. Туберкулез оказывает выраженное влияние на физическое и психическое функционирование пациентов и ухудшает качество жизни детей и подростков. Оценка качества жизни больных туберкулезом имеет большое значение в разработке комплекса мероприятий, направленных на снижение риска неблагоприятных исходов заболевания [7]. Немаловажен тот факт, что среди таких детей частота выявления активного туберкулеза также продолжает увеличиваться, и это свидетельствует о том, что профилактическая работа с инфицированными микобактериями туберкулеза детьми не проводится достаточном объеме [8].

**Цель исследования:** установить роль факторов риска и выявить отклонения в состоянии качества жизни у детей с латентной туберкулезной инфекцией, проживающих в очагах туберкулезной инфекции.

#### Характеристика детей и методы исследования

Подвергнуты анализу данные 110 детей в возрасте 0–14 лет, находившихся в условиях Самаркандского областного противотуберкулезного санатория для детей и подростков, дошкольного образовательного учреждения №84 и средней образовательной школы №35 г. Самарканда в 2019–2020 гг. Для включения ребенка в исследование обязательным условием было наличие вакцинации БЦЖ при рождении, организованность ребенка в детском образовательном учреждении. В исследование не включали детей, родители которых не были согласны участвовать в исследовании, дети с задержкой психомоторного развития, имеющие хронические заболевания с симптомами интоксикации, а также перенесшие острое заболевание менее 1 мес назад.

Обследованные дети и подростки были разделены на 2 группы: 1-ю группу ( $n=50$ ) составили больные с активными формами туберкулеза, 2-ю группу ( $n=60$ ) — пациенты, у которых диагностирована латентная туберкулезная инфекция. По возрасту в 1-й группе обследуемых преобладали дети школьного возраста (56,0%), дошкольники составили

44,0%. Во 2-й группе также преобладали дети школьного возраста (68,3%), дошкольников было 31,7%.

Применяли изучение анамнестических данных, анкетирование, оценку качества жизни, антропометрию, данные объективного обследования, результаты лабораторных исследований. Кроме того, о каждом ребенке получена информация из истории болезни и истории развития ребенка. Проводили анализ факторов риска заражения микобактериями туберкулеза: медико-биологические, социальные, генетические. Эффективность вакцинации БЦЖ оценивали по наличию рубца: размер менее 4 мм свидетельствовал о некачественной вакцинации. Параметры и аспекты качества жизни оценены посредством инструмента PedsQL 4.0 (русская версия) для детей 0–15 лет. Во всех подгруппах проводили анализ исходного уровня качества жизни. При оценке качества жизни все 23 критерия были объединены в 6 шкал: физическое функционирование; эмоциональное функционирование; социальное функционирование; жизнь в школе/саду; психосоциальное функционирование; суммарная шкала. Опросник разделен на блоки по возрастам: 5–7, 8–12 и 13–18 лет. Общее число баллов рассчитывается по 100-балльной шкале после процедуры шкалирования: чем выше итоговая оценка, тем лучше качество жизни ребенка. Ответы детей в дальнейшем выражались в баллах.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Excel 2007. Количественные признаки представлены в виде средней арифметической  $\pm$  стандартная ошибка.

#### Результаты и обсуждение

У детей из очагов туберкулезной инфекции с латентной туберкулезной инфекцией обнаружены клинически значимые дефекты качества жизни и состояния здоровья. У детей обеих групп чаще всего в семье туберкулезом болела мать, причем частота контакта с матерью-бактериовыделителем была немного выше, чем с матерью, не выделявшей микобактерии туберкулеза (табл. 1).

Всего выявлены 44 ребенка, которые находились в контакте с источником инфекции, выделяющим микобактерии туберкулеза. Среди этих детей преобладали ( $n=20$ ) контактировавшие с больными, у которых диагностирована инфильтративная форма туберкулеза легких, у 15 (75,0%) из контактировавших зарегистрирован активный туберкулезный процесс. Опасность представляли больные диссеминированным туберкулезом, у 9 (60,0%) из 15 детей, имевших контакт с указанной клинической формой, диагностировано заболевание. При наличии у родителей фиброзно-кавернозного туберкулеза с бактериовыделением активным туберкулезом заболевают 87,5% контактирующих детей (табл. 2).

Риск развития туберкулеза у детей, в том числе вызванного устойчивыми штаммами микобактерии

туберкулеза, увеличивался, если дети находились в тесном контакте с членом семьи, который ранее пребывал в пенитенциарной зоне, а также имел неудовлетворительные материально-бытовые условия (земляной пол, отсутствие централизованной подачи воды, газа). Выявление случаев активного туберкулезного процесса у таких детей регистрировалось в 4 раза чаще. Если родители имели вредные привычки (злоупотребление алкоголем, курение, наркомания), риск заболевания ребенка активным туберкулезом увеличивался в 1,3 раза (табл. 3).

В очагах туберкулезной инфекции, где родители-источники не имели постоянной работы, наблюдалось частое уклонение их от лечения и нарушение режима лечения. В большинстве случаев в очагах семейного туберкулеза, отягощенных отрицательными социальными факторами, объем профилактических мероприятий проводился в недостаточном объеме: родители часто не изолировались от домочадцев, осмотры контактных детей проводились нерегулярно, лечение в условиях противотуберкулезного санатория в большинстве случаев было пропущено.

Комплекс мер по предупреждению развития активного специфического процесса проанализирован у большинства респондентов обеих групп. Обнаружено, что 55,0% больных детей проживали в невыявленных очагах семейного туберкулеза, в связи с чем заболевание было диагностировано в момент выявления основного источника инфекции, чаще всего больного туберкулезом родителя. Среди противотуберкулезных мер выявлены такие дефекты профилактики, как сокрытие явного бактериовыделителя с целью сокрытия огласки среди родственников и соседей (22,1%), отказ от пла-

новых осмотров (52,8%), несоблюдение элементарных санитарно-гигиенических норм (32,7%).

Анализ параметров качества жизни у детей с латентной туберкулезной инфекцией выявил достоверно более низкие показатели, чем у детей из контрольной группы. Показатели качества жизни в группах пациентов представлены в табл. 4.

Показатели физического функционирования пациентов с латентной туберкулезной инфекцией оказались высокими –  $85,1 \pm 2,9$  балла, так как заметного влияния латентной туберкулезной инфекции на моторную активность детей выявлено не было; изредка отмечалось временное недомогание, которое респонденты связывали с самовольным увеличением физической нагрузки. У пациентов, получающих лечение в противотуберкулезном диспансере, показатели физического функционирования были ниже более чем в 2 раза –  $41,0 \pm 1,7$  балла. Данная группа детей была вынуждена соблюдать постельный режим, что привело к частичному ограничению моторной активности в период пребывания в стационаре.

Эмоциональное состояние детей с латентной туберкулезной инфекцией и активным специфическим процессом оценено в  $67,8 \pm 2,7$  и  $48,1 \pm 2,4$  балла, что свидетельствует о негативном влиянии специфического процесса на нервную систему. Дети из группы латентной туберкулезной инфекции были более раздражены, капризны, плаксивы, у них часто отмечал тревожность по поводу общения с товарищами. Пациенты с явным туберкулезным процессом в организме были эмоционально подавлены и связывали такое состояние с опасениями по поводу контагиозности и неизлечимости своего заболевания.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от источника инфекции

Table 1. Distribution of patients according to the source of infection

Источник инфекции	Дети с активной формой туберкулеза (n=50)		Дети с латентно протекающим туберкулезом (n=60)	
	абс.	%	абс.	%
Тесный контакт (семейный) с бактериовыделителем				
Мать ребенка	14	56,0	7	36,8
Отец ребенка	8	32,0	5	26,3
Один из родственников, проживающий в очаге	2	8,0	6	31,6
Два родственника и более, проживающих в очаге	1	4,0	1	5,3
Контакт с больным активным туберкулезом без бактериовыделения				
Мать ребенка	8	44,4	6	33,3
Отец ребенка	5	27,8	7	38,9
Один из родственников, проживающий в очаге	4	22,2	3	16,7
Два и более родственника, проживающих в очаге	1	5,6	2	11,1
Периодический контакт с бактериовыделителем				
С больными родственниками	5	71,4	17	73,9
С больными соседями	2	28,6	6	26,1

Нарушения функции социализации пациентов с латентной туберкулезной инфекцией повлияли на показатели и составили в этой группе детей  $51,7 \pm 3,3$  балла. Большинство респондентов этой группы получали курс превентивной терапии в противотуберкулезном санатории, в связи с чем жаловались на ограничение общения со сверстниками. У больных с активным туберкулезом выявлены низкие показатели социального функционирования  $-41,1 \pm 2,8$  балла. Судя по ответам респондентов данной группы, страх за свое будущее является результатом осознания контагиозности и неизлечимости заболевания.

Пациенты, у которых туберкулез протекает латентно, оценки по шкале школьного функционирования были высокими —  $87,1 \pm 2,2$  балла, однако у детей этой группы все же имелись такие проблемы,

как невнимательность при выполнении школьных заданий у доски, дома или в условиях санатория. Респонденты, у которых диагностирован активный туберкулез, по данной шкале функционирования получили оценки в 2 раза ниже, чем в 1-й группе, —  $43,1 \pm 2,7$  балла, что отражает проблемы детей с усвоением школьной программы в связи с наличием хронической патологии.

Психосоциальное функционирование в группе детей с латентной туберкулезной инфекцией представляет собой суммарную шкалу эмоционального и социального функционирования. У детей с латентной туберкулезной инфекцией оценки по этой шкале составили  $58,9 \pm 1,9$  балла, что наглядно отражает негативное влияние латентно протекающего специфического процесса на состояние здоровья ребенка.

Таблица 2. Взаимосвязь формы специфического процесса у источника инфекции и контактировавших с ним детей  
Table 2. Relationship of the form of specific process in the source of infection and children in contact with it

Форма специфического процесса у источника инфекции	Число детей, находившихся в контакте	Сведения о состоянии здоровья контактирующих детей	
		заболели активным ТБ	имели ЛТИ
Инфильтративная, МБТ+	20	15 (75,0%)	5 (25,0%)
Диссеминированная, МБТ+	15	9 (60,0%)	6 (40,0%)
Казеозная пневмония, МБТ+	1	1 (100,0%)	0
Фиброзно-кавернозная, МБТ+	8	7 (87,5%)	1 (12,5%)

Примечание. МБТ – микобактерия туберкулеза; ТБ – туберкулез; ЛТИ – латентная туберкулезная инфекция.

Таблица 3. Социальные факторы риска развития туберкулеза у детей  
Table 3. Social risk factors of developing tuberculosis in children

Факторы, установленные в семейных очагах туберкулеза	1-я группа (n=50)		2-я группа (n=60)	
	абс.	%	абс.	%
Злоупотребляли алкоголем родители	12	24,0	11	18,0
Родители ранее находились в исправительно-трудовых учреждениях	8	16,0	3	4,0
Безработица одного из родителей	38	76,0	14	24,0
Безработица обоих родителей	28	56,0	2	4,0
Многодетная семья	33	66,0	43	82,0
Неполная семья	22	44,0	32	60,0
Асоциальные семьи	10	20,0	6	10,0
Неудовлетворительные бытовые условия	48	96,0	45	88,0

Таблица 4. Параметры качества жизни у обследуемых (в баллах,  $M \pm \sigma$ )  
Table 4. Parameters of the quality of life in patients (in balls,  $M \pm \sigma$ )

Аспекты качества жизни	Латентная туберкулезная инфекция (n=60)	Больные с активным туберкулезом (n=50)
Физическое функционирование	$85,1 \pm 2,9$	$41,0 \pm 1,7$
Эмоциональное функционирование	$67,8 \pm 2,7$	$48,1 \pm 2,4$
Социальное функционирование	$51,7 \pm 3,3$	$41,1 \pm 2,8$
Школьное функционирование	$87,1 \pm 2,2$	$43,1 \pm 2,7$
Психосоциальное функционирование	$58,9 \pm 1,9$	$40,9 \pm 3,1$
Суммарная шкала	$70,3 \pm 3,0$	$41,4 \pm 2,6$

Для детей с активным туберкулезным процессом в организме оценки психоэмоциональной деятельности были достоверно ниже —  $40,9 \pm 3,1$  балла.

В целом негативное влияние болезни на качество жизни респондентов отражает суммарная шкала: у детей с активным туберкулезным процессом в организме страдают все параметры функционирования; эти дети имеют достоверно низкие показатели ( $p < 0,01$ ). У детей с латентным туберкулезным процессом страдает психосоциальное функционирование при сохраненной физической и умственной активности.

Выявленные изменения в целом привели к снижению показателя качества жизни в 1-й и 2-й группах обследуемых. С учетом латентности течения инфицирования микобактериями туберкулеза показатели качества жизни можно рассматривать как отражающие психологический компонент адаптированности ребенка.

Таким образом, у детей наличие факторов риска развития туберкулеза в комбинации с недостаточными по эффективности вакцинациями при условии проживания в очаге туберкулезной инфекции и контакта с бактериовыделителем приводит к фор-

мированию латентно протекающего процесса в организме с перспективой перехода его в активную форму туберкулезной инфекции.

## Заключение

Вероятность заражения туберкулезом детей возрастает при наличии в семье больной туберкулезом матери или двух и более родственников, а также констатации летального исхода от специфического туберкулезного процесса. Туберкулез с латентным течением приводит к снижению психосоциального компонента качества жизни детей. В очагах семейного туберкулеза дети имеют большую вероятность инфицирования микобактериями туберкулеза с дальнейшим переходом в активные формы туберкулеза различных локализаций. Таким детям необходимы диспансеризация и оздоровление в специализированных санаториях. Врачам первичного звена здравоохранения рекомендовано своевременное взятие детей с латентной туберкулезной инфекцией на диспансерный учет, что внесет огромный вклад в профилактическую работу по туберкулезу в целом и в очагах туберкулезной инфекции в частности.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Нечаева О.В. Туберкулез у детей в России. Туберкулез и болезни легких 2020; 98(11): 12–20. [Nechaeva O.V. Children's tuberculosis in Russia. Tuberkulez i bolezni legkikh 2020; 98(11): 12–20. (in Russ.)] DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-11-12-20
2. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Кавтарашвили С.М. Очаг туберкулезной инфекции и его значение в развитии туберкулеза у детей. Туберкулез и болезни легких 2015; 1: 19–24. [Aksyonova V.A., Klevno N.I., Kavtarashvili S.M. Focuses of tuberculous infection and its importance in development of tuberculosis in children. Tuberkulez i bolezni legkikh 2015; 1: 19–24. (in Russ.)]
3. Ходжаева С.А. Ситуация по туберкулезу у детей Самаркандской области. Проблемы медицины и биологии 2017; 93: (3): 129–132. [Khodzhaeva S.A. Situation on tuberculosis in children of Samarkand region. Problemy meditsiny i biologii 2017; 93: (3): 129–132. (in Russ.)]
4. Саидова М.А. Особенности психосоматических изменений у детей и подростков с легочным туберкулезом. Polish Scie J 2019; 18(9): 18–23. [Saidova M.A. Particularities of psychosomatic change in children and adolescents with pulmonary tuberculosis. Polish Scie J 2019; 18(9): 18–23. (in Russ.)]
5. Ходжаева С.А., Аджаблаева Д.Н. Оценка опасности очагов туберкулезной инфекции для проживающих в них детей и подростков. Журнал кардиореспираторных исследований 2020; 2(1): 77–80. [Khodzhaeva S.A., Adzhablaeva D.N. Assessment of dangers focuses of tuberculous infection for living in them children and adolescents. Zhurnal kardiorespiratornykh issledovaniy 2020; 2(1): 77–80. (in Russ.)]
6. Аджаблаева Д.Н. Показатель качества жизни во фтизиопедиатрии. Туберкулез и болезни легких 2018; 96(2): 32–35. [Adzhablaeva D.N. Life quality assessment in phthisiopediatics. Tuberkulez i bolezni legkikh 2018; 96(2): 32–35. (in Russ.)] DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-32-35
7. Аджаблаева Д.Н. Изучение параметров качества жизни детей и подростков с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. Туберкулез и болезни легких 2020; 98(9): 14–17. [Adzhablaeva D.N. The study of the life quality parameters in children and adolescents with HIV associated tuberculosis. Tuberkulez i bolezni legkikh 2020; 98(9): 14–17. (in Russ.)] DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-9-14-17
8. Маматова Н.Т. Отрицательные социальные факторы и их влияние на возникновение туберкулеза у детей. Молодежный инновационный вестник 2018; 7: 67–68. [Mamatova N.T. Negative social factors and their influence upon tuberculosis in children. Molodezhnyi innovatsionnyi vestnik 2018; 7: 67–68 (in Russ.)]

Поступила: 14.06.21

Received on: 2021.06.14

### Конфликт интересов:

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

### Conflict of interest:

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

## Новые данные о влиянии ботулинического токсина А на гладкие мышцы толстой кишки в эксперименте

Е.С. Пименова<sup>1,2</sup>, Г.А. Королев<sup>1</sup>, А.А. Загребина<sup>1</sup>, О.Е. Романова<sup>1</sup>, Д.А. Морозов<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## New data on the effect of A-type botulinum toxin on the colon smooth muscles in the experiment

E.S. Pimenova<sup>1,2</sup>, G.A. Korolev<sup>1</sup>, A.A. Zagrebina<sup>1</sup>, O.E. Romanova<sup>1</sup>, D.A. Morozov<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Speransky Children's Municipal Clinical Hospital No.9, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Ботулинический токсин типа А блокирует пресинаптическую выработку ацетилхолина, тем самым нарушая нервно-мышечную передачу, и приводит к вялому парезу мышц. Инъекционное введение токсина во внутренний анальный сфинктер — новый, минимально инвазивный, эффективный метод лечения детей с гипертонусом/ахалазией сфинктера, диссинергией мышц таза, задержкой стула, вторичным недержанием кала от переполнения прямой кишки. Действие ботулотоксина А на гладкие мышцы полых органов не изучено.

Цель исследования. Анализ влияния ботулотоксина А на тонус гладких мышц толстой кишки в эксперименте.

Материал и методы. Работа проведена на 15 лабораторных крысах Sprague Dawley. Влияние ботулотоксина А на тонус гладкой мускулатуры толстой кишки оценивали с помощью измерения напряжения стенки кишки и внутрипросветного давления.

Результаты. На 10-е сутки после введения ботулотоксина А в сегмент нисходящей ободочной кишки выявлено снижение давления в прямой кишке. Показатели напряжения стенки кишки до введения ботулинического токсина типа А, а также через 10 и 20 мин не различались. Показатели напряжения в зоне введения ботулотоксина типа А снизились на 81% на 10-е сутки после инъекции. Отмечено косвенное снижение тонуса гладких мышц в сегментах толстой кишки выше и ниже инъекции на 49 и 80% соответственно.

Заключение. Снижение ректального давления на 10-е сутки после введения ботулотоксина А находится в прямой зависимости от снижения бионапряжения вышележащих отделов. Необходимы дальнейшие фундаментальные исследования для оценки влияния токсина на «нетаргетные» гладкие мышцы.

**Ключевые слова:** дети, ботулинический токсин, запор, эксперимент, диссинергическая дефекация.

**Для цитирования:** Пименова Е.С., Королев Г.А., Загребина А.А., Романова О.Е., Морозов Д.А. Новые данные о влиянии ботулинического токсина А на гладкие мышцы толстой кишки в эксперименте. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 88–93. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-88-93

A-type botulinum toxin blocks presynaptic production of acetylcholine, thereby disrupting neuromuscular transmission, and leading to flaccid muscle paresis. Injection of toxin into the internal anal sphincter is a new, minimally invasive, effective method of treating children with hypertonicity / achalasia of the sphincter, pelvic muscle dyssynergia, stool retention, secondary fecal incontinence from rectal overflow. The effect of A-type botulinum toxin on smooth muscles of hollow organs has not been yet studied.

Objective. To analyze the effect of A-type botulinum toxin on the tone of the smooth muscles of the colon in the experiment.

Material and methods. The scientists examined 15 laboratory Sprague Dawley rats. The effect of A-type botulinum toxin on the tone of the smooth muscles of the large intestine was assessed by measuring the stress of the intestinal wall and intraluminal pressure.

Results. The scientists revealed a decrease in pressure in the rectum on the 10th day after the injection of A-type botulinum toxin into the segment of the descending colon. The indices of the intestinal wall tension did not differ before the administration of A-type botulinum toxin, as well as in 10 and 20 minutes. The tension in the administration area of A-type botulinum toxin decreased by 81% on the 10th day after injection. There was an indirect decrease in smooth muscle tone in the segments of the colon above and below the injection by 49 and 80%, respectively.

Conclusion. The decrease in rectal pressure on the 10th day after the administration of A-type botulinum toxin directly depends upon the decrease in the biovoltage of the overlying sections. Further basic research is needed to assess the effect of the toxin on non-targeted smooth muscle.

**Key words:** children, A-type botulinum toxin, constipation, experiment, dyssynergic defecation.

**For citation:** Pimenova E.S., Korolev G.A., Zagrebina A.A., Romanova O.E., Morozov D.A. New data on the effect of A-type botulinum toxin on the colon smooth muscles in the experiment. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(6): 88–93 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-88-93

**Б**отулинический токсин А — это нейротоксин белковой природы, вырабатываемый бактериями *Clostridium botulinum*. Токсин блокирует пресинаптическую выработку ацетилхолина, тем самым

нарушая проведение нервно-мышечной иннервации, и приводит к вялому парезу мышц [1]. Это свойство ботулинического токсина А используется в терапевтических целях при выраженном мышечном спазме.

У детей ботулинический токсин А впервые был разрешен к применению в 1989 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA, США) для лечения страбизма и блефароспазма. За два десятилетия его начали использовать в детской практике не только при спастическом поражении поперечнополосатой мускулатуры, но и при дистонии гладких мышц, например при гастропарезе с гипертонусом пилоруса, болезни Гиршпрунга и ахалазии внутреннего анального сфинктера, хронических анальных трещинах, детрузорно-сфинктерной диссинергии и недержании мочи [2]. Ботулинический токсин А показал эффективность при синдроме короткой кишки, синдроме интраабдоминальной гипертензии в экспериментах [3–5].

В настоящее время ботулинический токсин А получает широкое применение в гастроэнтерологии и колопроктологии, в том числе детской. В течение последних 15 лет в литературе появились описания инъекционного введения ботулинического токсина А как нового и эффективного метода лечения повышенного тонуса анальных сфинктеров, запора и недержания кала, связанных с обструктивной дефекацией. Расслабление анальных сфинктеров после введения ботулинического токсина А приводит к безболезненному легкому опорожнению кишечника у пациентов в отсутствие нормальной релаксации мышц таза при дефекации [6–8]. Инъекционное введение ботулотоксина А во внутренний анальный сфинктер (гладкую мускулатуру дистальных отделов толстой кишки) – новый, миниинвазивный, эффективный метод лечения детей с задержкой стула, вторичным недержанием кала от переполнения прямой кишки. Одна из последних работ по результатам инъекционного

лечения ботулиническим токсином А большого числа детей с хроническим запором опубликована в 2017 г. коллегами из США. Авторы представили результат лечения 141 ребенка с запором. У 98 (70%) лечение было эффективным, у 60% детей удалось добиться увеличения частоты дефекации, у 44% – купировать боль при дефекации. Было отмечено, что лечение было эффективным не только у пациентов с зарегистрированным повышенным анальным давлением, но и у детей с нормальными показателями аноректальной манометрии [9]. Указывается, что при использовании терапевтических доз побочные эффекты от ботулинического токсина А редки (в зависимости от места введения – дисфагия, изжога, преходящая инконтиненция и пр.) [10].

Необходимо отметить, что окончательного понимания механизмов действия ботулинического токсина А, особенно эффектов, оказываемых на соседние ткани, так называемые нетаргетные мышцы, в настоящее время нет. Общепризнано такое свойство ботулинического токсина А, как диффузия. Проникновение препарата трансфасциально, в близлежащие мышцы, приводит к снижению силы их сокращения [11, 12]. Все исследования эффекта диффузии токсина посвящены сократительной способности поперечнополосатой мускулатуры, в то время как действие ботулинического токсина А на гладкие мышцы полых органов не изучалось.

**Цель исследования:** анализ влияния ботулинического токсина А на тонус гладких мышц толстой кишки в эксперименте.

## Материал и методы

Экспериментальная работа выполнена на базе центрального вивария первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Одобрена локальным комитетом по этике, выполнена на основании «Евроконвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» и законодательства РФ. Животных содержали в условиях свободного доступа к воде и пище по нормативам ГОСТ. Дохирургическое планирование составлено с учетом требований Американской ассоциации по аккредитации ухода за лабораторными животными (American Association for Accreditation of Laboratory Animal Care).

Эксперимент выполнен на 15 беспородных самцах крыс Sprague Dawley. Средний возраст животных составил 26,3 нед (*Me* 27,5; *Mo* 27,5; *Min* 23; *Max* 27,5), средняя масса – 413,4 г (*Me* 400; *Min* 353; *Max* 474). Животные были разделены на 2 группы – экспериментальная группа ( $n=10$ ), группа сравнения ( $n=5$ ).

Для косвенной оценки тонуса мышц толстой кишки использовали внутривисцеральную манометрию и измерение бионапряжения стенки кишки вольтметром с двумя игольчатыми электродами. Для манометрии использовали газовый манометр СЕМ ДТ-8890 (давление измеряли в миллиметрах ртутного столба

© Коллектив авторов, 2021

**Адрес для корреспонденции:** Пименова Евгения Сергеевна – доц. кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; врач-детский хирург Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0001-7206-5987

Королев Григорий Алексеевич – студент Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-5730-3684

e-mail: KorolevGA@protonmail.com

Загребина Александра Алексеевна – студентка Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-9347-5042

Романова Ольга Евгеньевна – студентка Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-2898-1528

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

Морозов Дмитрий Анатольевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, дир. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтишева, врач-детский хирург Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0002-1940-1395

109074 Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

в течение 1 мин). Для измерения бионапряжения применяли аналоговый двухканальный вольтметр переменного тока МСР MV-2172 (бионапряжение измеряли в милливольтгах в течение 10 с). Манипуляции проводили под общим обезболиванием: тилетамин гидрохлорид + золазепам гидрохлорид 15 мг/кг внутримышечно. Периоперационная антибиотикопрофилактика – нифуроксазид 0,05 мл внутримышечно, обезболивание после операции – метамизол натрия 0,1 мл подкожно. После введения в наркоз всем крысам измеряли давление в просвете прямой кишки, затем выполняли срединную лапаротомию, ревизию органов брюшной полости. По вскрытии брюшной полости под визуальным контролем измеряли давление в просвете нисходящей ободочной кишки, а также бионапряжение в трех участках ободочной кишки: на границе средней и верхней трети нисходящей ободочной кишки (участок В), на 2 см ниже (участок А) и в участке поперечной ободочной кишки (участок С).

В экспериментальной группе после измерения исходного бионапряжения интрамурально вводили ботулотоксин А в стенку нисходящей ободочной кишки (участок В) из расчета 6 ед/кг (разведение препарата в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия; 1 ед в 0,1 мл). Непосредственно после введения ботулинического токсина А повторно выполняли измерение бионапряжения в трех участках (А, В, С) и измерение давления в нисходящей ободочной кишке. Аналогичные измерения проводили через 10 и 20 мин после введения (рис. 1). Затем послойно ушивали переднюю брюшную стенку и измеряли давление в прямой кишке. Крысам из группы сравнения ботулинический токсин А не вводили. Повторную лапаротомию и соот-

ветствующие измерения давления и бионапряжения проводили через 10 дней, после чего выводили животных из эксперимента.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics. Учитывая небольшую выборку, применяли непараметрические методы статистики.

## Результаты и обсуждение

**Манометрия прямой кишки.** Среднее давление в прямой кишке крыс экспериментальной группы до лапаротомии составило 0,9 мм рт.ст. (*Me* 0,895; *Min* 0,59; *Max* 1,309), после операции – 1,16 мм рт.ст. (*Me* 1,095; *Min* 0,43; *Max* 2,07). Различия статистически незначимы (критерий Манна–Уитни  $U=45$ ,  $p>0,05$ ). На 10-е сутки отметили значительное снижение ректального давления в экспериментальной группе (до отрицательных значений, учитывая использование газового манометра) –0,24 мм рт.ст. (*Me* –0,28; *Min* –3,71; *Max* 2,01). Различия статистически значимы (критерий Манна–Уитни  $U=20$ ,  $p<0,05$ ).

В группе сравнения среднее давление в прямой кишке до операции составило 1,12 мм рт.ст. (*Me* 1,014; *Min* 0,719; *Max* 1,31), после операции – 1,54 мм рт.ст. (*Me* 1,64; *Min* 0,16; *Max* 2,61). Различия статистически незначимы (критерий Манна–Уитни  $U=10$ ,  $p>0,05$ ). На 10-е сутки среднее ректальное давление существенно не изменилось и составило 2,086 мм рт.ст. (*Me* 2,06; *Min* 0,27; *Max* 4,05). Различия статистически незначимы (критерий Манна–Уитни  $U=6$ ,  $p>0,05$ ; рис. 2).

**Манометрия нисходящей ободочной кишки.** Среднее давление в нисходящей ободочной кишке у крыс экспериментальной группы после лапаро-

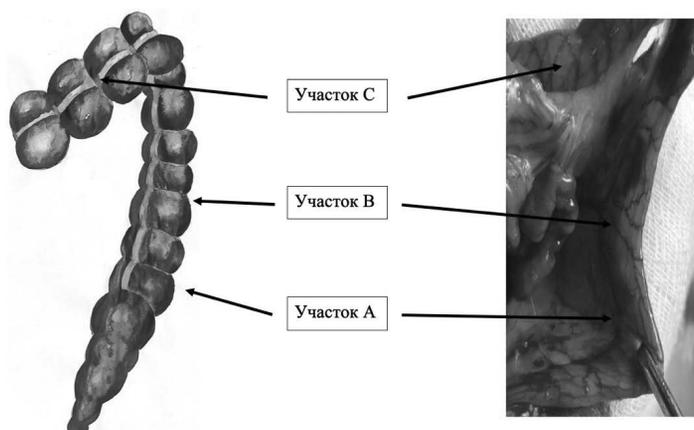


Рис. 1. Точки измерения бионапряжения и введения ботулинического токсина А (схема, выполненная авторами, и интраоперационная фотография).

Участок А – дистальный сегмент нисходящей ободочной кишки (на 2 см ниже введения токсина), участок В – место введения токсина, участок С – середина поперечно-ободочной кишки. Составлено авторами.

Fig. 1. The points for measuring biovoltage and injection of botulinum toxin A (the scheme made by the authors and an intraoperative photograph).

Section A – the distal segment of the descending colon (2 cm below the injection of the toxin), section B – the injection site of the toxin, section C – the middle of the transverse colon intestines. Compiled by the authors.

томии (до введения токсина) составило 2,2 мм рт.ст. (*Me* 2,145; *Min* 0,36; *Max* 5,28). Давление в том же сегменте сразу после введения ботулинического токсина А – 2,71 мм рт.ст. (*Me* 2,29; *Min* 0,85; *Max* 6,29), через 10 мин после введения токсина – 2,08 мм рт.ст. (*Me* 2,08; *Min* 0,62; *Max* 4,17), через 20 мин – 2,118 мм рт.ст. (*Me* 2,19; *Min* 0,69; *Max* 2,84), а через 10 сут – 2,24 мм рт.ст. (*Me* 1,77; *Min* –2,7; *Max* 9,2). При сравнительном анализе не обнаружено статистически значимых различий по разнице давления в нисходящей ободочной кишке. Отсутствие различий можно объяснить наполнением сегмента кишечника каловыми массами, что могло привести к повышению давления в паретичном участке.

Медиана давления в нисходящей ободочной кишке у крыс группы сравнения на всех этапах исследования варьировала от 1,25 до 4,05 мм рт.ст. В ходе сравнительного анализа результатов манометрии нисходящей ободочной кишки не установлено статистически значимых различий.

**Бионапряжение.** Среднее бионапряжение у крыс экспериментальной группы в участке А после лапаротомии (до введения токсина) составило 84,16 мВ (*Me* 87; *Min* 20,75; *Max* 175), непосредственно после введения ботулинического токсина А – 96,38 мВ (*Me* 90; *Min* 41,3; *Max* 150). Статистически значимых различий между бионапряжением после лапаротомии и сразу после введения токсина не выявлено (критерий Манна–Уитни  $U=41,5$ ,  $p>0,05$ ). Бионапряжение в участке А через 10 мин после введения ботулинического токсина А составило 109,47 мВ (*Me* – 91,5; *Min* – 63; *Max* – 210), через 20 мин – 105,36 мВ (*Me* 112,5; *Min* 23,125; *Max* 160). Различия

статистически незначимы (критерий Манна–Уитни  $U=38$  и  $35,5$  соответственно,  $p>0,05$ ).

Среднее бионапряжение у крыс экспериментальной группы в участке В до введения токсина составило 146,3 мВ (*Me* 157,5; *Min* 70; *Max* 236,25), сразу после введения ботулинического токсина А – 148,25 мВ (*Me* 180; *Min* 30; *Max* 240), через 10 мин после введения токсина – 121,18 мВ (*Me* 115; *Min* 62,5; *Max* 210), через 20 мин – 141,45 мВ (*Me* 122,5; *Min* 55,125; *Max* 270). Статистически значимых различий не выявили (критерий Манна–Уитни  $U=44$ , 40 и  $35,5$  соответственно,  $p>0,05$ ).

Среднее бионапряжение у крыс экспериментальной группы в участке С до введения составило 170,5 мВ (*Me* 157,5; *Min* 80; *Max* 270), непосредственно после введения ботулинического токсина А – 166,5 мВ (*Me* 160; *Min* 27,5; *Max* 300), через 10 мин после введения ботулинического А – 154,06 мВ (*Me* 152,17; *Min* 111,25; *Max* 210), через 20 мин – 146,9 мВ (*Me* 135; *Min* 60; *Max* 256,25). Статистически значимых различий в течение операции между бионапряжением до введения ботулинического токсина А и после не выявили (критерий Манна–Уитни  $U=47,5$ ; 41 и  $38,5$  соответственно,  $p>0,05$ ). На 10-е сутки после введения ботулинического токсина А отмечено статистически значимое снижение бионапряжения (тонуса стенки кишки) не только в зоне введения токсина, но и в сегментах кишки ниже и выше инъекции (рис. 3).

Медиана бионапряжения в группе сравнения на всех этапах исследования варьировала от 10,06 до 103,15 мВ (участок А), от 22,4 до 68,8 мВ (участок В), от 28,5 до 65,5 мВ (участок С). При анализе результатов бионапряжения крыс группы сравнения

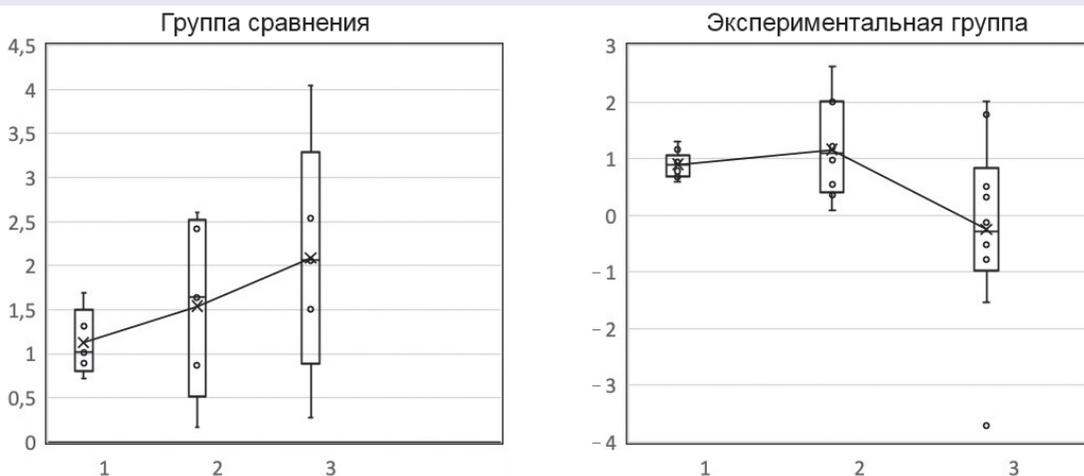


Рис. 2. Внутрипросветное давление в прямой кишке у крыс в экспериментальной группе и группе сравнения (мм рт.ст.) 1 – в прямой кишке до оперативного вмешательства; 2 – в прямой кишке после оперативного вмешательства; 3 – в прямой кишке на 10-е сутки эксперимента. Составлено авторами.

Fig. 2. Indices of intraluminal pressure in the rectum in rats in the experimental group and the comparison group (mm Hg). 1 – pressure in the rectum before surgery; 2 – pressure in the rectum after surgery; 3 – pressure in the rectum on the 10-th day of the experiment. Compiled by the authors.

на всех этапах исследования не выявлено статистически значимых различий.

Таким образом, отмечены косвенные признаки снижения тонуса стенки кишки в зоне введения ботулотоксина А (на 81%), а также в сегмен-

тах кишки ниже и выше инъекции (на 80 и 49% соответственно) (рис. 4). При анализе зависимости бионапряжения от внутрипросветного давления выявлена прямая корреляция между бионапряжением в участке А и давлением в прямой кишке в экс-

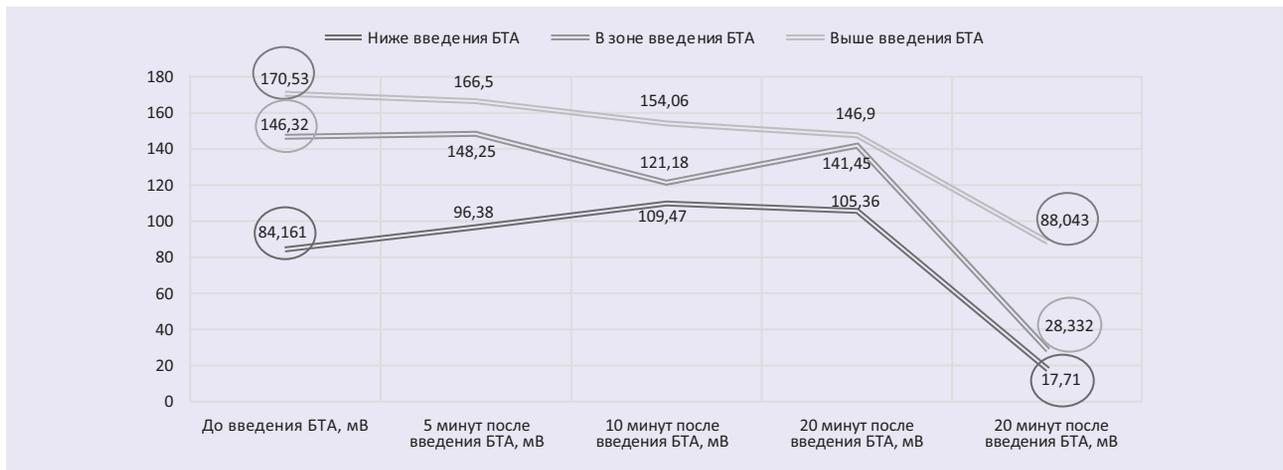


Рис. 3. Среднее бионапряжение (тонуса стенки кишки) в трех сегментах в различные сроки после введения ботулотоксина А. БТА – ботулинический токсин А; красный круг – статистически значимые различия среднего напряжения (тонуса стенки участка А) до введения токсина и через 10 сут (критерий Манна–Уитни  $U=4, p<0,01$ ); зеленый круг – статистически значимые различия среднего напряжения (тонуса стенки участка В) до введения токсина и через 10 сут (критерий Манна–Уитни  $U=0,5, p<0,01$ ); фиолетовый круг – статистически значимые различия среднего напряжения (тонуса стенки участка С) до введения токсина и через 10 сут (критерий Манна–Уитни  $U=13, p<0,01$ ).

Fig. 3. Average bio-voltage (tonus of the intestinal wall) in three segments at different times after the introduction of botulinum toxin A.

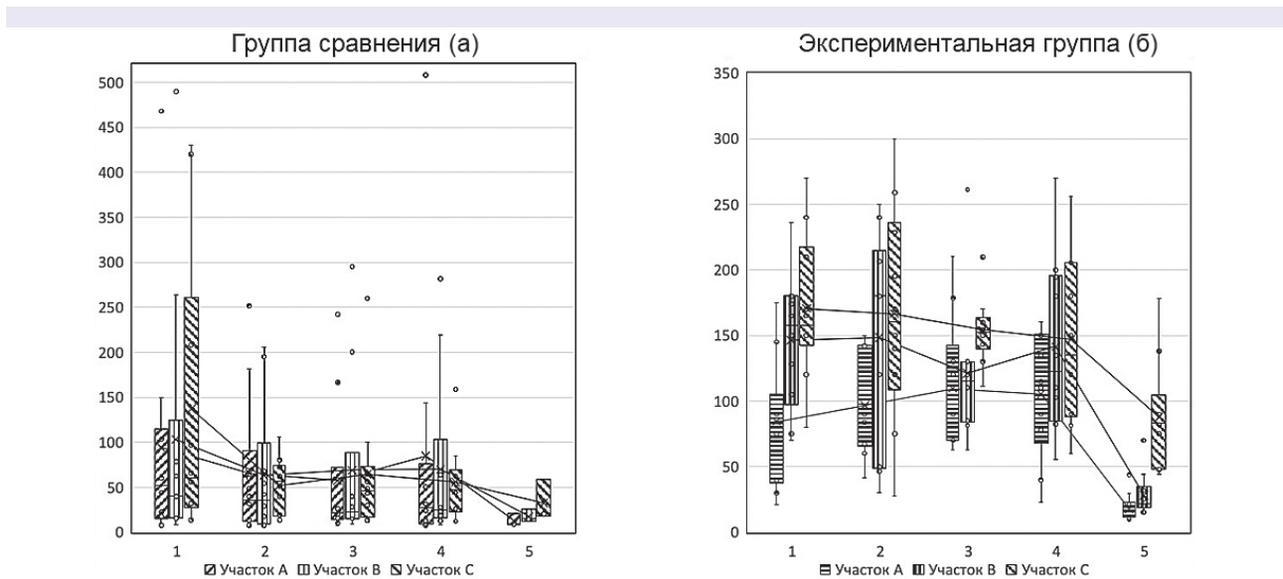


Рис. 4. Бионапряжение в трех участках ободочной кишки у крыс группы сравнения (а) и экспериментальной группы (б), мВ. а: 1 – после лапаротомии; 2 – через 5 мин после лапаротомии, 3 – через 10 мин после лапаротомии; 4 – через 20 мин после лапаротомии; 5 – на 10-е сутки;

б: 1 – после лапаротомии; 2 – после введения ботулотоксина А; 3 – через 10 мин после введения ботулотоксина А; 4 – через 20 мин после введения токсина; 5 – на 10-е сутки. Составлено авторами.

Fig. 4. Bio-voltage indices in three areas of the colon in rats of group comparison group (a) and experimental group (b), mV. а: 1 – after laparotomy; 2 – 5 minutes after laparotomy, 3 – 10 minutes later after laparotomy; 4 – after 20 minutes after laparotomy; 5 – 10 days;

б: 1 – after laparotomy; 2 – after the introduction of botulinum toxin A; 3 – 10 minutes after the injection of botulinum toxin A; 4 – 20 minutes after the injection of the toxin; 5 – 10 days. Compiled by the authors.

периментальной группе (коэффициент корреляции Спирмена 0,464,  $p < 0,01$ ).

**Выводы:**

– на 10-е сутки после введения ботулинического токсина А в сегмент нисходящей ободочной кишки выявлено снижение давления в нижележащей прямой кишке;

– бионапряжение стенки кишки до введения ботулинического токсина А, а также через 10 и 20 мин после введения не различалось;

– отмечено снижение бионапряжения (тонуса стенки кишки) в зоне введения ботулинического токсина А на 81% на 10-е сутки после инъекции;

– отмечено снижение бионапряжения (тонуса стенки кишки) в сегментах выше и ниже инъекции на 49 и 80% соответственно;

– снижение ректального давления на 10-е сутки после введения ботулинического токсина А находится в прямой зависимости от снижения тонуса в дистальных отделах нисходящей ободочной кишки.

**Заключение**

Снижение тонуса гладкой мускулатуры кишечника отмечается как в зоне непосредственного введения ботулотоксина, так и в ниже- и вышележащих отделах кишки. Эффект можно объяснить диффузией препарата по мезентериальной или интрамуральной сосудистой сети. Необходимы дальнейшие фундаментальные исследования для оценки влияния токсина на «нетаргетные» гладкие мышцы, а также для выявления закономерностей диффузии в зависимости от дозы вводимого препарата, точек введения, особенностей мезентериального кровотока.

**ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)**

1. Brodsky M.A., Swope D.M., Grimes D. Diffusion of Botulinum Toxins. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY) 2012; 2: tre-02-85-417-1. DOI: 10.7916/D88W3C1M
2. Arbizu R.A., Rodriguez L. Use of Clostridium botulinum toxin in gastrointestinal motility disorders in children. World J Gastrointest Endosc 2015; 7(5): 433–437. DOI: 10.4253/wjge.v7.i5.433
3. Marques I.C.S., Minto S.B., Marques M.Q., Ribeiro J., Moraes P.C., Sbragia Neto L. et al. Botulinum toxin as a treatment for short bowel syndrome in rats. Acta Cir Bras 2019; 34(7): e201900705. DOI: 10.1590/s0102-865020190070000005
4. Cakmak M., Caglayan F., Somuncu S., Leventoglu A., Ulu-soy S., Akman H. et al. Effect of paralysis of the abdominal wall muscles by botulinum A toxin to intraabdominal pressure: an experimental study. J Pediatr Surg 2006; 41(4): 821–825
5. Николаев С.Н., Меновицкова Л.Б., Коварский С.Л., Лазишвили М.Н., Склярва Т.А. Лечение дисфункций нижних мочевых путей у детей с миелодисплазией с помощью ботулинического токсина типа А. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2014; 93(2): 58–61. [Nikolaev S.N., Menovshchikova L.B., Kovarskij S.L., Lazishvili M.N., Sklyarova T.A. Treatment of lower urinary tract dysfunctions in children with myelodysplasia using botulinum toxin type A. PEDIATRIA – Zhurnal im G.N. Speranskogo 2014; 93(2): 58–61. (in Russ.)]
6. Irani K., Rodriguez L., Doody D.P., Goldstein A.M. Botulinum toxin for the treatment of chronic constipation in children with internal anal sphincter dysfunction. Pediatr Surg Int 2008; 24(7): 779–783. DOI: 10.1007/s00383-008-2171-3
7. Chumpitazi B.P., Fishman S.J., Nurko S. Long-term clinical outcome after botulinum toxin injection in children with non-relaxing internal anal sphincter. Am J Gastroenterol 2009; 104(4): 976–983. DOI: 10.1038/ajg.2008.110
8. Minkes R.K., Langer J.C. A prospective study of botulinum toxin for internal anal sphincter hypertonicity in children with Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg 2000; 35(12): 1733–1736. DOI: 10.1053/jpsu.2000.19234
9. Zar-Kessler C., Kuo B., Belkind-Gerson J. Botulinum toxin injection for childhood constipation is safe and can be effective regardless of anal sphincter dynamics. J Pediatr Surg 2018; 53(4): 693–697. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.12.007
10. Chen S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. Toxins (Basel) 2012; 4(10): 913–939. DOI: 10.3390/toxins4100913
11. Yaraskavitch M., Leonard T., Herzog W. Botox produces functional weakness in non-injected muscles adjacent to the target muscle. J Biomech 2008; 41(4): 897–902. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2007.11.016
12. Fortuna R., Horisberger M., Vaz M.A., Van der Marel R., Herzog W. The effects of electrical stimulation exercise on muscles injected with botulinum toxin type-A (botox). J Biomech 2013; 46(1): 36–42. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2012.09.025

Поступила: 23.07.21

Received on: 2021.07.23

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

## Ключевая роль анамнеза в дифференциальной диагностике геморрагического синдрома у новорожденного ребенка

Е.А. Балакирева, Т.В. Савкина, Д.В. Синецкая

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

## Key role of anamnesis in differential diagnosis of the hemorrhagic syndrome in a newborn child

E.A. Balakireva, T.V. Savkina, D.V. Sinetskaya

Belgorod National Research University Russia, Belgorod, Russia

Статья посвящена трудностям дифференциальной диагностики этиологии множественных экхимозов у новорожденного ребенка вследствие особенностей системы гемостаза и предрасположенности к кровоточивости, проявляющейся в том числе экстравазацией крови в кожу, слизистые оболочки и ключевой роли анамнеза в постановке окончательного диагноза.

**Ключевые слова:** новорожденный, экхимозы, анамнез.

**Для цитирования:** Балакирева Е.А., Савкина Т.В., Синецкая Д.В. Ключевая роль анамнеза в дифференциальной диагностике геморрагического синдрома у новорожденного ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 94–96. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-94-96

The article is devoted to the difficulties of differential diagnosis of the etiology of multiple ecchymosis in a newborn child due to the peculiarities of the hemostasis system and a predisposition to bleeding, manifested by extravasation of blood into the skin, mucous membranes and the key role of anamnesis in the final diagnosis.

**Key words:** newborn, ecchymosis, anamnesis.

**For citation:** Balakireva E.A., Savkina T.V., Sinetskaya D.V. Key role of anamnesis in differential diagnosis of the hemorrhagic syndrome in a newborn child. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(6): 94–96 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-94-96

**В**следствие особенностей системы гемостаза у новорожденных детей имеется предрасположенность к повышенной кровоточивости, проявляющейся в том числе экстравазацией крови в кожу и слизистые оболочки. Нарушения коагуляционной способности крови и тромбоцитарного звена гемостаза — наиболее частые причины геморрагических состояний в периоде новорожденности. Единой классификации геморрагического синдрома у новорожденных не существует. Предлагается выделять две группы детей с расстройствами гемостаза: клинически «здоровые» новорожденные, у которых кровоточивость — единственное отклонение от нормы, и «больные» новорожденные, у которых геморрагический синдром развивается на фоне патологии в родах или после рождения [1]. Однако тяжелые формы врожденного дефицита факторов могут проявляться как у «здоровых», так и у «больных» новорожденных.

© Коллектив авторов, 2021

**Адрес для корреспонденции:** Балакирева Елена Александровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом детских хирургических болезней Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0002-3919-7045  
e-mail: balakireva26@mail.ru

Савкина Татьяна Валерьевна — асс. кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0002-9268-8695

Синецкая Дарья Вячеславовна — асп. кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0001-8025-3478

308015 Белгород, ул. Победы, д. 85, корп. 12

**Клинический случай.** Ребенок мужского пола поступил в отделение реанимации на 3-и сутки жизни в крайне тяжелом состоянии, обусловленном выраженной дыхательной недостаточностью, кожно-геморрагическим синдромом в виде множественных экхимозов и гематом по всему телу, застойным цианозом нижней половины туловища, плотного опухолевидного образования в правом подреберье, диаметром 6 см.

Беременность II, протекала на фоне отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. Возрастная никотинзависимая мать, страдающая вегетососудистой дистонией, нарушением жирового обмена и посттравматической деформацией костей таза (перелом костей таза до настоящей беременности). Перенесла острую респираторную вирусную инфекцию, гестационный сахарный диабет, нефропатию беременных на сроке 33–34 нед. Ребенок рожден от II преждевременных родов путем экстренного кесарева сечения, начавшихся дома с отхождения околоплодных вод.

При рождении состояние ребенка расценивалось как тяжелое за счет перенесенной асфиксии. Отмечались эпизоды возбуждения на фоне сохраненного сознания, мышечная гипотония. На коже множественные петехиальные элементы, экхимозы в области груди, живота, нижних конечностей. Выражен отечный синдром. Живот вздут, печень +1 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется, стул при рождении мекониальный, обильный.

В родильном зале проводились реанимационные мероприятия: санация верхних дыхательных путей, интубация трахеи, искусственная вентиляция легких через эндотрахеальную трубку мешком Амбу. Начата инфузионная терапия через периферический венозный доступ, позднее проведена катетеризация пупочной вены. В условиях реанимобиля ребенок транспортирован из центральной районной больницы в областной перинатальный центр, где общее состояние расценено как крайне тяжелое.

При поступлении (первые сутки жизни): сатурация 70%, дыхательная недостаточность III степени, цианоз с выраженным отеком нижней части туловища, синдром церебральной депрессии, микроциркуляторные нарушения. Кожно-геморрагическим синдромом с признаками врожденной инфекции, синдрома пальпируемой опухоли в брюшной полости.

Сознание ясное. Крик слабый. Голова округлой формы, большой родничок 1,5×1,5 см, спокойный, швы сомкнуты. Кости черепа плотные. Тонус мышц дистоничный, рефлексы новорожденного вызываются, снижены. Положение полуфлексорное. Кожа бледная, тургор тканей снижен, петехиальная сыпь, акроцианоз, цианоз нижней половины туловища. Плотные отеки нижних конечностей. Подкожная жировая клетчатка умеренно снижена. Лимфатические узлы не увеличены.

Форма грудной клетки правильная, симметричная. Грудная клетка эластичная. Целостность ребер не нарушена. Над- и подключичные ямки выражены удовлетворительно, одинаковы с обеих сторон. Ключицы и лопатки симметричны. Дыхание осуществляется посредством аппаратной искусственной вентиляции легких. Аускультативно дыхание жесткое с множеством разнокалиберных влажных хрипов.

Верхушечный толчок локализованный. Сердечный толчок, выпячивания в прекардиальной области, ретростернальная и эпигастральная пульсации визуально не определяются. Набухание шейных (яремных) вен, расширение подкожных вен туловища и конечностей, а также видимая пульсация сонных и периферических артерий отсутствуют. Тоны сердца ритмичные, приглушены, систолический шум. Частота сердечных сокращений 148 в минуту.

Слизистая оболочка полости рта чистая, бледная, влажная. Язык влажный без налета. Зев спокоен. Живот вздут, в правом подреберье пальпируется плотное опухолевидное образование 6×4 см с четкими краями. Видимая перистальтика, грыжевые выпячивания и расширение подкожных вен живота не определяются. По желудочному зонду отделяемое с примесью крови и желчи. Нижний край печени ровный, эластичный, выступает из-под края реберной дуги на 1,0 см. Селезенка не пальпируется. Мочеиспускание по уретральному катетеру. Макрогематурия. Стул самостоятельный.

При рентгенографии органов грудной клетки признаков патологических изменений легких и средостения не выявлено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости определялись реактивные изменения печени, резкое увеличение размеров правой почки с диффузным изменением паренхимы и обеднением кровотока, пиелэктазия слева. Ребенок консультирован хирургом — на момент осмотра данных, подтверждающих острую хирургическую патологию, не выявлено; предположены опухолевидное образование брюшной полости, опухолевидное образование почки (?).

С учетом тяжести заболевания мальчик переведен в отделение реанимации детской областной клинической больницы для дальнейшего лечения и динамического наблюдения с клиническим диагнозом: асфиксия тяжелая (Апгар 2/5/6 баллов). Внутриамниотическая инфекция — врожденная пневмония, врожденный конъюнктивит, бактериурия. Дыхательная недостаточность III степени. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови: макрогематурия, гематомезис, кровотечение из слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Тромбоз печеночной вены справа (?). Геморрагическая болезнь новорожденных. Гиперпластическая гигантская почка (?). Синдром нижней полой вены (?). Гастростаз. Синдром цитолиза. Респираторный дистресс-синдром тяжелой степени. Церебральная ишемия II–III степени, церебральная депрессия. Гипертензионный синдром, дилатация левого бокового желудочка (внутрижелудочковое кровоизлияние II степени слева). Острый период. Недоношенность 35–36 нед.

В течение 3 дней проводилась интенсивная терапия. Ребенок консультирован врачом кардиологом, отмечалось функционирование фетальных коммуникаций; неврологом, диагностировано перинатальное гипоксическое поражение ЦНС и синдром угнетения ЦНС; хирургом с диагнозом травма правой почки.

По данным лабораторных исследований отмечается повышение уровня трансаминаз (аланинаминотрансферазы до 90,6 ед/л при норме 30,0–120,0 ед/л, аспаратаминотрансферазы до 123,0 ед/л при норме 0,0–35,0 ед/л), креатинкиназы 359,6 ед/л (норма 0,0–171,0 ед/л), лактатдегидрогеназы 2314,5 ед/л (норма 0,0–248,0 ед/л), С-реактивного белка 21,5 мг/л (норма 0,0–5,0 мг/л), что свидетельствует об остром повреждении ткани и клеток в организме.

В отделении реанимации получал лечение: инфузионная терапия с учетом физиологической потребности и патологических потерь; антибактериальная терапия — сульфасин, нетилмицин; гемостатическая терапия — этамзилат 12,5%; парентеральное питание — аминовен, смофлипид; метаболическая терапия — элькар, ноотроп — пирацетам.

К 4-м суткам жизни ребенка консилиумом врачей принято решение о возможном травматическом

повреждении правой почки. Клинико-лабораторными исследованиями подтверждено исключение диагнозов тромбоза печеночной вены, синдрома нижней полой вены и геморрагической болезни новорожденного, предположена интранатальная травматизация плода, связанная с переломом костей таза матери. При прицельном сборе анамнеза у матери ребенка был выявлен факт падения с высоты с отхождением околоплодных вод и началом родовой деятельности.

### Обсуждение

Вопрос об обязательности кесарева сечения после переломов костей таза остается дискуссионным. Некоторые авторы полагают, что зажившие переломы при неосложненном течении беременности не служат показаниями к кесареву сечению [2]. Авторы указывают на необходимость разработки руководств и объективных показаний к естественным родам после переломов костей таза. Другие указывают, что перенесенные сочетанные травматические повреждения у беременных приводят к высокой материнской (18,2%), перинатальной (55,3%) смертности и нарушениям репродуктивной функции, а беременность и роды у женщин с посттравматическими изменени-

ями позвоночника и таза сопровождаются высокой частотой развития осложнений и необходимостью кесарева сечения (62,5%) [3].

Большинство травм отмечается в III триместре беременности, что связано с неустойчивостью походки, обусловленной смещением центра тяжести по отношению к выступающему животу, ослаблением связок и суставов таза, повышением давления в полости таза, приводящим к нарушениям нервно-мышечной передачи, а наиболее частыми осложнениями становятся отслойка плаценты и преждевременные роды (до 25%) [4, 5].

У женщин в I и II триместрах этот вид травмы регистрируется соответственно в 9,4 и 11,3% случаев. Падения ассоциируются с повышенным риском преждевременных родов, отслойкой плаценты, гипоксией и дистрессом плода, поэтому рекомендуется госпитализация с тщательным мониторингом состояния матери и плода, особенно после тяжелых падений [6].

Таким образом, анамнез неизменно остается одним из важнейших этапов успешной медицинской коммуникации между врачом и пациентом и является ключевым фактором при трудностях дифференциальной диагностики.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Папаян А.В., Шабалов Н.П. Геморрагические диатезы у детей. Л.: Медицина, 1982; 288. [Papayan A.V., Shabalov N.P. Hemorrhagic diathesis in children. L.: Meditsina, 1982; 288. (in Russ.)]
2. Schiff M.A. Pregnancy outcomes following hospitalization for a fall in Washington State from 1987 to 2004. BJOG 2008; 115: (13) 1648–1658. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.01905.x
3. Vallier H.A., Cureton B.A., Schubeck D. Pregnancy outcomes after pelvic ring injury. J Orthop Trauma 2012; 26(5) 302–307. DOI: 10.1097/BOT.0b013e31822428c5
4. Dorairaj J., Sagili H., Rani R., Nanjundan P., Rajendran J.R. Delayed presentation of intraperitoneal bladder rupture following domestic violence in pregnancy. J. Obstet Gynaecol 2012; 4(38): 753–756. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2011.01781.x
5. Connolly A.M., Katz V.L., Bash K.L., McMahon M.J., Hansenet W.F. Trauma and pregnancy. Am J Perinatol 1997; 14(6): 331–336
6. El-Kady D., Gilbert W.M., Xing G., Smith L.H. Maternal and neonatal outcomes of assaults during pregnancy. Obstet Gynecol 2005; 105(2): 357–363

Поступила: 19.07.21

Received on: 2021.07.19

### 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.

## Трудности диагностики хронической гранулематозной болезни у ребенка 10 лет

М.Ф. Губкина<sup>1,2</sup>, С.С. Стерликова<sup>1</sup>, Н.В. Юхименко<sup>1</sup>, И.Ю. Петракова<sup>1</sup>, Ю.Ю. Хохлова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия;

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

## Difficulties in diagnosis of chronic granulomatous disease in a 10-year-old child

M.F. Gubkina<sup>1,2</sup>, S.S. Sterlikova<sup>1</sup>, N.V. Yukhimenko<sup>1</sup>, I.Yu. Petrakova<sup>1</sup>, Yu.Yu. Khokhlova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Research Institute for Tuberculosis, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Цель публикации:** ознакомить врачей с одним из редких вариантов первичного иммунодефицита – хронической гранулематозной болезнью. Представлен случай поздней диагностики хронической гранулематозной болезни у ребенка 10 лет. Пропущено развитие осложнения на вакцинацию БЦЖ в виде подмышечного лимфаденита слева (БЦЖита), приведшего к развитию диссеминированной БЦЖ-инфекции, расцененной как инфекционный туберкулезный процесс. Манифестация хронической гранулематозной болезни произошла в возрасте 10 мес (парапроктит, осложненный анальным свищем). Предположение о наличии иммунодефицита возникло в связи с рецидивирующим течением пневмонии в возрасте 4–5 лет, но было расценено как проявление туберкулезного инфекционного процесса. В возрасте 8 лет в период затяжного течения неспецифической полисегментарной пневмонии результатами комплексного иммунологического обследования диагностирован первичный иммунодефицит без установления конкретной клинической формы. В возрасте 10 лет с помощью исследования спонтанной и стимулированной хемилюминесценции нейтрофилов и результатов генетического исследования верифицирована хроническая гранулематозная болезнь.

**Ключевые слова:** дети, первичный иммунодефицит, хроническая гранулематозная болезнь, диссеминированная БЦЖ-инфекция, хемилюминесценция нейтрофилов.

**Для цитирования:** Губкина М.Ф., Стерликова С.С., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю., Хохлова Ю.Ю. Трудности диагностики хронической гранулематозной болезни у ребенка 10 лет. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 97–102. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-97-102

**Objective:** to familiarize doctors with one of the rare variants of primary immunodeficiency – chronic granulomatous disease. The authors present a case of late diagnosis of chronic granulomatous disease in a 10-year-old child. The doctors missed the development of complications after BCG vaccination in the form of axillary lymphadenitis on the left (BCGitis), which led to the development of disseminated BCG infection, regarded as an infectious tuberculous process. The onset of chronic granulomatous disease occurred at the age of 10 months (paraproctitis complicated by an anal fistula). The assumption of the presence of immunodeficiency arose in connection with the recurrent course of pneumonia at the age of 4–5 years, but was regarded as a manifestation of a tuberculous infectious process. At the age of 8, during the protracted course of nonspecific polysegmental pneumonia, primary immunodeficiency without specific clinical form was diagnosed on the basis of the results of a comprehensive immunological examination. At the age of 10, chronic granulomatous disease was verified using a study of spontaneous and stimulated chemiluminescence of neutrophils and the results of a genetic study.

**Key words:** children, primary immunodeficiency, chronic granulomatous disease, disseminated BCG infection, chemiluminescence of neutrophils.

**For citation:** Gubkina M.F., Sterlikova S.S., Yukhimenko N.V., Petrakova I.Yu., Khokhlova Yu.Yu. Difficulties in diagnosis of chronic granulomatous disease in a 10-year-old child. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(6): 97–102 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-97-102

Начальные проявления при первичных иммунодефицитах возникают с первых месяцев жизни ребенка. Однако диагностика заболевания не всегда осуществляется в раннем возрасте в связи с относительно низкой распространенностью первичных иммунодефицитов, патогенетической разнородностью и отсутствием специфических

клинических маркеров [1]. Осложнение на вакцинацию БЦЖ с высокой долей вероятности предполагает наличие у больного иммунного дефекта [2]. Известно, что генерализованная БЦЖ-инфекция развивается у детей с хронической гранулематозной болезнью, тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью [3–5].

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Губкина Марина Федоровна – д.м.н., гл. науч. сотр. детско-подросткового отдела Центрального научно-исследовательского института туберкулеза; проф. кафедры фтизиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-9724-9862  
e-mail: detstvociiit@mail.ru

Стерликова Светлана Сергеевна – врач младшего детского отделения Центрального научно-исследовательского института туберкулеза, ORCID: 0000-0001-9885-4108

Юхименко Наталья Валентиновна – д.м.н., вед. науч. сотр. детско-подросткового отдела Центрального научно-исследовательского института туберкулеза, ORCID: 0000-0002-9455-5597

Петракова Ирина Юрьевна – к.м.н., зав. младшим детским отделением Центрального научно-исследовательского института туберкулеза, ORCID: 0000-0001-5644-0687

Хохлова Юлия Юрьевна – к.м.н., врач младшего детского отделения Центрального научно-исследовательского института туберкулеза, ORCID: 0000-0002-8877-2261

107564 Москва, ул. Яузская аллея, д. 2

Хроническая гранулематозная болезнь – врожденный первичный иммунодефицит, причиной которого служит генетический дефект фагоцитоза, характеризующийся неспособностью лейкоцитов синтезировать активные формы кислорода и фагоцитировать микроорганизмы в связи с дефектом фермента НАДФ-оксидазы, что приводит к высокой восприимчивости больного к бактериальным и грибковым инфекциям. Распространенность хронической гранулематозной болезни в мире составляет от 1:100 тыс. до 1:200 тыс человек [6]. Примерно в 60% случаев заболевание наследуется сцеплено с X-хромосомой (болеют мальчики), в 40% – аутосомно-рецессивно (болеют мальчики и девочки) [7].

Педиатрам важно знать, что для хронической гранулематозной болезни характерны рецидивирующие инфекции любого органа (легких, кожи, печени, лимфатических узлов, мочевой системы, кишечника) с формированием воспалительных гранул, абсцессов и свищей; развитие тяжелой пневмонии с обширным поражением легочной ткани с вовлечением плевры. Типичными патогенами служат каталаза-продуцирующие микроорганизмы: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Nocardia*, представители родов *Serratia*, *Klebsiella* и *Pseudomonas sp.*, грибы (*Aspergillus*). Возможен дебют заболевания с БЦЖ-инфекции: БЦЖита, БЦЖ-остита или генерализованной БЦЖ-инфекции [8–10].

Основным лабораторным диагностическим критерием при хронической гранулематозной болезни является оценка фагоцитарной активности лейкоцитов (киллинга). В клинической практике для этого используют НСТ-тест (невозможность восстановления нитросинего тетразолия), хемилюминесценцию нейтрофилов; важно также генетическое обследование [11].

Лечение заболевания комплексное: включает массивную антибактериальную терапию, противогрибковую терапию, прибегают к хирургическому удалению гнойных инфильтратов. Применение глюкокортикостероидов способствует рассасыванию обтурирующих гранул. Иммунокоррекция гамма-интерфероном способна активировать бактерицидный эффект через кислороднезависимые механизмы. Однако эти методы не излечивают генетический дефект. При тяжелом течении заболевания показаны пересадка костного мозга и имплантация нормальных стволовых клеток [12].

Представляется клинический пример поздней диагностики хронической гранулематозной болезни.

**Клинический случай.** Пациент Артем В., 2009 года рождения (10 лет), находился на обследовании в детском отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» с 05.11.2019 по 29.11.2019.

Ребенок от первой беременности, протекавшей физиологически, первых срочных родов, масса тела при рождении 3590 г, длина 50 см. В роддоме вакцинирован против туберкулеза вакциной БЦЖ-М,

рубчик 6 мм. Вакцинацию против гепатита В получил по схеме: в роддоме, в поликлинике в 3 и 6 мес. Трехкратная вакцинация АКДС/полиомиелит завершена к 6 мес. Первая ревакцинация АКДС/полиомиелит, вакцинация против паротита, кори и краснухи – в возрасте 2 лет. После 2 лет постоянные медицинские отводы от профилактических прививок. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л: в возрасте 1 года (2010 г.) – не проводили, в 2 года (2011 г.) – 10 мм пап., в 3 года (2012 г.) – 7 мм пап., в 4 года (2013 г.) – не проводили, в 5 лет (2014 г.) – 10 мм пап., в 6 лет (2015 г.) – 7 мм пап., в 7 лет (2016 г.) – 8 мм пап., в последующие годы не проводили. Кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в 2014–2016 гг., 2019 г. – отрицательная. Тест Т-SPOT.TB в 2016 г. – отрицательный.

Первое заболевание в возрасте 10 мес: инфекционный энтероколит с формированием свищевой формы хронического парапроктита, по поводу которого оперирован в возрасте 1 года 4 мес. В последующем неоднократно отмечались гнойные отиты, острые бронхиты, трахеиты, перенес фолликулярную ангину, гнойный ринит, шейный лимфаденит слева, сальмонеллезный энтероколит, острый аппендицит. По каждому эпизоду заболевания получал антибиотикотерапию.

С января по август 2014 г. (возраст 4–5 лет) рецидивирующая пневмония, всего 4 эпизода: январь, апрель, июнь 2014 г. – правосторонняя нижнедолевая; август 2014 г. – двусторонняя (справа нижнедолевая, слева верхнедолевая). Лечение антибиотиками в условиях стационара (цефтриаксон, амикацин, фортум, сумамед). В июне 2014 г. предполагалось наличие иммунодефицита, в связи с чем применялись иммуномодулирующие препараты (полиоксидоний, циклоферон, иммуноглобулин человека нормальный). Исследование иммунологического статуса не проводилось. Последний эпизод пневмонии в августе 2014 г. с прогрессирующим течением – появление деструкции в верхней доле левого легкого, предположен туберкулез.

Переведен для дообследования в противотуберкулезный диспансер. Контакт с больным туберкулезом не установлен. Обследовано окружение ребенка – все члены семьи и близкие родственники здоровы. Кожные иммунологические пробы от 09.09.2014: проба Манту с 2 ТЕ – 10 мм пап., проба с АТР – отрицательная. При бронхоскопии патологии в бронхах не выявлено. Микобактерии туберкулеза в мокроте и бронхоальвеолярном смыве не обнаружены. При компьютерной томографии органов грудной клетки от 03.09.2014 в С1–2 левого легкого и базальных отделах правого легкого определяется инфильтрация легочной ткани с деструкцией диаметром 8 и 10 мм слева; в обоих легких определяются множественные очаги округлой формы от 2 до 5 мм, корни легких расширены за счет гиперплазии бронхопуль-

мональных групп внутригрудных лимфатических узлов; определяется конгломерат кальцинатов в подмышечной группе лимфатических узлов слева общим размером 24×13 мм (БЦЖит).

Прогрессирование воспалительных изменений в легких после нескольких курсов антибиотикотерапии, тяжесть состояния ребенка, рентгенологические признаки, характерные для осложненного течения туберкулеза (бронхолегочное поражение, деструктивные изменения в легких), не позволили на тот момент рассматривать заболевание как вакцинно-ассоциированный туберкулез, несмотря на наличие признаков, указывающих на осложненное течение вакцинации против туберкулеза (БЦЖит), и отрицательный результат кожной пробы с АТР, неоднократно подтвержденный в последующем.

Установлен диагноз: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации, осложненный бронхолегочным поражением, МБТ (–). Осложнение на вакцинацию против туберкулеза: поствакцинный лимфаденит подмышечных лимфатических узлов слева (БЦЖит). Получал противотуберкулезную терапию в течение 20 мес с положительным клинико-рентгенологическим эффектом. К окончанию курса лечения (11.05.2016) рентгенологически определяются мелкоочаговые изменения в легких, пневмофиброзные изменения в обоих легких. Выписан из стационара с диагнозом: клиническое излечение туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов с остаточными изменениями в виде очаговых и фиброзных изменений в легких.

В июле 2016 г. (через 2 мес после завершения лечения) вновь появилась острая легочная симптоматика (фебрильная температура, частый продуктивный кашель). При компьютерной томографии органов грудной клетки от 25.07.2016 отмечено появление массивного участка инфильтрации в С5 справа, увеличение внутригрудных лимфатических узлов паратрахеальной группы справа до 14 мм. Госпитализирован в соматический стационар, где получал антибактериальную терапию (цефтриаксон, ванкомицин, амикацин). Через 3 нед по данным рентген-контроля отмечено нарастание инфильтративных изменений: продолжена антибиотикотерапия (меронем, амоксицилав, ципрофлоксацин), проведен курс преднизолона, получал иммуномодулирующую терапию (виферон, иммуноглобулин человека нормальный).

С целью дифференциальной диагностики между неспецифической пневмонией, рецидивом туберкулеза, лимфопролиферативным заболеванием в сентябре 2016 г. переведен в противотуберкулезное учреждение. Выполнена трансбронхиальная биопсия бифуркационного лимфатического узла, получена гистологически неизменная лимфоидная ткань. Проведена проба с АТР и тест Т-SPOT.TB – результаты отрицательные. При компьютерной томографии органов грудной клетки от 30.09.2016 отмечено

полное рассасывание инфильтративных изменений в С5 правого легкого, что позволило расценить изменения, выявленные при предыдущем исследовании от июня 2016 г., как внебольничную пневмонию. Онкологическое заболевание и рецидив туберкулеза были исключены. Впервые проведено комплексное иммунологическое обследование, выявлены изменения, свидетельствующие о наличии первичного иммунодефицита. Однако не установлена конкретная нозологическая форма иммунодефицита. Было выявлено повышение уровня иммуноглобулинов А, М, G, высокий уровень НСТ-теста, повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов, снижение фагоцитарной активности лимфоцитов и изменения в субпопуляциях Т-лимфоцитов.

На протяжении 2017–2019 гг. наблюдался пульс-монологом по месту жительства. Получил несколько курсов неспецифической антибактериальной терапии и два курса иммуностимулирующей терапии (бронхо-Мунал). При обследовании на хронические оппортунистические инфекции обнаружены IgG к *Chlamydia pneumoniae*, *Citomegalovirus*, вирусу герпеса человека 6-го типа, вирусу Эпштейна–Барр, *Giardia lamblia*.

В периоды клинического благополучия ребенок социально адаптирован, посещал школу, вел активный образ жизни, занимался спортом.

При контрольном обследовании у фтизиатра через 3 года после завершения противотуберкулезной терапии на компьютерной томограмме органов грудной клетки от 04.10.2019 отмечаются участок перибронхиальной инфильтрации в С6 правого легкого размером 27×14 мм, единичные очаги в окружающей легочной ткани. Госпитализирован в детское отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» с подозрением на рецидив туберкулеза. Жалобы на кашель с отделением небольшого количества светлой мокроты, явления ринита. Кожные покровы бледные, покраснение и отек кожи крыльев носа, зев слегка гиперемирован, миндалины рыхлые, гипертрофированы (II степень). Температура тела в норме. В легких дыхание жесткое, выслушиваются сухие свистящие хрипы с обеих сторон. Сердечные тоны громкие, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. В левой подмышечной области пальпируется плотный лимфатический узел размером 15 мм без периаденита не спаянный с окружающими тканями. Физическое развитие ниже среднего, гармоничное (10–25-й центиль): рост 133 см, масса тела 26,9 кг.

В клиническом анализе крови без патологических изменений, анализ мочи в норме. При иммунологическом обследовании выявлено снижение фагоцитарной активности Т-лимфоцитов при их достаточном количестве и снижение содержания В-лимфоцитов.

При фибробронхоскопии выявлена рубцовая деформация в устье В10 справа с сужением просвета до 2-й степени. По данным эндобронхиальной

ультрасонографии визуализируются внутригрудные лимфатические узлы трахеобронхиальной группы слева до 8,0 мм и бифуркационной группы размерами 11,0×15,0 мм без структурных изменений. Проведена игловая биопсия бифуркационных лимфатических узлов. При гистологическом исследовании биопсийного материала обнаружены единичные эпителиоидно-макрофагальные гранулемы; микобактерии туберкулезного комплекса с использованием методов люминесцентной микроскопии, посева на жидкую питательную среду в системе VACSTEC MGIT 960 и ПЦР не обнаружены. Проведена кожная иммунологическая проба с АТР — результат отрицательный.

В течение 2 нед получал антибиотикотерапию (цефтриаксон, амоксициллин-клавуланат), противогрибковую терапию (флюконазол), отхаркивающую (ингаляции с лазолваном) и десенсибилизирующую (лоратадин) терапии с полным купированием клинических симптомов и рассасыванием инфильтративных изменений в С6 правого легкого, что позволило исключить предполагаемый рецидив туберкулеза и диагностировать неспецифическую пневмонию.

С учетом размера кальцинатов (более 1,0 см) в подмышечной области слева проведено удаление подмышечных лимфатических узлов. При гистологическом исследовании — картина формирующейся гранулематозной реакции с очагом инкапсулированного уплотненного казеозного некроза с фокусом минерализации. При микробиологическом исследовании лимфатического узла методом ПЦР обнаружена ДНК *Mycobacterium bovis* BCG.

Проведен ретроспективный анализ развития болезни, подробно изучены амбулаторная карта, выписки из стационаров, результаты проводимых обследований, пересмотрен весь имеющийся архив рентгенограмм, начиная с января 2014 г, в сопоставлении с результатами проводимого лечения. Это позволило, во-первых, исключить инфекционную природу туберкулезного процесса и диагностировать диссеминированную БЦЖ-инфекцию (поражение подмышечных лимфатических узлов слева, внутригрудных лимфатических узлов, легких, бронхов), во-вторых, подтвердить предположение о наличии первичного иммунодефицита, а именно хронической гранулематозной болезни.

Проведено исследование на хемилюминесценцию нейтрофилов: выявлено резкое снижение спонтанной и стимулированной хемилюминесценции нейтрофилов, что позволило верифицировать хроническую гранулематозную болезнь. Генетическое обследование выявило мутации в гене *CYBB*, характерные для X-сцепленного варианта хронической гранулематозной болезни. Были обследованы члены семьи — мать и двое детей от второго брака (мальчик 2 лет и девочка 5 лет): у младшего сына диагностирована хроническая гранулематозная болезнь, у матери и девочки выявлен дефект в гене *CYBB*.

Таким образом, у ребенка начальные проявления БЦЖ-инфекции, служащие одним из маркеров хронической гранулематозной болезни, остались незамеченными, манифестация первичного иммунодефицита произошла в возрасте 10 мес (парапроктит, осложненный анальным свищом), предположение о наличии иммунодефицита возникло в связи с рецидивирующим течением пневмонии в возрасте 4–5 лет. Однако оно было расценено как проявление туберкулезного инфекционного процесса, установлен первичный иммунодефицит по результатам комплексного иммунологического обследования в возрасте 8 лет в период затяжного течения неспецифической полисегментарной пневмонии, хроническая гранулематозная болезнь была верифицирована только в возрасте 10 лет с помощью исследования спонтанной и стимулированной хемилюминесценции нейтрофилов и генетического обследования.

### Обсуждение

Общим клиническим признаком иммунодефицитных состояний служит склонность к развитию рецидивирующих бактериальных и грибковых инфекций различных локализаций. Спектр иммунных нарушений при первичных иммунодефицитах достаточно широк, что затрудняет верификацию заболевания. В то же время в представленном случае была упущена возможность более ранней диагностики как первичного иммунодефицита, так и его конкретной клинической формы — хронической гранулематозной болезни, частым маркером которой служит развитие БЦЖ-инфекции.

Было пропущено развитие осложнения на вакцинацию против туберкулеза, возникшее на 1-м году жизни в виде подмышечного лимфаденита слева (БЦЖита), приведшего в последующем к развитию диссеминированной БЦЖ-инфекции и расцененной в возрасте 4 лет как инфекционный туберкулезный процесс. Провести дифференциальную диагностику между туберкулезным процессом, вызванным *Mycobacterium tuberculosis*, и осложнением, вызванным вакцинным штаммом *Mycobacterium bovis* BCG, стало возможным значительно позже на основании стойко сохраняющегося отрицательного результата на кожную иммунологическую пробу с АТР, отрицательного результата теста T-SPOT.TB при положительной реакции на пробу Манту с 2 ТЕ в сопоставлении с полным анамнезом всех эпизодов заболевания. Развитие БЦЖ-инфекции может быть первым проявлением первичного иммунодефицита, а в сочетании с частыми бактериальными инфекциями подтверждает иммунодефицитное состояние, в частности наличие хронической гранулематозной болезни.

Развитие парапроктита и анального свища как исход перенесенного в возрасте 10 мес инфекционного энтероколита у ребенка с благоприятным

пре- и постнатальными периодами можно было рассматривать как дебют первичного иммунодефицита. Следующим маркером нарушения иммунного статуса были рецидивирующие пневмонии. Неспецифические воспалительные изменения в легких возникали уже на фоне существующей диссеминированной БЦЖ-инфекции и не только определяли клиническую тяжесть состояния пациента, но и еще в большей степени усиливали иммунную недостаточность.

Иммунологическое исследование, проведенное на пике острой бактериальной инфекции в 2016 г., выявило целый ряд иммунологических отклонений, что дало возможность диагностировать первичный иммунодефицит, но не позволило верифицировать конкретную его клиническую форму. Это вполне закономерно, так как результаты иммунологического исследования должны интерпретироваться с учетом клинической симптоматики, а в представленном случае не был учтен весь анамнез, предшествующий последнему эпизоду заболевания.

В периоды возникновения острой легочной симптоматики действия педиатров, фтизиатров, иммунологов были направлены на сохранение жизни пациента, что было достигнуто благодаря использованию длительных курсов антибиотикотерапии, противотуберкулезной терапии и эмпирическому назначению иммуномодуляторов. Диагностировать хроническую гранулематозную болезнь удалось в период относительного клинического благополучия, используя в том числе результаты иммунологического (снижение хемилюминесценции нейтрофилов) и генетического (обнаружение мутаций в гене *CYBB*) обследований. Кальцинированные подмышечные лимфатические узлы слева были удалены как источник диссеминации вакцинного штамма БЦЖ в другие органы.

При ранней диагностике хронической гранулематозной болезни и мультидисциплинарном подходе к наблюдению и лечению возможно избежать угрожающих жизни ситуаций, описываемых другими авторами [13].

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кондратенко И.В. Первичные иммунодефициты. Медицинская иммунология 2005; 5–6(7): 467–476. [Kondratenko I.V. Primary immunodeficiencies. Meditsinskaya immunologiya 2005; 5–6(7): 467–476. (in Russ.)]
2. Casanova J.L., Abel L. Genetic dissection of immunity to Mycobacteria: The human model. Annu Rev Immunol 2002; 20: 581–620. DOI: 10.1146/annurev.immunol.20.081501.125851
3. Таточенко В.К. Безопасность вакцинации: современные данные. Педиатрическая фармакология 2007; 4(3): 30–34. [Tatochenko V.K. Vaccination safety: current evidence. Pediatricheskaya farmakologiya 2007; 4(3): 30–34. (in Russ.)]
4. Севостьянова Т.А., Аксенова В.А., Кудлай Д.А. Состояние иммунного статуса у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М. Туберкулез и болезни легких 2020; 1(98): 27–34. [Sevost'yanova T.A., Aksenova V.A., Kudlai D.A. The state of the immune status in children with complications of BCG/BCG-M vaccination. Tuberkulez i bolezni legkix 2020; 1(98): 27–34. (in Russ.)] DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-1-27-34
5. БЦЖ-вакцины: документ по позиции ВОЗ – февраль 2018. Ежедневный эпидемиологический бюллетень 2018; 8: 73–96. [BCG Vaccines: WHO Position Paper – February 2018. Ezhenedel'ny'j e'pidemiologicheskij byulleten 2018; 8: 73–96. (in Russ.)]
6. Kuhns D.B., Alvord W.G., Heller T., Feld J.J., Pike K.M., Marciano B.E. et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. N Engl J Med 2010; 27(363): 2600–2610. DOI: 10.1056/NEJMoa1007097
7. Литвицкий П.Я., Синельникова Т.Г. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы. Часть 3. Вопросы современной педиатрии 2009; 3(8): 54–65. [Litvitskij P.Ya., Sinel'nikova T.G. Congenital immunity: mechanisms of realization and pathological syndromes. Part 3. Voprosy' sovremennoy pediatrii 2009; 3(8): 54–65. (in Russ.)]
8. Щербина А.Ю. Маски первичных иммунодефицитных состояний: проблемы диагностики и терапии. Российский журнал детской гематологии и иммунологии 2016; 1(3): 52–58. [Shcherbina A.Yu. Masks of primary immunodeficiency states: problems of diagnosis and therapy. Rossiiskii zhurnal detskoj gematologii i immunologii 2016; 1(3): 52–58. (in Russ.)] DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-52-58
9. Серебрякова Е.Н., Волосников Д.К., Пищальников А.Ю., Шилова Т.В. Хроническая гранулематозная болезнь: обзор литературы и описание случаев хронической гранулематозной болезни у детей Челябинской области. Трудный пациент 2016; 14(2–3): 46–50. [Serebryakova E.N., Volosnikov D.K., Pishchal'nikov A.Yu., Shilova T.V. Chronic granulomatous disease: a literature review and description of cases of chronic granulomatous disease in children of the Chelyabinsk region. Trudny'i patsient 2016; 14(2–3): 46–50. (in Russ.)]
10. Мушкин А.Ю., Галкина Е.В., Малайрова Е.Ю., Кондратенко И.В., Коваленко К.Н., Ватутина В.В. Деструктивные поражения костей при микобактериальных процессах у детей с первичными иммунодефицитами (клинико-диагностические и тактические особенности). Вопросы современной педиатрии 2011; 10(3): 60–64. [Mushkin A.Yu., Galkina E.V., Malyarova E.Yu., Kondratenko I.V., Kovalenko K.N., Vatutina V.V. Destructive lesions of bones in mycobacterial processes in children with primary immunodeficiencies (clinical, diagnostic and tactical features). Voprosy' sovremennoy pediatrii 2011; 10(3): 60–64. (in Russ.)]
11. Мачнева Е.Б., Пристанкова Е.А., Ольхова Л.В., Мезенцева Л.В., Константинова В.В., Бура А.Е. и др. Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с хронической гранулематозной болезнью в Российской детской клинической больнице. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020; 7(2): 23–34. [Machneva E.B., Pristanckova E.A., Ol'khova L.V., Mezentseva L.V., Konstantinova V.V., Bura A.E. et al. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease at the Russian Children's Clinical Hospital. Rossiiskii zhurnal detskoj gematologii i onkologii 2020; 7(2): 23–34. (in Russ.)] DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-2-23-34
12. Прилуцкий А.С., Дрюченко В.А., Жданюк Ю.И. Диагностика и лечение хронической гранулематозной болезни. Таврический медико-биологический вестник 2009; 12(3): 153–157. [Prilutskij A.S., Dryuchenko V.A.,

Zhdanyuk Yu.I. Diagnostics and treatment of chronic granulomatous disease Tavrisheskii mediko-biologicheskii vestnik 2009; 12 (3): 153–157. (in Russ.)

13. Зорина И.Е., Барабанова О.В., Сыроеждин Н.А., Щербина А.Ю., Мизерницкий Ю.Л. Поражение легких у девочки пяти лет с хронической гранулематозной болезнью.

Поступила: 10.02.21

*Работа выполнена в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» РК АААА-А16-116111150009-0 «Персонализированные подходы к лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков»*

**Конфликт интересов:**

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

Доктор.Ру. Спец.выпуск «Клинические случаи в практике педиатра» 2014; 4(8): 5–8. [Zorina I.E., Barabanova O.V., Syroezhin N.A., Shcherbina A.Yu., Mizernickiy Yu.L. Lung involvement in a five-year-old girl with chronic granulomatous disease. Doktor.Ru. Spec.vypusk «Klinicheskie sluchai v praktike pediatria» 2014; 4(8): 5–8. (in Russ.)]

Received on: 2021.02.10

*The article was prepared under research topic no. RK АААА-А16-116111150009-0 «Personalized approaches to treatment of pulmonary TB in children and adolescents».*

**Conflict of interest:**

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

# Осложненное течение COVID-19 у ребенка с синдромом Блоха–Сульцбергера

Ю.А. Ермолаева<sup>1</sup>, Ю.Г. Самойлова<sup>1</sup>, Д.А. Кудлай<sup>2,3</sup>, О.А. Олейник<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

<sup>2</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

## Complicated course of COVID-19 in a child with Bloch–Sulzberger syndrome

Yu.A. Ermolaeva<sup>1</sup>, Yu.G. SamoiloVA<sup>1</sup>, D.A. Kudlay<sup>2,3</sup>, O.A. Oleynik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>State Research Center Institute of Immunology, Moscow, Russia

Рассмотрен клинический случай затяжного течения новой коронавирусной инфекции у ребенка с развитием тяжелых осложнений на фоне наследственного заболевания нейрокожного меланобластоза – синдрома Блоха–Сульцбергера. Острое начало, отсутствие специфической терапии в дебюте заболевания и позднее обращение за медицинской помощью явились факторами прогрессирования и тяжести течения заболевания. На протяжении 2 мес у пациента отмечалась длительная персистирующая вирусемия SARS-CoV-2 с развитием вирусно-бактериальной пневмонии. Дефект иммунной системы в раннем периоде заболевания способствовал затяжному течению заболевания и развитию осложнений. Сочетание этиологических факторов, тропных к дыхательной системе, наличие фоновой генетической патологии с развитием патологического ответа врожденной и адаптивной иммунной системы организма на массивную репликацию SARS-CoV-2 с развитием поздней фазы COVID-19 предопределили исход заболевания у данного пациента.

**Ключевые слова:** дети, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, пневмоторакс, гидроторакс.

**Для цитирования:** Ермолаева Ю.А., Самойлова Ю.Г., Кудлай Д.А., Олейник О.А. Осложненное течение COVID-19 у ребенка с синдромом Блоха–Сульцбергера. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 103–107. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-103-107

The authors describe a clinical case of a protracted course of a new coronavirus infection in a child with the development of severe complications against the background of a hereditary disease of neurocutaneous melanoblastosis, Bloch–Sulzberger syndrome. The progression and severity of the disease was caused by acute onset, lack of specific therapy at the onset of the disease and late seeking for medical help. For 2 months, the patient had long-term persistent SARS-CoV-2 viremia with the development of viral-bacterial pneumonia. A defect in the immune system in the early period of the disease contributed to the protracted course of the disease and the development of complications. The outcome of the disease in this patient was predetermined by the combination of etiological factors tropic to the respiratory system, the presence of background genetic pathology with the development of a pathological response of the innate and adaptive immune system of the body to massive replication of SARS-CoV-2 with the development of the late phase of COVID-19.

**Key words:** children, COVID-19, new coronavirus infection, SARS-CoV-2, pneumothorax, hydrothorax.

**For citation:** Ermolaeva Yu.A., SamoiloVA Yu.G., Kudlay D.A., Oleynik O.A. Complicated course of COVID-19 in a child with Bloch–Sulzberger syndrome. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(6): 103–107 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-103-107

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Ермолаева Юлия Александровна – к.м.н., доц. кафедры детских болезней Сибирского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0003-3043-9121

e-mail: euassmu@yandex.ru

Самойлова Юлия Геннадьевна – д.м.н., зав. кафедрой детских болезней, проф. кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии Сибирского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-2667-4842

Олейник Оксана Алексеевна – к.м.н., доц. кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии Сибирского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-2667-4842

634050 Томск, Московский тракт, д. 4

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 «Институт иммунологии»,

ORCID: 0000-0003-1878-4467

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

Клинический спектр проявлений COVID-19, вызванного новым штаммом коронавирусов SARS-CoV-2, варьирует от бессимптомного течения до развития тяжелых респираторных, внелегочных проявлений и смерти [1–4]. Течение болезни у детей по данным доступной литературы чаще легкое, лишь у небольшого числа развивается гипертрофическая реакция и осложнения [5, 6]. Многочисленные наблюдения показали, что большинство пациентов с COVID-19 умирают от дыхательной недостаточности [1, 2, 7, 8]. Несмотря на то что в настоящее время представлено все больше данных о длительном течении COVID-19 у взрослых, публикаций по детям мало [9].

В статье рассмотрен клинический случай течения новой коронавирусной инфекции у больного К., 17 лет с развитием тяжелых осложнений на фоне наследственного заболевания нейрокожного

меланобластома — синдрома Блоха—Сульцбергера. Патогномичным признаком данного генодерматоза служит поражение кожи и ее производных. Тяжелые формы синдрома Блоха—Сульцбергера проявляются системным поражением внутренних органов и сопровождаются множественными инфекциями респираторного, мочевыделительного и желудочного тракта, нередко приводящими к сепсису и летальному исходу [10, 11].

Из анамнеза жизни известно, мальчик рос и развивался по возрасту, в подростковом возрасте отмечался избыток веса [12]. Вакцинация проведена согласно национальному календарю профилактических прививок. Против пневмококковой инфекции не вакцинирован. В раннем возрасте выставлен диагноз: синдром Блоха—Сульцбергера. Среди хирургических вмешательств перенес операции по поводу отслойки сетчатки и холецистэктомии. Острыми респираторными заболеваниями болел 1–2 раза в год. Аллергологический анамнез не отягощен. Наличие туберкулеза, гепатита, инфекций, передаваемых половым путем, и онкологических заболеваний не выявлено. Среди данных эпидемиологического анамнеза установлен факт прямого длительного семейного контакта с подтвержденным случаем COVID-19 у бабушки, находящейся на момент заболевания ребенка на стационарном лечении в респираторном госпитале.

Из анамнеза заболевания известно, что мальчик заболел остро 29.10.2020 с повышением температуры до 39,7 °С. Лихорадка сохранялась в течение 4 дней, за медицинской помощью не обращался, лечение не проводилось. 02.11.2020 педиатром установлен диагноз: «острое респираторное заболевание», назначены интерферон-альфа 2b, амоксициллин. В связи с наличием эпидемических данных по COVID-19 ребенку 04.11.2020 выполнен мазок из зева/носа на SARS-CoV-2, получен отрицательный результат. С целью исключения воспаления легких проведен рентген органов грудной клетки 04.11.2020 (6-й день болезни), при котором диагностирована очаговая правосторонняя пневмония. Терапия продолжена амбулаторно, дополнительно назначены ингаляциями с будесонидом, ипратронием бромида + фенотерол. На 8-й день болезни у ребенка появились одышка и затруднение дыхания, лечение продолжено амбулаторно в прежнем объеме.

09.11.2020 (11-й день болезни) на фоне нарастающей одышки, ухудшения общего состояния больной госпитализирован в респираторный госпиталь ФМБА России г. Северска в отделение анестезиологии и реанимации. В лечении с поступления назначена постоянная респираторная поддержка увлажненным кислородом, в качестве антибактериальной терапии — цефтриаксон и азитромицин в течение 2 сут. 10.11.2020 в динамике проведено рентгенологическое исследование органов грудной клетки, выявлена отрицательная динамика в виде появления новых очагов

инфильтрации в легких с двух сторон. Проведена коррекция лечения со сменой антибиотика на меропенем. Состояние пациента на фоне терапии ухудшилось, отмечено нарастание признаков дыхательной недостаточности, падение сатурации до 70% на атмосферном воздухе. 11.11.2020 получен повторный отрицательный результат мазка из зева/носа на SARS-CoV-2. В связи с типичной клинической COVID-19, прямого контакта в семейном очаге 16.11.2020 (18-й день болезни) проведен очередной анализ мазка на новую коронавирусную инфекцию, впервые за период болезни получен положительный результат. Больной переведен в респираторный госпиталь ОГБУЗ «Детская инфекционная больница им. Г.Е. Сибирцева» в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При поступлении состояние больного расценено как тяжелое за счет симптомов дыхательной недостаточности. Транспортировка осуществлялась в инвалидном кресле. При объективном осмотре: температура тела 37,0 °С, число дыханий 26/мин, число сердечных сокращений 128/мин, артериальное давление 115/55 мм рт.ст., SpO<sub>2</sub> 70% на атмосферном воздухе. При инсуффляции кислородом 6 л/мин через 10 мин отмечено повышение SpO<sub>2</sub> до 82%. Менингеальные симптомы отрицательные, очаговой симптоматики нет. Ребенок астенического телосложения, пониженного питания. Сознание ясное, на вопросы отвечает односложно. Кожные покровы бледные, умеренно-влажные, акроцианоз, выраженный периорбитальный цианоз, множественные гиперпигментированные пятна по телу, участки атрофии кожи необильно. Видимые слизистые оболочки чистые, блестящие. Катаральный синдром представлен умеренной гиперемией задней стенки глотки налетов, заложенностью носа. Кашля при осмотре нет. Лимфаденопатия не определялась. При аускультации легких выслушивалось жесткое дыхание с проведением по всем полям, побочных дыхательных шумов не выявлено. Визуальный осмотр выявил участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания с втяжением межреберных промежутков. При аускультации сердца отмечено приглушение тонов, правильный ритм сердца с тахикардией. Гепатоспленомегалия не выявлена. Диурез в норме. Стул оформленный. В лечении при поступлении назначено: меропенем 1,0 г 3 раза в сутки, омепразол 40 мг, умифеновир 200 мг 4 раза в сутки, дексаметазон 10 мг 2 раза в сутки, эноксипарин натрия 0,4 мл 3 раза в сутки.

При лабораторно-инструментальном обследовании в общеклинических анализах крови, мочи, системе гемостаза значимых отклонений не отмечено. В биохимическом анализе крови от 16.11.2020 выявлены пограничные отклонения от нормы показателей функции печени. На электрокардиограмме зарегистрирована синусовая тахикардия 100 уд/мин. Изучение спектра возможных этиологических факторов

катарального синдрома выявило наличие ранних антител (IgM) к респираторному хламидиозу в иммуноферментном анализе крови.

18.11.2020 (20-й день заболевания) на фоне лечения, оксигенотерапии отмечено ухудшение состояния больного за счет нарастания дыхательной недостаточности: усиление одышки, тахипноэ до 34/мин, тахикардии, падения SpO<sub>2</sub> до 90% при оксигенотерапии через назальные катетеры и до 70% при минимальной физической нагрузке в виде поворотов в постели, респираторный индекс 160. Ухудшение состояние обусловлено появлением осложнений в виде пневмоторакса, в связи с чем ребенок переведен в многопрофильный респираторный госпиталь ОГБУЗ «Медико-санитарная часть №2» с диагнозом: «внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония смешанной этиологии (*Ch. pneumoniae* + SARS-CoV-2) тяжелое течение, дыхательная недостаточность II степени. Осложнение: пневмоторакс, пневмомедиастинум (?). Фоновый диагноз: синдром Блоха–Сульцбергера».

С 18.11.2020 ввиду неадекватности внешнего дыхания больной переведен на неинвазивную искусственную вентиляцию легких в режиме СРАР: f 12/мин, РЕЕР – 5 см, FiO<sub>2</sub> – 0,5, достигнут положительный эффект с повышением сатурации до 96%. В медикаментозной терапии пациент получал интерферон-альфа 2b интраназально, лизиноприл 5 мг/сут, амброксол, уминофеновир, меропенем, дексаметазон 20 мг/сут, этилметилгидроксипиридина сукцинат 5,0 мл, фамотидин. В ходе лечения больному проводился ежедневный рентгенологический контроль органов грудной клетки (18.11, 19.11, 20.11, 21.11). Изменения в легких имели однотипный характер и были представлены двусторонней полисегментарной пневмонией (вероятнее, вирусно-бактериальной этиологии) с поражением легких не менее 75–80%. Двусторонний пневмоторакс (по переднему латеральному и передневнутреннему контурам правого легкого определялось скопление газа до 16,7 мм толщиной, слева скопление газа до 14,6 мм толщиной по передневнутреннему контуру; рис. 1). Пневмомедиастинум (в перикарде скопление газа – слой толщиной до 20,8 мм, на уровне верхнего средостения до 20,4 мм; рис. 2). Подкожная и межмышечная эмфизема шеи и верхней трети грудной клетки (рис. 3).

При ультразвуковом исследовании плевральных полостей 18.11.2020, 25.11.2020 свободная жидкость не определялась. В объективном статусе состояние больного оставалось стабильно тяжелым за счет дыхательной недостаточности с сохранением подкожной эмфиземы, ослаблением дыхания в нижних отделах легких и отсутствием хрипов. На 23-й день заболевания при выполнении электрокардиографии у больного регулярно фиксировались нижнепредсердные экстрасистолы, признаки перегрузки правого желудочка, длительность интервала Q–T 0,38 с,

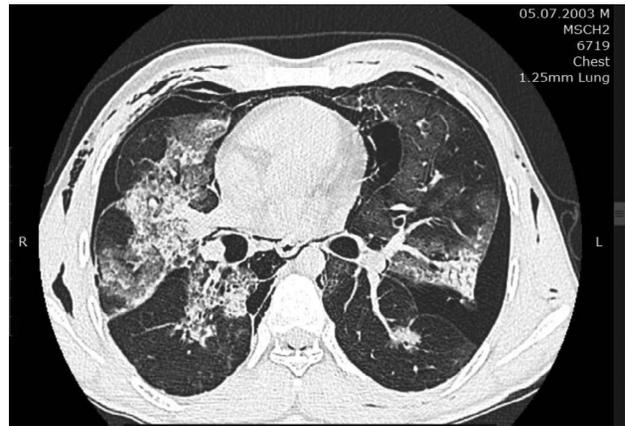


Рис. 1. Пневмоторакс: скопление газа по переднему латеральному и передневнутреннему контурам правого и по передневнутреннему контуру левого легкого.

L – левая сторона; R – правая сторона.

Fig. 1. Pneumothorax: accumulation of gas along the anterior lateral and anteroposterior contours of the right lung and along the anterior-internal contour of the left lung.

L – left side; R – right side.

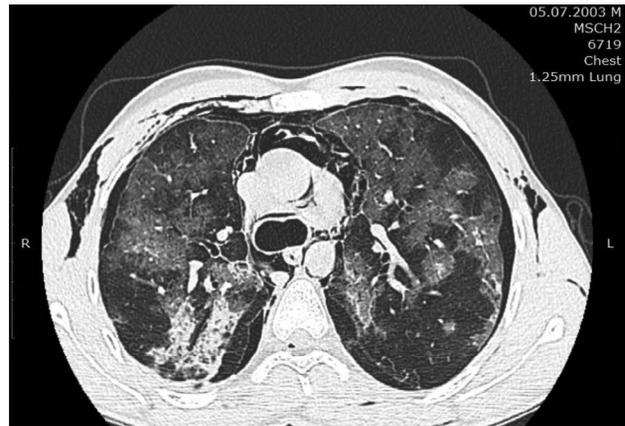


Рис. 2. Пневмомедиастинум: скопление газа в перикарде.

L – левая сторона; R – правая сторона.

Fig. 2. Pneumomediastinum. Accumulation of gas in the heart sac.

L – left side; R – right side.

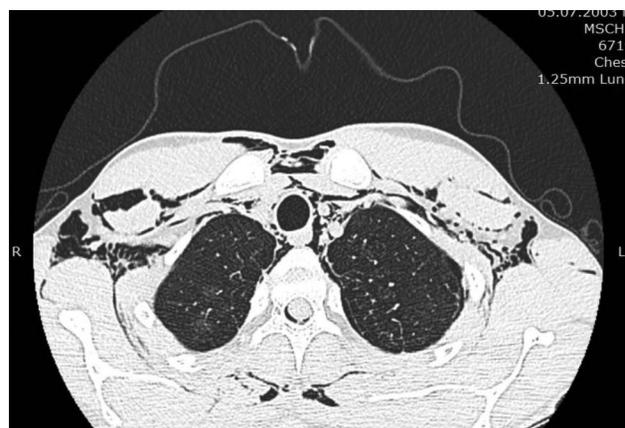


Рис. 3. Межмышечная эмфизема шеи и нижней трети грудной клетки. L – левая сторона; R – правая сторона.

Fig. 3. Intermuscular emphysema of the neck and lower third of the chest. L – left side; R – right side.

что превышало должную величину при данной частоте сердечных сокращений. С учетом распространенности пневмоперитонеума дренирование плевральной полости не проводилось. Уменьшение эмфизематозных изменений в подкожном жировом слое по результатам рентгенологического исследования отмечено через 9 дней (26.11.2020).

Для купирования пневмоторакса 27.11.2020 выполнена пункция плевральной полости справа, эвакуировано 500 мл воздуха, но на контрольных рентгенограммах в динамике сброс воздуха в плевральную полость, частичный коллапс правого легкого сохранялся. 30.11.2020 получен повторный отрицательный результат мазка из зева/носа на SARS-CoV-2. 01.12.2020 проведено дренирование правой плевральной полости по Бюлау. Пассивный сброс воздуха по дренажу отсутствовал, при активной аспирации ежедневно в течение 10 дней эвакуировали от 500 до 1500 мл воздуха. На контрольных рентгенограммах легких от 06.12.2020 в сравнении с 01.12.2020 количество воздуха в правом синусе увеличилось, так же определялась подкожная эмфизема грудной клетки справа, сохранялся воздух в средних и верхних полях справа (объем визуально не менялся). 10.12.2020 выполнено повторное дренирование плевральной полости справа, в результате достигнут положительный эффект с уменьшением пневмоторакса. 14.12.2020 отмечено прекращение поступления воздуха в плевральную полость и плевральный дренаж был удален. При контрольном рентгенологическом исследовании 15.12.2020 сохранялись признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, минимальные признаки пневмоторакса апикально слева, гидроторакс в плевральных синусах слева, неравномерные утолщения костальной плеврой слева. 15.12.2020 по результатам ультразвукового исследования плевральных полостей подтверждено наличие гидроторакса слева по лопаточной линии в виде полоски до 20 мм. Лабораторные показатели общеклинических анализов на протяжении всего периода болезни существенной динамики не имели. Курс лечения включал постоянную сменяющуюся антибактериальную терапию (меронем, супракс, линезолид), поддерживающую кислородотерапию через назальные канюли.

На фоне улучшения состояния больного, положительной динамики по результатам инструментальных исследований ребенок на 47-й день заболевания выписан в удовлетворительном состоянии для реабилитации с рекомендациями контрольных ультразву-

кового исследования плевральных полостей, рентгенографии грудной клетки.

При выполнении контрольных исследований 25.12.2020 на рентгене легких вновь диагностирован пневмоторакс, но с противоположной стороны. При пунктировании плевральной полости слева удалено 400 мл выпота, ожидаемый эффект не достигнут, сброс воздуха в плевральную полость сохранялся. Ежедневные пункционные попытки удаления воздуха не имели положительных результатов, в связи с чем, 29.12.2020 проведено дренирование плевральной полости слева, пассивного сброса воздуха по дренажу не получено, в связи с чем выполнено активное дренирование по Редону. В динамике взяты мазки зев/нос на наличие SARS-CoV-2, 28.12.2020 вновь получен положительный результат на COVID-19. В качестве терапии больному назначены анальгетики, увлажненный кислород, противовирусные и антибактериальные препараты. На фоне сочетанной оперативной и консервативной терапии отмечена положительная динамика через неделю. По результатам спиральной компьютерной томографии грудной клетки от 06.01.2021 (рис. 2) диагностировано расправление правого и левого легкого, выраженное уменьшение объема свободного газа и жидкости в левой плевральной полости с сохранением минимальных следов воздуха, снижение пневматизации по типу матового стекла сливного характера, выраженные ретикулярные изменения в легочных полях с обеих сторон на всех уровнях, мелкий кальцинат в нижней доле слева. Больной выписан в удовлетворительном состоянии 09.01.2021 (72-й день заболевания).

### Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует затяжное течение новой коронавирусной инфекции с развитием пневмонии и впоследствии осложнений в виде пневмоторакса. Неблагоприятное течение заболевания, длительная вирусная репликация SARS-CoV-2 с развитием поздней фазы COVID-19 у ребенка могут быть объяснены сочетанием этиологических факторов, тропных к дыхательной системе, наличием фоновой генетической патологии, дефектом иммунной системы в раннем периоде заболевания с развитием патологического ответа врожденной и адаптивной иммунной системы организма на массивную вирусную инфекцию. Данный пациент нуждается в дальнейшем наблюдении и обследовании, длительном этапе реабилитации.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Заплатников А.Л., Свиницкая В.И.* COVID-19 и дети. Русский медицинский журнал 2020; 28(6): 20–22. [Zaplatnikov A.L., Svintsitskaya V.I. Covid-19 and children. Russkii meditsinskii zhurnal 2020; 28(6): 20–22. (in Russ.)]
2. *Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J. et al.* SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med 2020; 382(17): 1663–1665. DOI: org/10.1056/NEJMc2005073

3. Zhang B., Zhou X., Qiu Y., Song Y., Feng F., Feng J. et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. PLoS One 2020; 15(7): e0235458. DOI: 10.1371/journal.pone.0235458
4. Bousquet J., Anto J.M., Iaccarino G., Czarlewski W., Haah tela T., Anto A. et al. Is diet partly responsible for differences in COVID-19 death rates between and within countries? Clin Transl Allergy 2020; 10: 16. DOI: 10.1186/s13601-020-00323-0
5. Мелехина Е.В., Горелов А.В., Музыка А.Д. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года. Вопросы практической педиатрии 2020; 15(2): 7–20. [Melekhina E.V., Gorelov A.V., Muzyka A.D. Clinical characteristics of COVID-19 in children of different ages. s. Literature review as of April 2020. Voprosy prakticheskoi pediatrii 2020; 15(2): 7–20. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817-7646-2020-2-7-20
6. Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на апрель 2020). Педиатрическая фармакология 2020; 17(2): 85–94. [Namazova-Baranova L.S. Coronaviral Infection (COVID-19) in Children (Situation on April 2020). Pediatricheskaya farmakologiya 2020; 17(2): 85–94. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v17i2.2094
7. Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I., Starshinova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y. Immunogenetic Predictors of Severe COVID-19. Vaccines (Basel) 2021; 9(3): 211. DOI: 10.3390/vaccines9030211
8. Гудима Г.О., Хаитов Р.М., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции. Иммунология. 2021; 42 (3): 198–210. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>
9. Starshinova A., Malkova A., Yablonskiy P., Shoenfeld Y., Zinchenko U., Dovgalyk I., Kudlay D., Glushkova A. Efficacy of different types of therapy for COVID-19: a comprehensive review. Life. 2021; 11(8): 753.
10. Махнева Н.В., Тарасова З.М., Нароган М.В., Давиденко Е.Б., Бобров М.А., Хохлова Т.Н. и др. Синдром Блоха–Сульцбергера (клинико-иммунопатологическое наблюдение). Клиническая дерматология и венерология 2013; 11(6): 36–45. [Makhneva N.V., Tarasova Z.M., Narogan M.V., Davidenko E.B., Bobrov M.A., Khokhlova T.N. et al. Bloch–Sulzberger syndrome (a clinical and immunopathological observation). Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya 2013; 11(6): 36–45. (in Russ.)]
11. Черникова Т.И., Шеншилов Л.А., Васина Т.Н., Зубцова Т.И., Ставцева С.Н., Вислобоков А.В. Тяжелая форма синдрома Блоха–Сульцбергера у новорожденного ребенка. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(5): 59–62. [Chernikova T.I., Shepilov L.A., Vasina T.N., Zubtsova T.I., Stavtseva S.N., Vislobokov A.V. Severe Bloch–Sulzberger syndrome in a newborn baby. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2014; 59(5): 59–62. (in Russ.)]
12. Самойлова Ю.Г. Психопатологические особенности детей, подростков с ожирением и метаболическим синдромом Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2009. № 1 (52). С. 77–79. [Samoilova Y.G. Psychopathologic peculiarities of children, adolescents with obesity and metabolic syndrome Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology 2009. № 1 (52). С. 77–79.]

Поступила: 20.11.21

Received on: 2021.11.20

*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.*

## Трудности наблюдения недоношенных в учреждениях амбулаторного звена (третьего этапа выхаживания)

И.В. Колтунцева, Л.В. Сахно, С.В. Баирова, Т.В. Мишкина, М.О. Ревнова

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

## Difficulties in monitoring of premature infants in outpatient facilities (third stage of nursing)

I.V. Koltuntseva, L.V. Sakhno, S.V. Bairova, T.V. Mishkina, M.O. Revnova

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

Преждевременные роды остаются актуальной проблемой современного здравоохранения во всем мире. В то же время совершенствование неонатальной помощи недоношенным детям привело к существенному снижению младенческой смертности и повышению выживаемости детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Выхаживание и наблюдение таких детей требует особого подхода. Каждый недоношенный ребенок имеет одну или несколько причин раннего развития хронической патологии и нуждается в длительном, дифференцированном, непрерывном наблюдении при условии четкой преемственности всех этапов выхаживания.

В статье представлены результаты наблюдения недоношенных детей в 20 поликлиниках Санкт-Петербурга на первом году жизни и на момент исследования. Проанализированы истории развития (форма 112/у) 88 детей, рожденных раньше срока (от 22 до 36 нед беременности). Определено, что наиболее часто в группы диспансерного наблюдения входят дети с патологией центральной нервной системы, органов зрения, хирургическая патология. Выявлена недостаточность охвата вакцинопрофилактикой (от 33 до 78% по разным вакциноуправляемым инфекциям) не только дополнительными препаратами по группе риска, но и основными прививками Национального календаря. Наблюдение недоношенных детей, их реабилитация и абилитация являются ответственностью третьего (амбулаторного) уровня выхаживания. Однако отсутствие единых подходов к диспансерному наблюдению, восстановительному лечению недоношенных, отсутствие четкой маршрутизации создают трудности в ведении таких детей в условиях поликлиники. Авторами предложены варианты решения этой важной задачи с целью повышения эффективности доступности первичной педиатрической помощи недоношенным детям по месту жительства ребенка.

**Ключевые слова:** недоношенные дет, реабилитация, абилитация, диспансерное наблюдение.

**Для цитирования:** Колтунцева И.В., Сахно Л.В., Баирова С.В., Мишкина Т.В., Ревнова М.О. Трудности наблюдения недоношенных в учреждениях амбулаторного звена (третьего этапа выхаживания). Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 108–114. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-108-114

Premature birth remains an urgent problem of modern healthcare around the world. At the same time, the improvement of neonatal care for premature babies has led to a significant decrease in infant mortality and an increase in the survival rate of children with very low and extremely low body weight. Nursing and monitoring such children requires a special approach. A premature baby has one or more reasons for the early development of chronic pathology and needs a long-term, differentiated, continuous monitoring, provided a clear continuity of all stages of nursing.

The article presents the results of observation of premature babies in 20 polyclinics of Saint Petersburg in the first year of life at the time of the study. The authors analyzed medical histories (form 112/y) of 88 children born prematurely (from 22 to 36 weeks of gestation). It has been determined that most often the dispensary observation groups include children with pathology of the central nervous system, organs of vision, and surgical pathology. Insufficient coverage with vaccine prophylaxis (from 33 to 78% for various vaccine-preventable infections) was revealed not only with additional drugs for the risk group, but also with the main vaccinations of the National Calendar. Monitoring premature babies, their rehabilitation and habilitation are the responsibility of the third (outpatient) level of nursing. However, the lack of uniform approaches to dispensary observation, rehabilitation treatment of premature babies, the lack of clear routing create difficulties in the management of such children in a polyclinic. The authors proposed options for solving this important problem in order to increase the efficiency of the primary pediatric care for premature babies at the place of residence of the child.

**Key words:** premature babies, rehabilitation, habilitation, clinical observation.

**For citation:** Koltuntseva I.V., Sakhno L.V., Bairova S.V., Mishkina T.V., Revnova M.O. Difficulties in monitoring of premature infants in outpatient facilities (third stage of nursing). Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(6): 108–114 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-108-114

© Коллектив авторов, 2021

**Адрес для корреспонденции:** Колтунцева Инна Викторовна – к.м.н., доц. кафедры поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4327-1260

Сахно Лариса Викторовна – к.м.н., доц. кафедры поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6818-6695  
Мишкина Татьяна Владимировна – к.м.н., доц. кафедры поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-5498-6061

e-mail: tatjana262976@gmail.com

Баирова Светлана Вадимовна – к.м.н., доц. кафедры поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5125-1094

Ревнова Мария Олеговна – д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

**В** 2012 г. Россия перешла на новые критерии рождения – согласно приказу МЗ РФ №1687н от 27 декабря 2011 г. – живорожденными считаются дети с массой тела от 500 г и сроком гестации от 22 нед. Преждевременные роды представляют актуальную проблему здравоохранения всех стран мира как развивающихся, так и экономически развитых. Ухудшение состояния здоровья современных женщин, тенденции к увеличению среднего возраста наступления беременности закономерно ведут к широкому применению экстракорпорального оплодотворения, повышению частоты развития многоплодной беременности и вынашиванию плода на фоне отягощенного анамнеза [1–4].

За последние годы значительно выросло качество неонатальной медицинской помощи, оказываемый в перинатальных региональных центрах, что закономерно снизило младенческую смертность и увеличило количество выживших детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела [5]. В настоящее время число детей, родившихся раньше срока, составляет 6–12% от числа всех новорожденных, из них с очень низкой массой тела – 1–1,8%, а с экстремально низкой массой тела – 0,4–0,5% [1]. Особенности детей данной группы состоят в сочетании глубокой морфофункциональной незрелости и большого числа сопутствующей перинатальной патологии, включающей поражение центральной нервной системы (ЦНС), внутриутробное инфицирование, anomalies развития и врожденные пороки внутренних органов, патологию зрения и слуха, которые нередко трансформируются в хроническую патологию, вплоть до формирования инвалидности [6–8].

На первом месте среди причин инвалидизации глубоконедоношенных детей находятся заболевания ЦНС (у новорожденных с очень низкой массой тела – 45% и экстремально низкой массой тела – 70%), на втором – врожденные anomalies (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (20 и 17% соответственно), на третьем – болезни органов дыхания (15 и 10% соответственно), на четвертом – болезни глаза и его придаточного аппарата (10 и 3% соответственно). На пятом месте по распространенности в группе детей с экстремально низкой массой тела стоят болезни уха и сосцевидного отростка (10%), которые отсутствуют в группе детей с очень низкой массой тела при рождении [9]. В большинстве случаев нарушается несколько функций организма. Формирование инвалидности сопровождается ограничением основных категорий жизнедеятельности: передвижения, самообслуживания, общения, обучения, ориентации и контроля за своим поведением. Кроме тяжелых морфофункциональных нарушений, у этих детей сохраняются склонность к бактериально-вирусным поражениям бронхолегочной системы, нарушению ферментативных функций кишечника и состава кишечной микрофлоры,

дефицитным состояниям – анемии, рахиту, белково-энергетической недостаточности [10, 11].

По опыту ведущих российских медицинских учреждений, оказывающих помощь недоношенным детям, при своевременной и полноценной реабилитации в значительном проценте случаев удается достигнуть частичного или полного восстановления функций (до 40% при перинатальной церебральной патологии) [12, 13]. В Российской Федерации принята трехуровневая система наблюдения и лечения недоношенных детей. Первые два этапа выхаживания осуществляются в реанимации и отделении патологии новорожденных. Третий этап – комплексное наблюдение в центрах восстановительного лечения или кабинетах катамнестического наблюдения. Внедрение такой системы позволяет значительно повысить эффективность реабилитационных мероприятий. В настоящее время отсутствуют единые стандарты организации данных этапов наблюдения (особенно третьего этапа) недоношенных детей не только в нашей стране, но и в мире. Длительность этого наблюдения не регламентирована. Так, в России она составляет 3 года, в Португалии 5 лет, в Бельгии 8 лет, в большинстве европейских стран 2 года [6, 10, 14].

На практике третий этап в большинстве регионов Российской Федерации проводится в кабинетах катамнеза при перинатальных центрах или стационарах и не всегда имеется тесная связь с амбулаторным звеном по месту жительства, где непосредственно наблюдается недоношенный ребенок. Определенная разобщенность между научно-обоснованными высокими технологиями выхаживания недоношенных младенцев и наблюдением за их развитием в амбулаторно-поликлинических условиях снижает эффективность комплексной программы индивидуальной реабилитации и абилитации [6].

Диспансеризация недоношенного ребенка в поликлинике – это сложная и многофункциональная задача, так как каждый такой пациент имеет одну или несколько причин раннего развития хронической патологии [15, 16]. Необходимы четкие регламентированные и мультидисциплинарные подходы, направленные на повышение качества жизни пациентов данной категории [17, 18]. Отсутствие четкой нормативно-правовой базы осложняет осуществление наблюдения детей данной группы в условиях поликлиники. Ведение таких детей обуславливает необходимость как общего плана наблюдения, так и индивидуализированного подхода, а также дополнительных знаний педиатра по особенностям реабилитационного периода недоношенных [19]. Не следует забывать и об этических проблемах неонатологии, решение которых невозможно без поддержки на государственном уровне [20].

**Цель исследования:** по данным истории развития ребенка (форма 112/у (Ф112/у)) оценить динамическое наблюдение за недоношенными детьми

в условиях амбулаторного звена в первый год жизни (третьего этапа выхаживания) и диспансерное наблюдение на момент исследования.

### Характеристика детей и методы исследования

Разработана карта исследования из 53 показателей. Критерием отбора служил срок гестации при родах менее 37 нед. Методом случайной выборки в 20 поликлиниках различных районов Санкт-Петербурга были изучены Ф112/у 88 недоношенных детей, из них 49 мальчиков и 39 девочек. Средний возраст детей составил 1 год 9 мес (от 1 мес до 17 лет). Средний срок гестации при рождении – 33 нед (от 22 до 36 нед). Родоразрешение чаще всего было выполнено путем кесарева сечения (56 детей). Все дети были разделены на группы по массе тела при рождении: дети с экстремально низкой массой тела (5 детей – 5,7% из выборки), с очень низкой массы тела (12 детей – 13,7% выборки), с низкой массой тела (20 детей – 22,7%), с массой более 2 кг (51 ребенок – 57,9%). Проведен статистический анализ имеющихся данных в программе Excel.

### Результаты и обсуждение

Средняя масса тела при рождении детей из группы с экстремально низкой массой тела составила 630 (430–920) г, средняя длина тела 30,7 см; в группе с очень низкой массой тела – 1204 (1070–1490) г и 36,6 см; в группе с низкой массой тела – 1796 (1540–1980) г и 41,3 см; в группе с массой более 2 кг – 2423 (2020–3190) г и 46 см соответственно. Средний возраст при выписке из родильного дома или переводе в отделение патологии новорожденных – 8 дней. Средний возраст при выписке из отделения патологии новорожденных – 39 дней.

Находились на грудном вскармливании до года 53,4% детей. В среднем недоношенные дети

приложены к груди на 8-е сутки. Прикормы вводились чаще согласно скорректированному, а не паспортному возрасту. Каша в качестве первого прикорма у детей с экстремально низкой массой тела вводилась согласно скорректированному возрасту в 5 мес, паспортный возраст составлял в среднем 8,5 мес. У детей с массой тела при рождении более 1000 г в качестве первого прикорма чаще вводились овощи, паспортный возраст при этом составлял 5,5–6,1 мес. Сроки введения прикормов представлены на рис. 1. Профилактика рахита в исследуемых группах проводилась со 2-го месяца жизни, чаще в дозировке 1500 МЕ.

Среди всех детей исследуемых групп имели какой-либо диагноз при выписке из отделения патологии новорожденных (или роддома) 55%, из них на диспансерном учете на момент исследования состоят 58% детей; при этом на первом месте по частоте были заболевания ЦНС (в возрасте до 1 года чаще всего перинатальная энцефалопатия с различными синдромами, старше 1 года – задержка психоречевого развития, синдром дефицита внимания и гиперактивности, детский церебральный паралич и др.), на втором месте – патология органа зрения, на третьем – хирургическая патология (рис. 2).

По данным учетных форм Ф112/у, охват реабилитационными программами в возрасте до 1 года недоношенных разных районов города составил 16%. Отмечается низкий охват прививками на момент исследования (рис. 3).

Средний возраст первой вакцинации БЦЖ составил от 1,7 мес (в группе более 2 кг) до 5 мес жизни (дети с экстремальной низкой массой тела). Общий охват законченной по возрасту вакцинацией детей на момент исследования составил: БЦЖ – 77,78% (в возрасте 1 года – 53,4%); коклюш, дифтерия,



Рис. 1. Средний возраст введения прикормов в группах по массе тела (при рождении).

Fig. 1. The average age of the introduction of complementary foods in groups by weight at birth.

столбняк (КДС) – 61,1% (в возрасте 1 года – 38,64%); гепатит В и полиомиелит – 50% (в возрасте 1 года гепатит В – 38,6%, полиомиелит – 33%); пневмококк – 44,4% (в 1 год – 20,45%); корь, эпидемический паротит, краснуха (КПК) – 38,9% (в 1 год – 22,7%); гемофильная инфекция – 33,3% (в 1 год – 15,9%). Прививочный статус детей в возрасте 1 года представлен на рис. 4 и 5.

Необходимо отметить, что у детей, рожденных до 32-й недели гестации, прививки в среднем начаты с 11 мес, у детей, рожденных в 32–36 нед – с 5 мес, в среднем по выборки – с 7 мес. Все дети привиты по индивидуальному плану и не догнали Национальный календарь прививок к 3 годам. Прививка от ротавирусной инфекции не сделана ни у одного ребенка из выборки (вероятно, в силу ограничения возраста первой вакцинации). Мы не исключаем, что ф.112/у могут содержать неполную информацию о наблюдении недоношенных. Это связано с тем, что при наблюдении таких детей в различных медицинских организациях (кабинеты катамнеза, центры развития, центры реабилитации, частные медицинские центры и т.д.) сведения о проводимых лечебно-профилактических мероприятиях не всегда поступают в детскую поликлинику.

Мы опросили 20 участковых педиатров и 30 матерей недоношенных детей разного возраста, предполагая выяснить причину неполных сведений в ф.112/у, низкого охвата вакцинацией и несвоевременных сроков введения прикормов недоношенным на педиатрическом участке. Среди наиболее частых причин в обеих группах опроса отмечены следующие:

– большее доверие к Перинатальным центрам и отделениям патологии новорожденных, где ранее

наблюдались дети и, как следствие, отказ от обращения в поликлинику детей первого года жизни и раннего возраста;

– существование интернет-ресурсов, активно информирующих и рекламирующих частные клиники и эксклюзивные программы реабилитации недоношенных вне поликлиник;

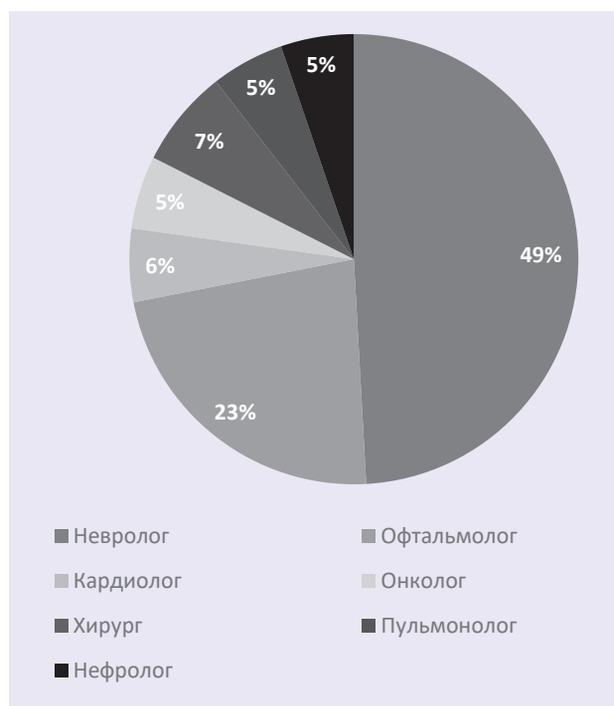


Рис. 2. Диспансеризация детей на момент исследования (2019 г.).

Fig. 2. Clinical examination of children at the time of the study (2019).



Рис. 3. Прививочный статус детей 2003–2019 г. рождения на момент исследования в зависимости от массы тела (г) при рождении.

Fig. 3. Vaccination status of children 2003–2019 birth at the time of the study depending on weight (g) at birth.

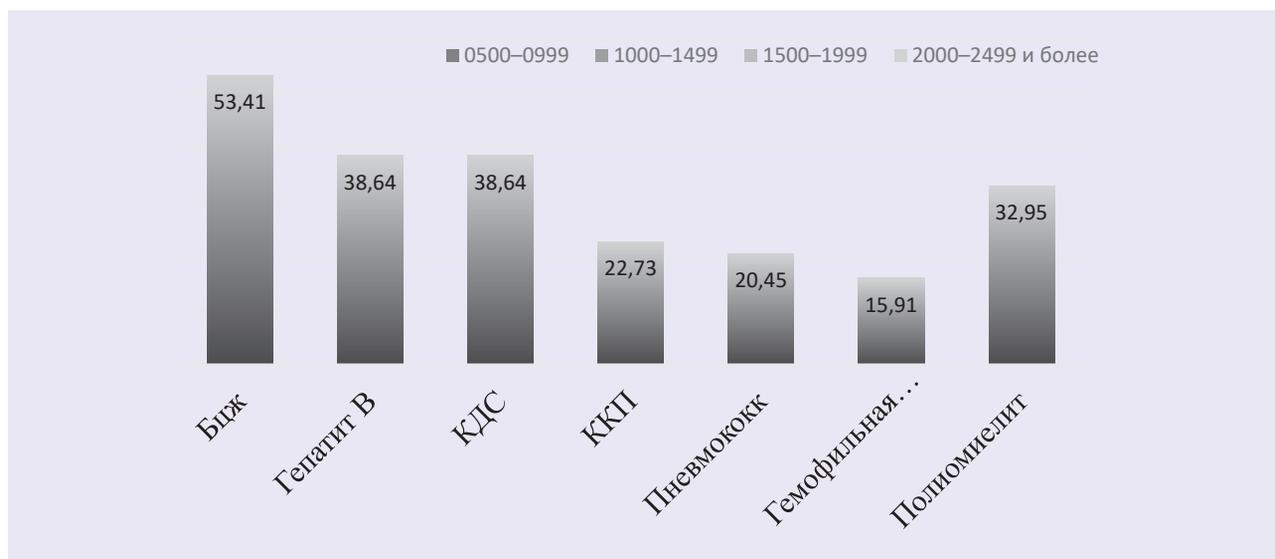


Рис. 4. Прививочный статус недоношенных детей в возрасте 1 года, %.  
 Fig. 4. Vaccination status of premature infants aged 1 year, %.

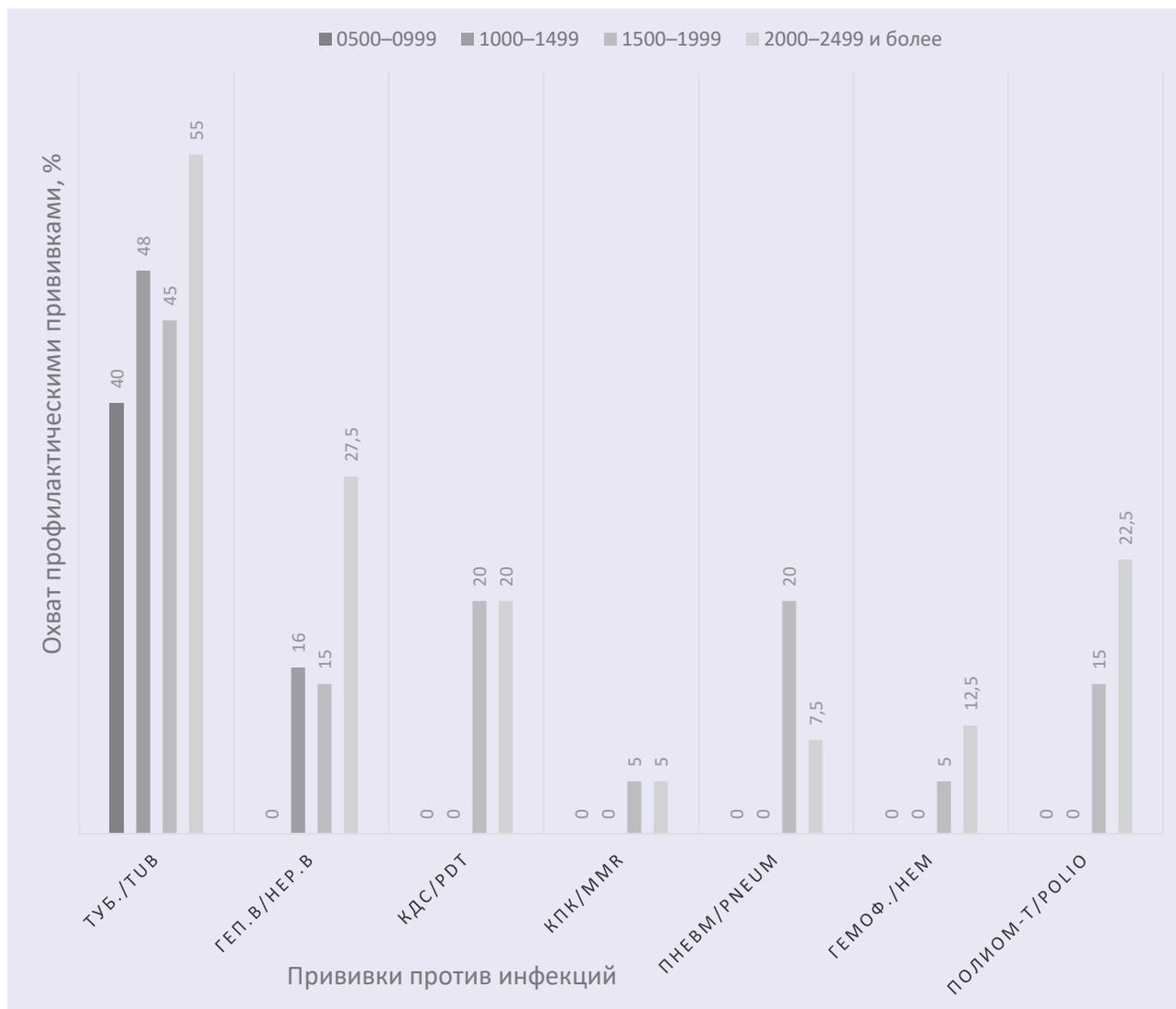


Рис. 5. Прививочный статус (%) недоношенных детей в 1й год жизни в зависимости от массы тела (г) при рождении.  
 Fig. 5. Vaccination status (%) of premature infants at 1 year of age depending on body weight (g) at birth.

– отсутствие специалистов нужного профиля в поликлинике (особенно пульмонологов, гастроэнтерологов и отоларингологов, нутрициологов);

– отсутствие в некоторых поликлиниках комплексных импортных вакцин, которыми хотя бы прививать своих детей родители;

– недостаточная информированность педиатров о рекомендуемых Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни сроках введения прикорма недоношенным; опасения родителей по поводу раннего, по их мнению, введения новой пищи ребенку.

## Заключение

Таким образом, по данным ф.112/у выявлен низкий охват прививками и реабилитационными программами недоношенных разных районов города, а также отсутствие полных данных в поликлинике по наблюдению детей этой группы специалистами других медицинских центров, что затрудняет учет охвата и качества диспансерного наблюдения такой уязвимой категории детей как недоношенные.

Отсутствие единых подходов к диспансеризации недоношенных после выписки из стационара вносит

трудности при наблюдении этих пациентов участковым педиатром. Необходима централизованная система контроля катамнеза недоношенных, разработка и реализация программ абилитации и реабилитации с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента, а также схем догоняющей вакцинации и программ питания недоношенных детей. В условиях современного развития системы здравоохранения лучшим решением этой проблемы безусловно будет ЕГИСЗ (единая государственная информационная система здравоохранения), в которой будет представлена индивидуальная карта каждого ребенка, и ее заполнение станет обязательным для всех государственных и частных медицинских учреждений на территории РФ.

С нашей точки зрения, целесообразно также выделить на 10 тыс. детского населения 0,25–0,5 ставки педиатра кабинета катамнеза, подготовленного по специальным программам. Этот специалист смог бы наблюдать недоношенных детей в поликлинике, в непосредственной близости от места жительства ребенка, контролировать выполнение индивидуальных программ реабилитации и вакцинопрофилактики на протяжении 3–5 лет. Такая помощь была бы эффективной и доступной.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Cousens S., Blencowe H., Stanton C., Chou D., Ahmed S., Steinhardt L. 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
2. Архипова М.Ю., Захарова С.Ю. Оценка состояния здоровья глубоконедоношенных детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016; 61(1): 32–36. [Arhipova M.Yu., Zaharova S.Yu. Health status of very premature infants. status evaluation in extremely premature infants. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; 61(1): 32–36. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-1-32-36
3. Blencowe H., Cousens S., Mullany L.C., Lee A.C., Kerber K., Wall S. Clean birth and postnatal care practices to reduce neonatal deaths from sepsis and tetanus: a systematic review and Delphi estimation of mortality effect. *BMC Public Health* 2011; 11(3): 64–75. DOI: 10.1186/1471-2458-11-S3-S11
4. Виноградова И.В., Краснов М.В. Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении в отдаленные периоды жизни. *Вестник современной клинической медицины* 2013; 6 (1): 20. [Vinogradova I.V., Krasnov M.V. The state of health of children with extremely low weight at birth in remote periods of life. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny* 2013; 6 (1): 20. (in Russ.)]
5. Руководство по перинатологии. Под ред. Д.О. Иванова. Информ-Навигатор; 2015: 1080. [Guidelines for perinatology. Editor D.O. Ivanova. Inform-Navigator; 2015: 1080. (in Russ.)]
6. Валиулина А.Я., Ахмадеева Э.Н., Кривкина Н.Н. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела. *Вестник современной клинической медицины* 2013; 6 (1): 34–41. [Valiulina A.Ya., Ahmadeeva E.N., Kryvkina N.N. The problems and perspectives of successful resuscitation and rehabilitation of children born with low and extremely low birth weight. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny* 2013; 6 (1): 34–41. (in Russ.)]
7. Spittle A.G., Ferretti C., Anderson P.J., Orton G., Eeles A., Bates L. et al. Improving the outcome of infants born at <30 weeks' gestation – a randomized controlled trial of preventative care at home. *BMC pediatr* 2009; 3 (9): 73. DOI: 10.1186/1471-2431-9-73
8. Филькина О.М., Воробьева Е.А., Долотова Н.В., Матвеева Е.А., Малышкина А.И., Гаджимурадова Н.Д. Факторы риска и алгоритм прогнозирования нарушений здоровья к году жизни у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Анализ риска здоровью* 2016; 13(1): 69–76. [Fil'kina O.M., Vorob'eva E.A., Dolotova N.V., Matveeva E.A., Malyschkina A.I., Gadzhimuradova N.D. Risk factors and prediction chart of violation algorithm of health of the one year-olds born with very low and extremely low birth weight. *Analiz riska zdorov'yu* 2016; 13(1): 69–76. (in Russ.)]
9. Матвеева Е.А., Филькина О.М., Малышкина А.И., Назаров С.Б., Долотова Н.В., Уповалов С.А. Инвалидность детей раннего возраста, родившихся с массой тела менее 1500 г. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(3): 62–70. [Matveeva E.A., Fil'kina O.M., Malyschkina A.I., Nazarov S.B., Dolotova N.V., Uposalov S.A. Disability of infants born with a body weight of less than 1500 grams. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2017; 62(3): 62–70. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-66-70
10. Шавалиев Р.Ф., Клетенкова Г.Р., Гайнетдинова Д.Д. Мультидисциплинарная этапная реабилитация новорожденных детей с перинатальной патологией в условиях детской многопрофильной больницы. *Вестник современной клинической медицины* 2013; 6(1): 90–94. [Shavaliyev R.F., Kletenkova G.R., Gajnetdinova D.D. Phasing multidisciplinary rehabilitation of newborns with perinatal in child hospital. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny* 2013; 6(1): 90–94. (in Russ.)]
11. Ахмадеева Э.Н., Валиулина А.Я., Кривкина Н.Н. Влияние неонатальной реанимации на соматический статус

- и психомоторное развитие недоношенных детей, перенесших критические состояния. Вестник современной клинической медицины 2013; 6 (1): 12–16. [Ahmedeeva E.N., Valiulina A.Ya., Kryukina N.N. The impact of neonatal resuscitation for somatic status and psychomotor development of premature infants who suffer from critical situations during newborn period. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny 2013; 6 (1): 12–16. (in Russ.)]
12. Некрасова Н.В., Федянина Е.А., Плотникова О.А. Медико-социальные аспекты инвалидности у недоношенных детей. Экспертиза и реабилитация 2013; 4: 15–17. [Nekrasova N.V., Fedyanina E.A., Plotnikova O.A. Medical and social aspects of disability among prematurely born children. Ekspertiza i reabilitatsiya 2013; 4: 15–17. (in Russ.)]
  13. Glass H.C., Costarino A.T., Stayer S.A., Brett C.M., Cladis F., Davis P.J. Outcomes for Extremely Premature Infants. Anesthesia Analgesia 2015; 120(6): 1337–1351. DOI: 10.1213/ane.0000000000000705
  14. Лебедева О.В., Полянина Э.З., Кирилочев О.К., Каширская Е.И. Абилизация глубоконедоношенных новорожденных: значение и перспективы развития. Астраханский медицинский журнал 2019; 1(14): 17–27. [Lebedeva O.V., Polyamina E.Z., Kirilochev O.K., Kashirskaia E.I. Abilitation of very premature newborns: significance and prospects for development. Astrakhanskii meditsinskii zhurnal 2019; 1(14): 17–27. (in Russ.)] DOI: 10.17021/2019.14.1.17.27
  15. Волянюк Е.В., Сафина А.И. Комплексная реабилитация недоношенных детей на первом году жизни. Вестник современной клинической медицины 2013; 6 (6): 59–62. [Volyanyuk E.V., Safina A.I. Integrated rehabilitation premature infants in the first year of life. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny. 2013; 6 (6): 59–62. (in Russ.)]
  16. Ворошилина К.И., Ровда Ю.И. Качество жизни недоношенных детей, родившихся с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, по результатам катamnестического наблюдения в условиях перинатального центра. Современные проблемы науки и образования 2015; (6): 92. [Voroshilina K.I., Rovda Yu.I. Quality of life in premature babies with low, very low and extremely low birth weight, according to follow-up in perinatal center. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2015; (6): 92. (in Russ.)]
  17. Захарова Л.И., Кольцова Н.С., Тупикова С.А., Куликова Н.И. Недоношенный ребенок – мультидисциплинарная проблема и особенности ее решения на современном этапе. Практическая медицина 2016; 8(100): 19–22. [Zaharova L.I., Kol'cova N.S., Tupikova S.A., Kulikova N.I. Premature newborn as a multidisciplinary problem and its solution at the present stage. Prakticheskaya meditsina 2016; 8(100): 19–22. (in Russ.)]
  18. Шабалов Н.П. Этические проблемы в неонатологии. Педиатрия 2016; 95 (4): 58–62. [Shabalov N.P. Ethical problems in neonatology. Pediatriya 2016; 95 (4): 58–62. (in Russ.)]
  19. Liu L., Johnson H.L., Cousens S., Perin J., Scott S., Lawn J.E. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. Lancet 2012; 379(9832): 2151–2161. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1
  20. Федорова Л.А. Особенности психомоторного развития и методы реабилитации недоношенных детей после выписки. Вестник современной клинической медицины 2014; 7 (6): 62–63. [Fedorova L.A. Psychomotor development and rehabilitation methods in preterm infants after discharge. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny 2014; 7 (6): 62–63. (in Russ.)]

Поступила: 05.02.21

Received on: 2021.02.05

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

## Опыт использования пробиотического штамма энтерококка в длительной нутриционной поддержке детей, родившихся недоношенными

Н.В. Гончар<sup>1</sup>, М.С. Федорова<sup>2</sup>, Г.Г. Алехина<sup>3</sup>, А.Н. Суворов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

## Experience of using a probiotic strain of *Enterococcus* in long-term nutritional support for premature children

N.V. Gonchar<sup>1</sup>, M.S. Fedorova<sup>2</sup>, G.G. Alekhina<sup>3</sup>, A.N. Suvorov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Children's City Multidisciplinary Clinical Specialty Center for High Medical Technology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

**Цель исследования.** Оценка опыта использования пробиотического штамма энтерококка в длительной нутриционной поддержке детей, родившихся недоношенными.

**Характеристика детей и методы исследования.** Выборку детей формировали в период 2014–2015 гг. В нее вошли 11 недоношенных детей первого года жизни, длительно получавших антибиотики. Критерии включения в исследование: недоношенность любой степени тяжести, подписание информированного согласия родителей на проведение в амбулаторных условиях программы реабилитации детей, включающей длительную нутриционную поддержку пробиотическим штаммом энтерококка. Критерии невключения в исследование: грубые врожденные пороки развития; наследственные болезни обмена веществ, тяжелые формы органической патологии ЦНС. Критерии исключения из исследования: тяжелые формы соматической и инфекционной патологии, использование других пробиотиков. Пробиотический штамм энтерококка – *E. faecium* L3 (№ RU. 77.99.26.009.E.002272.02.11) в виде жидкой формы (биомассы, выращенной на безмолочной основе) с титром не менее 10<sup>8</sup> КОЕ/мл назначали детям внутрь по 1 мл 2 раза в день во время приема пищи. Оценивали безопасность и клиническую эффективность длительного использования пробиотического штамма энтерококка.

**Результаты.** Отмечена эффективность длительного использования пробиотического штамма энтерококка в качестве нутриционной поддержки недоношенных детей для адекватного психомоторного и физического развития. Выявлено исчезновение проявлений атопического дерматита на фоне приема пробиотического штамма энтерококка. В процессе исследования установлена безопасность длительного приема пробиотического штамма энтерококка как составной части программы реабилитации у недоношенных детей, выхаживание которых закончилось в условиях стационара.

**Заключение.** Продолжение исследований по оценке клинической эффективности длительного приема пробиотиков у детей первого года жизни, родившихся недоношенными и длительно получавших антибиотики, можно признать весьма перспективным.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, нутриционная поддержка, пробиотический штамм энтерококка, психомоторное развитие, физическое развитие.

**Для цитирования:** Гончар Н.В., Федорова М.С., Алехина Г.Г., Суворов А.Н. Опыт использования пробиотического штамма энтерококка в длительной нутриционной поддержке детей, родившихся недоношенными. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 115–120. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–6–115–120

**Objective.** To evaluate the experience of using a probiotic strain of enterococcus in long-term nutritional support of premature infants. Characteristics of children and research methods. The children were selected in 2014–2015. The study included 11 premature babies of the first year of life, treated with antibiotics for a long time. Inclusion criteria: prematurity of any severity, signed informed consent from parents to conduct an outpatient rehabilitation program for children, including long-term nutritional support with a probiotic strain of enterococcus. Exclusion criteria: gross congenital malformations; hereditary metabolic diseases, severe forms of organic pathology of the central nervous system. Exclusion criteria: severe forms of somatic and infectious pathology, use of other probiotics. The probiotic strain of enterococcus – *E. faecium*L3 (No. RU. 77.99.26.009.E.002272.02.11) in the liquid form (biomass grown on a dairy-free basis) with a titer of at least 10<sup>8</sup> CFU/ml was orally administered to children 1 ml 2 times a day while eating. The authors evaluated safety and clinical efficacy of long-term use of the probiotic strain of enterococcus.

**Results.** The authors noted the effectiveness of long-term use of a probiotic strain of enterococcus as nutritional support for premature infants for adequate psychomotor and physical development. They revealed the disappearance of the manifestations of atopic dermatitis while taking a probiotic strain of enterococcus. In the course of the study, the safety of long-term intake of a probiotic strain of enterococcus was established as an integral part of the rehabilitation program for premature babies, who completed their nursing in a hospital.

**Conclusion.** The continuation of studies to assess the clinical efficacy of long-term intake of probiotics in children of the first year of life who were born prematurely and received antibiotics for a long time can be considered very promising.

**Key words:** premature infants, nutritional support, probiotic strain of enterococcus, psychomotor development, physical development.

**For citation:** Gonchar N.V., Fedorova M.S., Alekhina G.G., Suvorov A.N. Experience of using a probiotic strain of *Enterococcus* in long-term nutritional support for premature children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(6): 115–120 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–6–115–120

Морфофункциональное состояние пищеварительной системы у недоношенных детей, зависящее от гестационного возраста, не обеспечивает адекватного переваривания и усвоения пищи на протяжении длительного времени после рождения. В этих условиях питание недоношенных детей, обогащенное пробиотиками, ускоряет созревание слизистой оболочки кишечника, повышает ее защитные свойства, способствует коррекции нутритивного статуса [1]. Многочисленные исследования свидетельствуют о положительном воздействии пробиотических штаммов энтерококков на процессы формирования микробиоценоза кишечника и показатели жизнедеятельности организма человека, включая недоношенных детей [2, 3]. Вызывают интерес исследования по оценке безопасности и эффективности длительного применения пробиотиков с профилактической и лечебной целью у взрослых и детей [4, 5]. Показано, что прием *Lactobacillus GG* в течение 6 мес и более оказывал положительное действие на клиническое состояние, уменьшал проницаемость слизистой оболочки кишечника, снижал частоту развития респираторных инфекций, способствовал увеличению массы тела детей [6]. Однако подобные исследования весьма малочисленны [7]. В современных условиях важная задача перинатальной медицины на фоне увеличения числа выживших глубоко недоношенных детей состоит в предотвращении неблагоприятных последствий преждевременного рождения — тяжелых соматических заболеваний и патологии центральной нервной системы (ЦНС), что может быть достигнуто при проведении комплексной реабилитации на основе имеющихся факторов риска нарушения развития детей [8].

**Цель исследования:** оценка опыта использования пробиотического штамма энтерококка в длительной нутриционной поддержке детей, родившихся недоношенными.

#### Характеристика детей и методы исследования

Выборку детей, вошедших в исследование, формировали в период 2014–2015 гг. В нее вошли

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Гончар Наталья Васильевна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ORCID: 0000-0002-5938-2934

191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Федорова Марина Сергеевна — врач-неонатолог Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий, ORCID: 0000-0002-8254-9894

198205 Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14, А

Алехина Галина Геннадьевна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела молекулярной микробиологии Института экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0003-0275-6621

Суворов Александр Николаевич — член-корр. РАН, д.м.н., проф., рук. отдела молекулярной микробиологии Института экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0003-2312-5589

197376 Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

11 недоношенных детей (7 мальчиков и 4 девочки) первого года жизни, длительно получавшие антибиототики. Критерии включения детей в исследование: недоношенность любой степени тяжести, выхаживание в условиях отделения патологии новорожденных СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», последующее амбулаторное динамическое наблюдение у лечащего врача-неонатолога в консультационно-диагностическом центре, подписание информированного согласия родителей детей на проведение программы реабилитации, включающей длительную нутриционную поддержку пробиотическим штаммом энтерококка. Критерии невключения детей в исследование: грубые врожденные пороки развития, требующие хирургической коррекции; наследственные болезни обмена веществ, тяжелые формы органической патологии ЦНС. Критерии исключения детей из исследования: тяжелые формы соматической и инфекционной патологии, несоблюдение протокола исследования (использование других пробиотических препаратов).

Пробиотический штамм энтерококка — *E. faecium* L3 (№ RU. 77.99.26.009.E.002272.02.11) в виде жидкой формы (биомассы, выращенной на безмолочной основе) с титром не менее  $10^8$  КОЕ/мл назначали детям внутрь по 1 мл 2 раза в день во время приема пищи. Эффективность нутриционной поддержки недоношенных детей пробиотическим штаммом *E. faecium* L3 оценивали по динамике психомоторного развития, прибавке массы и длины тела, состоянию неспецифической резистентности к инфекционным заболеваниям. О безопасности пробиотического штамма *E. faecium* L3 судили по отсутствию нарушений аппетита, частоте и характеру стула, отсутствию проявлений пищевой аллергии.

Оценку безопасности длительного приема пробиотического штамма энтерококка и эффективности нутриционной поддержки проводили во время профилактических врачебных осмотров детей в консультационно-диагностическом центре, а также дистанционно по телефону (при нарушении регламентированного графика минимального числа осмотров детей — 1 раз в месяц).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий».

#### Результаты и обсуждение

Из наблюдавшихся 5 детей при рождении имели экстремально низкую массу тела (гестационный возраст от 25 до 31 нед), 2 — очень низкую массу тела (гестационный возраст 28–29 нед), 5 — низкую массу тела (гестационный возраст от 30 до 34 нед; см. таблицу). Среди наблюдавшихся 4 детей представляли пары близнецов: пациенты №4 и №5 (с массой тела

Таблица. Клиническая характеристика детей, получавших длительную нутриционную поддержку пробиотическим штаммом *E. faecium* L3  
 Table. Clinical characteristics of children who received long-term nutritional support with the probiotic strain *E. faecium* L3

Пациент	Пол	Гестационный возраст при рождении, нед	Масса тела при рождении, г	Возраст на начало приема пробиотика, мес	Масса тела на начало приема пробиотика, г	Возраст при завершении приема пробиотика, мес	Длительность приема пробиотика, мес	Число осмотров в период приема пробиотика	Масса тела при завершении приема пробиотика, г	Средняя прибавка массы тела в месяц, г	Психомоторное развитие при завершении приема пробиотика
1	Мальчик	25	570	3	2320	7,5	4,5	7	6000	818	Произносит слоги, садится, подтягиваясь
2	Девочка	26	700	3,5	2480	11,5	8	7	6600	515	Произносит «мама», «папа», ходит
3	Девочка	26	800	3	2415	9	6	8	6550	689	Произносит «мама», «папа», стоит
4	Мальчик	28	960	2,5	2950	4,5	2	7	5420	1235	Гулит, переворачивается со спины на живот
5	Девочка	28	1020	2,5	3110	4,5	2	6	5495	1192	Произносит звуки «а-а», «о-о», поднимается на руках, лежа на животе
6	Мальчик	29	1200	3	2700	4	1	3	3100	400	Реагирует на звуки, делает однообразные движения
7	Мальчик	30	1630	2,5	3420	9	6,5	3	9400	920	Произносит звуки «а-а», «о-о», переворачивается со спины на живот
8	Мальчик	30	1650	2,5	3680	9	6,5	3	9200	849	Произносит слоги, садится, подтягиваясь и не запрокидывая голову
9	Мальчик	31	720	3,5	2000	12,5	9	3	6900	538	Произносит «мама», «папа», стоит
10	Девочка	32	1800	3,3	2735	4,5	1,2	2	3164	420	Эмоционально плачет, делает однообразные движения
11	Мальчик	34	2220	1,5	3665	6	4,5	9	7170	797	Произносит «мама», «папа», ползает, встает, держась за опору

при рождении 960 и 1020 г соответственно), а также пациенты №7 и №8 (с массой тела при рождении 1630 и 1650 г соответственно).

Грудное вскармливание в начале назначения пробиотического штамма энтерококка получали только 2 ребенка, остальные получали адаптированные искусственные питательные смеси. Возраст детей в период назначения пробиотического штамма энтерококка был в пределах от 1,5 до 3,5 мес, что в каждом случае определялось длительностью стационарного этапа выхаживания. Масса тела при назначении пробиотического штамма энтерококка у детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, достигала 2000–2950 г, у детей с очень низкой массой тела – 2700–3110 г, у детей с низкой массой тела – 2735–3680 г.

По длительности приема пробиотического штамма энтерококка наблюдавшиеся пациенты образовали 4 группы. Дольше всех пробиотический штамм энтерококка в качестве нутриционной поддержки на фоне искусственного вскармливания (8–9 мес) получали 2 детей (пациенты №2 и №9), имевшие экстремально низкую массу тела при рождении. У пациентки №2 прибавка массы тела за 8 мес составила 4120 г (среднемесячная прибавка 515 г), прирост длины тела 36 см (среднемесячный прирост 4,5 см). В анамнезе ребенка внутрижелудочковое кровоизлияние II степени тяжести при рождении, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных II степени тяжести, анемия, младенческие колики в первом триместре жизни. Уровень психомоторного развития ребенка в возрасте 12 мес был удовлетворительным: произносила слова «мама», «папа», начала ходить. К периоду завершения приема пробиотического штамма энтерококка получала разнообразные прикормы (каши, овощное и мясное пюре, яйцо, рыбное пюре), имела 6 зубов. У пациента №9 прибавка массы тела за этот период 9 мес составила 4900 г (среднемесячная прибавка 538 г), прирост длины тела 38 см (среднемесячный прирост 4,2 см). В анамнезе пациента задержка внутриутробного развития, перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия, внутрижелудочковое кровоизлияние II степени тяжести, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных I степени тяжести, анемия, острая респираторная инфекция, младенческие колики в первом триместре жизни. Уровень психомоторного развития ребенка в возрасте 12 мес оценивался как вполне удовлетворительный: он произносил слова «мама», «папа», мог стоять без поддержки. К периоду завершения приема пробиотического штамма энтерококка мальчик получал прикормы (каши, овощное и мясное пюре, яйцо), имел 6 зубов. Пациенты №2 и №9, родившиеся с экстремально низкой массой тела, продемонстрировали безопасность и хорошую переносимость длительной нутриционной

поддержки пробиотическим штаммом энтерококка, а также достаточную ее эффективность, что выразилось в удовлетворительных значениях средних прибавок массы и длины тела за месяц, прогрессивном темпе овладения моторными навыками, речевого развития, в богатом рационе, соответствующем здоровым доношенным детям.

Трое детей принимали пробиотический штамм энтерококка в течение 6–6,5 мес (пациенты №3, №7 и №8). Пациентка №3 родилась с экстремально низкой массой тела, начала прием пробиотического штамма энтерококка в возрасте 3 мес на фоне грудного вскармливания. Прибавка массы тела за 9 мес у нее составила 4135 г (среднемесячная прибавка 689 г), прирост длины тела – 24 см (среднемесячный прирост 4 см). В анамнезе ребенка гипоксически-ишемическая энцефалопатия, внутрижелудочковое кровоизлияние II степени тяжести, ретинопатия недоношенных II степени тяжести, анемия, острая кишечная инфекция. До начала приема пробиотического штамма энтерококка имела неяркие проявления атопического дерматита, которые исчезли через 1 мес. Психомоторное развитие девочки не отставало: в возрасте 9 мес произносила слова «мама», «папа», могла стоять без поддержки. К периоду окончания приема пробиотического штамма получала 3 прикорма (каши, овощное и мясное пюре), имела 2 зуба. Физическое и психомоторное развитие пациентки №3 в возрасте 9 мес было сопоставимо с развитием пациентов №2 и №9 в возрасте 11,5–12,5 мес.

Пациенты №7 и №8 были близнецами, родившимися путем кесарева сечения с низкой массой тела. Принимали пробиотический штамм энтерококка в течение 6,5 мес. Прибавка массы тела за этот период у пациента №7 составила 5980 г (среднемесячная прибавка 920 г), прирост длины тела 22,5 см (среднемесячный прирост 3,5 см), у пациента №8 – 5520 г (среднемесячная прибавка 849 г), прирост длины тела 21 см (среднемесячный прирост 3,2 см). В анамнезе у обоих мальчиков гипоксически-ишемическая энцефалопатия, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных III степени тяжести, анемия, острая респираторная инфекция, младенческие колики. У пациента №7 до начала приема пробиотического штамма энтерококка отмечались неяркие проявления атопического дерматита, которые исчезли через 1 мес. В возрасте 9 мес пациент №7 произносил звуки «а-а» и «о-о», переворачивался со спины на живот, а пациент №8 произносил слоги, садился, подтягиваясь и не запрокидывая голову. Оба мальчика при завершении приема пробиотического штамма энтерококка получали прикормы (каши, овощное и мясное пюре), однако зубов еще не имели. Они несколько отставали в психомоторном развитии, но их рацион соответствовал возрасту, средняя прибавка массы тела за 1 мес была достаточной, масса тела на момент завершения

приема пробиотического штамма энтерококка находилась в пределах нормы.

Двое детей принимали пробиотический штамм энтерококка в течение 4,5 мес (пациенты №1 и №11). Пациент №1 родился с экстремально низкой массой тела (570 г), начал прием пробиотического штамма энтерококка в возрасте 3 мес, имея массу тела 2320 г. Прибавка массы тела у мальчика за 4,5 мес составила 3680 г (среднемесячная прибавка 818 г), прирост длины тела 21 см (среднемесячный прирост 4,7 см). В анамнезе пациента задержка внутриутробного развития, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, бронхолегочная дисплазия, анемия, доброкачественная нейтропения, младенческие колики. Уровень психомоторного развития ребенка в 7,5 мес был удовлетворительным: произносил слоги, сиделся, подтягиваясь. К периоду завершения приема пробиотического штамма энтерококка получал прикормы (каши, овощное и мясное пюре), имел 2 зуба.

Пациент №11 имел низкую массу тела при рождении, начал прием пробиотического штамма энтерококка в возрасте 1,5 мес на фоне грудного вскармливания. Динамика показателей физического развития оценивалась как вполне удовлетворительная. Прибавка массы тела за 4,5 мес составила 3505 г (среднемесячная прибавка 797 г), прирост длины тела 15 см (среднемесячный прирост 3,4 см). В анамнезе пациента анемия, рахит. В возрасте 6 мес мальчик имел хорошие показатели психомоторного развития: произносил «мама», «папа», ползал, вставал, держась за опору; получал прикормы (каши, овощное пюре), зубов не имел.

Четверо детей принимали пробиотического штамма энтерококка в 1–2 мес (пациенты №4, №5, №6 и №10). Пациенты №4 (мальчик) и №5 (девочка) из двойни родились с экстремально низкой и очень низкой массой тела соответственно. Начали прием пробиотического штамма энтерококка в возрасте 2,5 мес и завершили в 4,5 мес по причине заболевания острой кишечной инфекцией. Прибавка массы тела за 2 мес приема пробиотического штамма энтерококка у мальчика составила 2470 г (среднемесячная прибавка 1235 г), прирост длины тела – 6 см (среднемесячный прирост 3 см), у девочки – 2385 г (среднемесячная прибавка 1192 г), прирост длины тела 7 см (среднемесячный прирост 3,5 см). В анамнезе у детей гипоксически-ишемическая энцефалопатия, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных II степени тяжести, анемия. До начала приема пробиотического штамма энтерококка оба ребенка имели неяркие проявления атопического дерматита, которые исчезли через 3 нед. В возрасте 4,5 мес мальчик гулил, переворачивался со спины на живот, девочка произносила звуки «а-а», «о-о», поднималась на руках, лежа на животе, что соответствовало возрасту.

Пациенты №6 (мальчик) и №10 (девочка) родились с очень низкой и низкой массой тела соответственно. Начали прием пробиотического штамма энтерококка в возрасте 3 мес, имея массу тела 2700 г (у мальчика) и 2735 г (у девочки). За 1 мес приема пробиотического штамма энтерококка прибавки массы (400–420 г) и длины тела (по 2 см) были недостаточными. В анамнезе этих детей тяжелые формы гипоксически-ишемической энцефалопатии, бронхолегочной дисплазии. В психомоторном развитии заметно отставали. В возрасте 4 мес мальчик реагировал на звуки, делал однообразные движения, девочка в возрасте 4,5 мес эмоционально плакала, делала однообразные движения. Учитывая отсутствие положительной динамики развития, по желанию родителей прием пробиотического штамма энтерококка был закончен, хотя, очевидно, данным пациентам его стоило бы продолжить.

### Заключение

Эффективность длительного использования пробиотического штамма энтерококка в качестве нутриционной поддержки, необходимой недоношенным детям для обеспечения высоких темпов физического развития, установленная нами ранее, была подтверждена у большинства пациентов, вошедших в исследование [9, 10]. Высокие темпы психомоторного развития у большинства наблюдавшихся недоношенных, позволившие детям с экстремально низкой массой тела достигнуть уровня, сравнимого с уровнем здоровых доношенных, ранее возраста, скорректированного по степени недоношенности. Проведенные наблюдения подтвердили сниженную неспецифическую резистентность недоношенных детей к инфекционным заболеваниям на первом году жизни, поскольку 6 из 11 детей в разные сроки наблюдения перенесли острые инфекционные заболевания (3 случая острой респираторной инфекции и 3 случая острой кишечной инфекции). Учитывая ограниченное число детей, длительно получавших пробиотический штамм энтерококка, судить о протективном его влиянии на инфекционную заболеваемость не представляется возможным, хотя данная тенденция отмечалась нами ранее [10]. Обращало внимание исчезновение проявлений атопического дерматита у 5 детей на фоне приема пробиотического штамма энтерококка. Анализ клинического исследования показал безопасность длительного приема пробиотического штамма энтерококка как составной части программы реабилитации у недоношенных детей, выхаживание которых закончилось в условиях стационара. Продолжение исследований по оценке клинической эффективности длительного приема пробиотиков у детей первого года жизни, родившихся недоношенными и длительно получавших антибиотики, можно признать весьма перспективным [11, 12].

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ло Скиаво Л.А., Гончар Н.В., Суворов А.Н., Шабалов Н.П., Федорова М.С. Пробиотики в питании недоношенных детей (обзор литературы). Вопросы практической педиатрии 2014; 9(6): 32–36. [Lo Skiavo L.A., Gonchar N.V., Suvorov A.N., Shabalov N.P., Fedorova M.S. Probiotics in the nutrition of preterm infants (literature review). Voprosy prakticheskoi pediatrii 2014; 9(6): 32–36. (in Russ.)]
2. Суворов А.Н. Микробиота детей. Природа 2011; 11: 14–21. [Suvorov A.N. Microbiota of children. Priroda 2011; 11: 14–21. (in Russ.)]
3. Гончар Н.В., Алехина Л.А., Суворов А.Н. Пробиотические штаммы энтерококков как средства терапии и профилактики заболеваний кишечника у детей (обзор литературы). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2013; 1: 74–78. [Gonchar N.V., Alekhina L.A., Suvorov A.N. Probiotic enterococcal strains as agents for therapy and prevention of bowel disease in children (literature review). Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2013; 1: 74–78 (in Russ.)]
4. Mego M., Ebringer L., Drgona L., Mardiak J., Trupl J., Greksak R. et al. Prevention of febrile neutropenia in cancer patients by probiotic strain *Enterococcus faecium* M-74. Pilot study phase I. Neoplasma 2005; 52(2): 159–164. DOI: 10.1007/s00520-005-0891-7
5. Fujimori S., Tatsuguchi A., Gudis K., Kishida T., Mitsui K., Ehara A. et al. High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease. J Gastroenterol Hepatol 2007; 22(8): 1199–1204. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04535.x
6. Saxelin M. LGG-Summatum: *Lactobacillus GG* and its health effects. Helsinki: Valio Lt., 2002; 60
7. Гончар Н.В., Суворов А.Н., Федорова М.С. Проблема выбора дозы пробиотика в практике врача. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 1: 46–52. [Gonchar N.V., Suvorov A.N., Fedorova M.S. The problem of probiotic dose selection in physician practice. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2014; 1: 46–52. (in Russ.)]
8. Валиулина А.Я., Ахмадеева Э.Н., Крывкина Н.Н. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей с низкой и экстремально низкой массой тела. Вестник современной клинической медицины 2013; 6(1): 34–41. [Valiulina A.Ya., Ahmadeeva E.N., Kryvki-na N.N. Problems and prospects for successful nursing and rehabilitation of children with low and extremely low body weight. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny 2013; 6(1): 34–41. (in Russ.)]
9. Гончар Н.В., Ло Скиаво Л.А., Алехина Г.Г. Нутритивные свойства пробиотического штамма энтерококка при использовании у недоношенных новорожденных. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2015; XXV (5). Приложение №46: 94. [Gonchar N.V., Lo Skiavo L.A., Alekhina G.G. Nutritive properties of probiotic enterococcus strain when used in preterm newborns. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2015; XXV(5). Prilozhenie №46: 94. (in Russ.)]
10. Гончар Н.В., Суворов А.Н., Марышев В.П., Сорокина Т.М., Чуркова Т.В., Харит С.М. Пробиотики, нутритивный статус и резистентность к респираторным инфекциям у детей первого года жизни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 113(1): 48–54. [Gonchar N.V., Suvorov A.N., Maryshev V.P., Sorokina T.M., Churkova T.V., Harit S.M. Probiotics, nutritive status and resistance to respiratory infections in children of the first year of life. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2015; 113(1): 48–54. (in Russ.)]
11. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И., Алхасов А.Б., Бехтерева М.К., Вольнец Г.В. и др. Болезни кишечника у детей. М.: Медпрактика-М, 2018; Том 2: 496 с. [Bel'mer S.V., Razumovskiy A.Yu., Khavkin A.I., Alkhasov A.B., Bekhtereva M.K., Volynets G.V. et al. Bowel disease in children. Moscow: Medpraktika-M, 2018; Vol. 2: 496. (in Russ.)]
12. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О., Алешкин А.В., Бехтерева М.К., Богданова Н.М. и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. М.: Медпрактика-М, 2019; 472. [Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Aleshina Ye.O., Aleshkin A.V., Bekhtereva M.K., Bogdanova N.M. et al. Intestinal microbiota in children: the norm, violations, correction. Moscow: Medpraktika-M, 2019; 472. (in Russ.)]

Поступила: 16.02.21

Received on: 2021.02.16

**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.

# Билиарная дискинезия у детей с синдромом раздраженного кишечника: overlap-синдром. Поиски современного подхода к терапии абдоминального болевого синдрома

А.А. Нижевич<sup>1</sup>, Р.Ш. Гимазетдинова<sup>1</sup>, М.М. Туйгунов<sup>1</sup>, Г.М. Якупова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», Уфа, Россия

## Biliary dyskinesia in children with irritable bowel syndrome: overlap syndrome. The search for a modern approach to the treatment of abdominal pain syndrome

A.A. Nizhevitch<sup>1</sup>, R.Sh. Gimazetdinova<sup>1</sup>, M.M. Tuygunov<sup>1</sup>, G.M. Yakupova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

<sup>2</sup>Republican Children's Clinical Hospital, Ufa, Russia

**Цель исследования.** Оптимизация терапевтических подходов к лечению синдрома абдоминальной боли у детей с синдромом перекреста билиарная дискинезия + синдром раздраженного кишечника.

**Характеристика детей и методы исследования.** В исследование были включены 309 детей в возрасте от 13 до 17 лет. Синдром раздраженного кишечника был диагностирован у 76 (24,6%) пациентов в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра и результатами лабораторно-инструментального исследования. У 45 (59,2%) пациентов отмечался вариант синдрома с запором, у 19 (25%) – вариант с диареей, у 12 (15,8%) – смешанный вариант (чередование запора с диареей). Билиарная боль выявлена у 58 (76,3%) пациентов, в том числе у 34 (44,7%) пациентов с запорами, у 13 (17,1%) с диареей и у 11 (14,5%) со смешанным вариантом. В лечении использованы два варианта терапии: препарат тримебутин (Тримедат, «Валента Фарм», Россия) в возрастной дозировке в течение 28 дней (основная группа) и папаверин в возрастной дозировке также в течение 4 нед (группа сравнения).

**Результаты.** В основной группе наблюдалось более выраженное снижение интенсивности боли в животе, ассоциированной как с синдромом раздраженного кишечника, так с билиарной дискинезией. Различия между результатами лечения в основной и контрольной группе статистически значимы ( $p < 0,01$ ). В период лечения в основной группе ни одного случая развития побочных эффектов не зарегистрировано, различия по частоте побочных эффектов между основной группой и группой сравнения статистически значимы ( $p = 0,01$ ).

**Заключение.** Коррекция абдоминальной боли тримебутином значительно превосходит по эффективности стандартную спазмолитическую терапию при лечении overlap-синдрома синдром раздраженного кишечника + билиарная дискинезия. Терапия тримебутином безопасна и может быть рекомендована в качестве достаточно эффективного метода лечения детей с overlap-синдромом.

**Ключевые слова:** дети, синдром раздраженного кишечника, билиарная дискинезия, overlap-синдром, спазмолитические средства.

**Для цитирования:** Нижевич А.А., Гимазетдинова Р.Ш., Туйгунов М.М., Якупова Г.М. Билиарная дискинезия у детей с синдромом раздраженного кишечника: overlap-синдром. Поиски современного подхода к терапии абдоминального болевого синдрома. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 121–128. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–6–121–128

**Objective.** To optimize therapeutic approaches to the treatment of abdominal pain syndrome in children with overlapping syndrome of biliary dyskinesia + irritable bowel syndrome.

**Characteristics of children and research methods.** The study included 309 children aged from 13 to 17 years. Irritable bowel syndrome was diagnosed in 76 (24.6%) patients in accordance with the Rome IV revision criteria and the results of laboratory and instrumental studies. 45 (59.2%) patients had a variant of the syndrome with constipation, 19 (25%) – a variant with diarrhea, 12 (15.8%) – a mixed variant (alternating constipation with diarrhea). Biliary pain was detected in 58 (76.3%) patients, including 34 (44.7%) patients with constipation, 13 (17.1%) with diarrhea variants and 11 (14.5%) with mixed option. The researchers used two treatment options: trimebutin (Trimedat, ValentaPharm, Russia) in an age dosage for 28 days (main group) and papaverine in an age dosage for 4 weeks (comparison group).

**Results.** The main group demonstrated a more pronounced decrease in the intensity of abdominal pain associated with both irritable bowel syndrome and biliary dyskinesia. Differences between treatment results in the main and control groups are statistically significant ( $p < 0.01$ ). During the treatment period there were no cases of side effects in the main group, the differences in the frequency of side effects between the main group and the comparison group are statistically significant. ( $p = 0.01$ ).

**Conclusion.** Correction of abdominal pain with trimebutin significantly exceeds the effectiveness of standard antispasmodic therapy in the treatment of overlap syndrome of irritable bowel syndrome + biliary dyskinesia. Trimebutin therapy is safe and can be recommended as a fairly effective method of treating children with overlap syndrome.

**Key words:** children, irritable bowel syndrome, biliary dyskinesia, overlap syndrome, antispasmodics.

**For citation:** Nizhevitch A.A., Gimazetdinova R.Sh., Tuygunov M.M., Yakupova G.M. Biliary dyskinesia in children with irritable bowel syndrome: overlap syndrome. The search for a modern approach to the treatment of abdominal pain syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(6): 121–128 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–6–121–128

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Нижевич Александр Альбертович – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 6508007791

e-mail: aanj@yandex.ru

Гимазетдинова Регина Шамильевна – асп. кафедры микробиологии, вирусологии Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 57215414978

Туйгунов Марсель Маратович – д.м.н., проф. кафедры микробиологии, вирусологии Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 15038539300

450000 Уфа, ул. Ленина, д. 3

Якупова Гульнара Миннехазиловна – к.м.н., зав. гастроэнтерологическим отделением Республиканской детской клинической больницы, ORCID: 57215434681

450092 Уфа, ул. Степана Кувькина, д. 98

В последнее время все большее распространение получают функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта [1]. Функциональные заболевания органов пищеварения характеризуются многообразием патофизиологических механизмов и широким спектром клинических проявлений [2]. Римские критерии функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта IV пересмотра определяют функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта как нарушение взаимодействия между головным мозгом и собственно желудочно-кишечным трактом. Немалый вклад в патогенез вносят психосоциальные, средовые и генетические факторы [3].

Согласно определению IV Римского консенсуса синдром раздраженного кишечника характеризуется абдоминальной болью, связанной с дефекацией и изменением характера (формы) стула или его частоты (причем разрешение запора не устраняет абдоминальную боль), в отсутствие заболеваний, которые могли бы объяснить данную симптоматику. Диагностическими критериями служат абдоминальная боль/дискомфорт, связанные с улучшением состояния после дефекации, ассоциированные с изменением частоты стула (более 3 раз в сутки или 3 раза в неделю и менее) и изменением его формы (твердый или водянистый). Эти признаки должны регистрироваться у больного в течение последних 3 мес при общей продолжительности симптомов не менее 6 мес [4, 5].

В IV Римском консенсусе функциональных расстройств органов пищеварения (2016) под функциональными билиарными расстройствами желчевыводящих путей подразумевают состояния, при которых отмечаются типичные приступы билиарной боли в отсутствие явных признаков органического поражения желчного пузыря и желчевыводящих путей. В консенсусе выделены следующие формы функциональных билиарных расстройств: функциональная билиарная боль (код E1), функциональное расстройство желчного пузыря (код E1a), функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного типа (код E1b) [6].

В настоящее время в клинической практике увеличилась доля нового типа функциональных нарушений, так называемого overlap-синдрома, который представляет собой сочетание нескольких видов функциональных нарушений или сочетание функциональных нарушений с органической патологией. Однако данных о различных формах overlap-синдрома в литературе крайне недостаточно [1]. К основным звеньям патогенеза overlap-синдрома относят нарушения моторики различных отделов желудочно-кишечного тракта и висцеральную гиперчувствительность [7–11]. Overlap-синдром, или перекрест функциональных нарушений, был впервые закреплен в Римских критериях IV пересмотра [12].

Перекрест синдрома раздраженного кишечника с билиарной дисфункцией приводит к более выраженному абдоминальному болевому синдрому за счет развития билиарной колики с типичным болевым синдромом, ассоциированным с синдромом раздраженного кишечника, а также повышению уровня тревожности пациентов, что в итоге ухудшает качество жизни больных [13, 14]. Нарушения билиарной моторики при синдроме раздраженного кишечника у большинства пациентов проявляются спазмом сфинктера Одди (86,6% от всех случаев функциональных нарушений), реже – нарушением моторики желчного пузыря (58,2% от всех случаев функциональных нарушений) и почти в половине случаев синдром раздраженного кишечника и функциональные нарушения билиарного тракта сочетаются между собой (46,2%). Таким образом, почти у 50% пациентов с синдромом раздраженного кишечника можно констатировать функциональные нарушения билиарного тракта, подтверждающие генерализованный характер моторных нарушений желудочно-кишечного тракта при функциональной патологии [15].

По мнению О.Н. Минушкина [5], сочетание патофизиологических механизмов при данном виде overlap-синдрома позволяет считать наиболее обоснованной многоцелевую таргетную терапию, основанную на применении препарата с широким спектром терапевтических свойств.

Учитывая изложенное, целью нашей работы стала оптимизация терапевтических подходов к лечению сочетанной абдоминальной боли у детей с синдромом перекреста билиарная дискинезия + синдром раздраженного кишечника с помощью современного препарата тримебутин, обладающего комплексным механизмом действия в отношении основных патогенетических звеньев данной формы overlap-синдрома.

### Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 309 детей в возрасте от 13 до 17 лет, обратившихся в консультативно-диагностическую поликлинику Республиканской детской клинической больницы Республики Башкортостан в период с сентября по декабрь 2019 г. с жалобами на абдоминальный болевой синдром. Все пациенты прошли комплексное клиническое обследование с целью исключения органической причины заболевания. Детям проводили фиброгастроскопию (Olympus EXERA II), ультразвуковое исследование органов брюшной полости, по показаниям – колоноскопию. Кроме того, выполняли общий анализ крови, мочи, трехкратное копрологическое и паразитологическое исследования, трехкратный бактериологический анализ кала для выявления возбудителей острых кишечных инфекций, в том числе дизентерии и сальмонеллеза, определение уровня фекального кальпротектина, исследование кала на наличие

скрытой крови, на А- и В-токсинов *Clostridium difficile* и количественное определение углеводов в кале. Изучали биохимический состав крови: стандартный «печеночный профиль» с дополнительным определением амилазы и липазы в сыворотке крови и моче. У всех детей были исключены острая хирургическая патология и наличие пороков развития желудочно-кишечного тракта. В исследование не включали лиц с «симптомами тревоги» (гипертермия, гематокезия, увеличенная СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка). Из исследования были исключены 233 (75,4%) пациента, у которых были диагностированы сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), лямблиоз, а также лица с синдромом мальабсорбции (включая целиакию и лактазную недостаточность), желчнокаменная болезнь (холелитиаз), аномалии развития желчного пузыря и желчевыводящих путей. В исследуемую группу также не включали пациентов, получавших желчегонные средства и средства, препятствующие образованию конкрементов.

Интенсивность типичной абдоминальной боли, ассоциированной с признаками синдрома раздраженного кишечника, оценивали по стандартной шкале U. Ghoshal и соавт. [9]. Критерии оценки: слабовыраженная боль – не влияющая на активность, повседневную жизнедеятельность пациента и не требующая медикаментозной терапии; умеренно выраженная – спонтанно не разрешающаяся, требующая медикаментозной терапии, но при этом не влияющая на активность и повседневную жизнедеятельность; сильная боль – спонтанно не разрешающаяся, требующая медикаментозной терапии (зачастую – без эффекта), вызывающая у пациента серьезный стресс и нарушающая активность и повседневную жизнедеятельность. Каждой градации присваивали то число баллов, которым данная градация маркировалась: 0 баллов – отсутствие боли; 1 балл – слабо выраженная боль; 2 балла – умеренно выраженная боль; 3 балла – сильная боль.

Билиарную боль оценивали с позиций Римских критериев IV пересмотра. Для оценки билиарной боли применяли визуальную аналоговую шкалу по Н.Б. Губергриц [16]. Каждый балл для проведения статистической обработки обозначали следующим образом: 1 балл – слабая боль; 2 балла – средняя боль; 3 балла – сильная боль; 4 балла – очень сильная; 5 баллов – непереносимая боль.

У всех пациентов определяли объем желчного пузыря по формуле W.J. Dodds и соавт. [17], а также фракцию выброса стандартным методом V. Garriges и соавт. [18]. Для оценки моторной функции желчного пузыря применяли пробы с желчегонными завтраками. В качестве желчегонного завтрака использовали завтрак, предложенный О.Н. Минушкиным [19].

В лечении были использованы два варианта терапии:

1. Препарат тримебутин (Тримедат, «Валента Фарм», Россия) по 200 мг 3 раза в сутки в возрастной дозировке в течение 28 дней;

2. Папаверин по 20 мг 3 раза в сутки также в течение 4 нед.

Больные были разделены на 2 группы в зависимости от предложенного лечения: основную (31 человек, получавших тримебутин) и группу сравнения (27 человек, получавших папаверин). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Проводили подсчет баллов по указанным ранее шкалам до лечения (1-й визит) и через 28 дней после начала лечения (2-й визит). Больных просили отмечать все осложнения и побочные реакции.

Для статистической обработки полученных данных использовали статистическую программу Statistica 6.0. Медиану интенсивности болевого синдрома рассчитывали с применением стандартного критерия *U* Манна–Уитни. Для оценки достоверности различий относительных показателей применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона.

## Результаты

После комплексного обследования диагноз синдром раздраженного кишечника был установлен у 76 (24,6%) пациентов в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра и результатами лабораторно-инструментального исследования. В группу исследования были включены все 76 пациентов с синдромом раздраженного кишечника в возрасте от 13 до 17 лет. У 45 (59,2%) пациентов отмечался вариант синдрома раздраженного кишечника с запором, у 19 (25%) – с диареей, а у 12 (15,8%) – смешанный вариант (чередование запора с диареей). До лечения болевой синдром, ассоциированный с синдромом раздраженного кишечника, в соответствии с Римскими критериями наблюдался у всех пациентов. Билиарная боль была выявлена у 58 (76,3%) пациентов с синдромом раздраженного кишечника, в том числе у 34 (44,7%) пациентов с запорами, у 13 (17,1%) с диареей и у 11 (14,5%) со смешанным вариантом синдрома.

В основной группе по завершении терапии болевой синдром, ассоциированный с симптомами синдрома раздраженного кишечника, был купирован у 26 (83,9%) детей (разница между показателем интенсивности боли до и после лечения в основной группе статистически значима,  $p < 0,001$ ), в группе сравнения – у 12 (44,4%) детей (разница между показателем до и после лечения в группе сравнения была статистически значима,  $p < 0,001$ ). В группе тримебутина наблюдалось статистически значимо более выраженное снижение доли пациентов с болью в животе, связанной с синдромом раздраженного кишечника, по сравнению с группой, получавшей папаверин ( $p = 0,002$ , критерий  $\chi^2$ ; рис. 1). Билиарная

боль по завершению терапии была купирована у 23 (74,2%) детей основной группы (разница между показателем до и после лечения в основной группе статистически значима,  $p < 0,001$ ), в группе сравнения — у 13 (48,1%) пациентов (разница между показателем до и после лечения в группе сравнения была статистически значима,  $p < 0,01$ ). В группе тримебутина наблюдалось статистически значимо более выраженное снижение доли пациентов с билиарной болью по сравнению с группой пациентов, получавших папаверин ( $p = 0,041$ , критерий  $\chi^2$ ; см. рис. 1).

До лечения группы были сопоставимы по выраженности боли в животе, связанной с синдромом раздраженного кишечника, и по выраженности боли в животе, связанной с билиарной дискинезией ( $p > 0,05$ ). После лечения выраженность боли в животе, ассоциированной с синдромом раздраженного кишечника, статистически значимо снизилась в обеих группах ( $p < 0,01$ ), однако в основной группе снижение интенсивности боли было статистически значимо более выраженным ( $p < 0,01$ ). Интенсивность билиарной боли достоверно снизилась в основной группе после лечения ( $p < 0,01$ ), в группе сравнения снижение выраженности билиарной боли после лечения было статистически незначимым ( $p > 0,05$ ). Снижение интенсивности билиарной боли в основной группе было статистически значимо более выраженным, чем в группе сравнения ( $p < 0,01$ , рис. 2).

Жалоб, связанных с приемом препарата в период лечения, пациенты основной группы не предъявляли, и ни одного случая побочного эффекта у них не зарегистрировано. В группе сравнения у 6 (22,2%) пациентов отмечалось снижение артериального давления (рис. 3). Разница по частоте побочных эффек-

тов между основной группой и группой сравнения статистически значима ( $p = 0,01$ ).

При сравнении объема желчного пузыря до лечения достоверных различий между пациентами обеих групп не было. После завершения лечения остаточный объем желчного пузыря был статистически значимо больше у пациентов группы сравнения ( $p < 0,05$ ) и свидетельствовал об отсутствии влияния папаверина на сократительную способность желчного пузыря в отличие от тримебутина (рис. 4). Фракция выброса после лечения также продемонстрировала преимущество терапии тримебутином по сравнению с терапией в группе сравнения (рис. 5).

### Обсуждение

Терапевтические подходы к лечению пациентов с overlap-синдромом раздраженного кишечника + билиарная дисфункция представляют собой сложный динамический процесс [20, 21]. Недостаточная изученность факторов риска развития функциональных нарушений, а также причин, способствующих перекресту функциональной патологии желудочно-кишечного тракта, обуславливает необходимость дальнейшего изучения механизмов формирования overlap-синдрома синдром раздраженного кишечника + билиарная дисфункция как у взрослых, так и у детей [22, 23]. При синдроме раздраженного кишечника нарушение функций билиарного тракта связано с нарушением обмена холецистокинина. В желудочно-кишечном тракте холецистокинин продуцируется I-клетками слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки, а также в нейронах энтеральной нервной системы, в частности в энтероэндокринных клет-

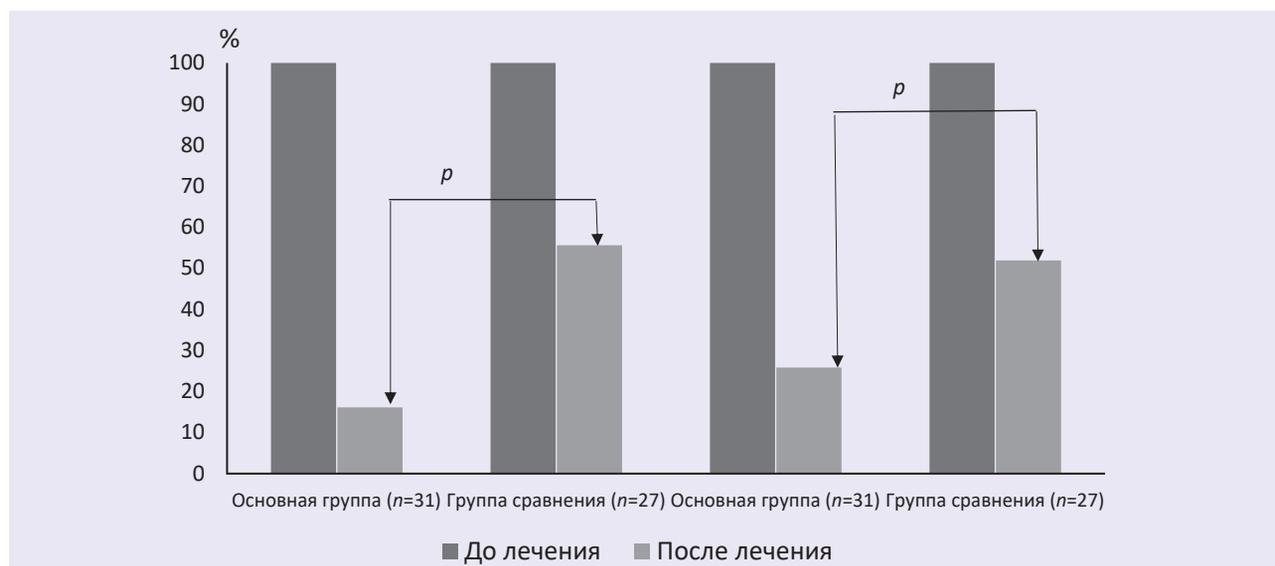


Рис. 1. Частота абдоминального болевого синдрома, ассоциированного с синдромом раздраженного кишечника и билиарной дискинезией, до и после завершения терапии (критерий  $\chi^2$  Пирсона).

Fig. 1. Frequency of abdominal pain syndrome associated with irritable bowel syndrome and biliary dyskinesia before and after completion of therapy (Pearson's chi-squared test).

ках STC-1 [24]. Холецистокинин также синтезируется в нейронах центральной и периферической нервной системы, где играет роль нейромедиатора и модулятора моторики желудочно-кишечного тракта [25]. Стимуляторами секреции холецистокинина служат поступающие в кишечник из желудка белки и жиры, особенно длинноцепочечные жирные кислоты. Холецистокинин стимулирует сокращение гладкомышечной оболочки желчного пузыря и вызывает его опорожнение в двенадцатиперстную кишку, а также активирует расслабление сфинктера Одди и увеличивает ток печеночной желчи. Усиление стимулирующего моторику регуляторного влияния холецистокинина может вызывать увеличение двигательной пропульсивной активности кишечника вплоть до так называемой моторной диареи. Кроме того, холецистокинин снижает порог ректо-колонического ингибиторного рефлекса, усиливает висцеральную гиперчувствительность и гипералгезию [26]. Висцеральная гиперчувствительность играет значительную роль при overlap-синдроме раздраженного кишечника + билиарная дисфунк-

ция у детей и взрослых, определяя интенсивность абдоминального болевого синдрома и формирование моторных нарушений. Феномен висцеральной гиперчувствительности в пищеварительном тракте характеризуется повышенной чувствительностью рецепторного аппарата стенки кишечника к растяжению и сниженным порогом восприятия боли [27]. Рекомендации по патогенетической терапии и профилактике overlap-синдрома до настоящего времени не разработаны. В связи с этим необходимы тщательный анализ данных о факторах риска, распространенности, этиопатогенетических особенностях функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и их сочетаний, а также разработка терапевтических подходов к лечению данной группы заболеваний [28–30]. Overlap-синдром синдромом раздраженного кишечника + билиарная дискинезия – достаточно распространенная патология среди детей и взрослых пациентов в группе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (46,5–58,2%) [31].

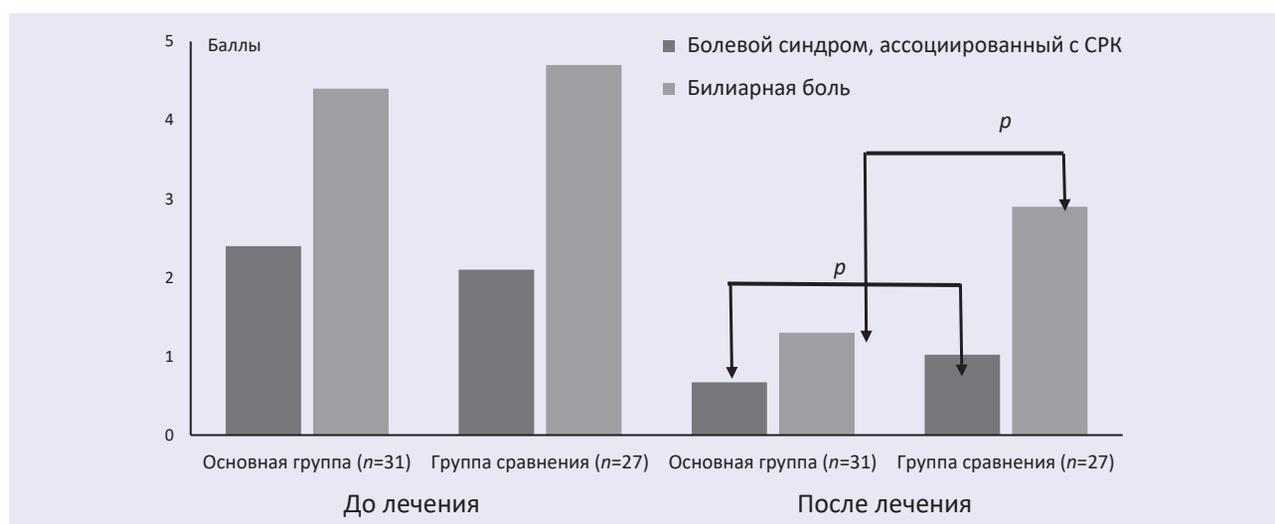


Рис. 2. Интенсивность абдоминального болевого синдрома, ассоциированного с синдромом раздраженного кишечника (СРК), и билиарной боли до начала и после завершения лечения (критерий *U* Манна–Уитни).

Fig. 2. Intensity of abdominal pain syndrome associated with irritable bowel syndrome and biliary pain before and after treatment (Mann–Whitney *U* test),

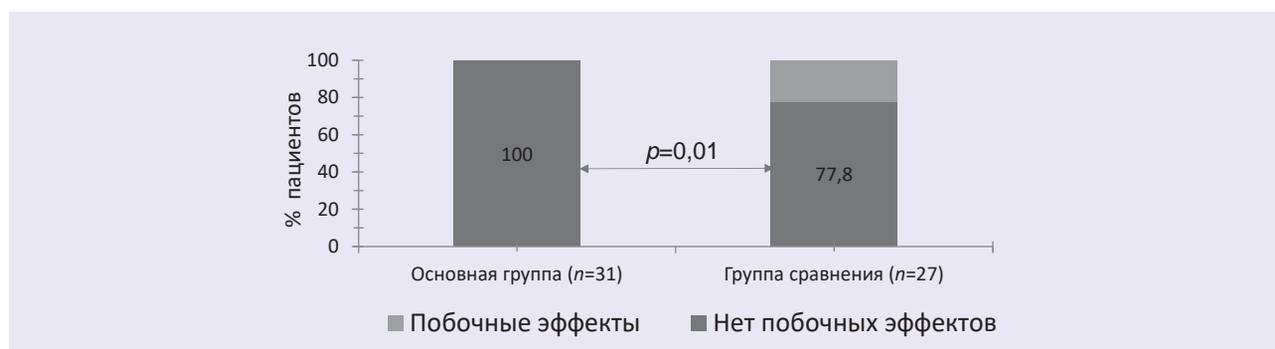


Рис. 3. Частота побочных эффектов в основной группе и группе сравнения (критерий  $\chi^2$  Пирсона).

Fig. 3. The frequency of side effects in the main group and in the group of comparison (Pearson's chi-squared test).

Доказанная общность механизмов болевого синдрома при синдроме раздраженного кишечника и билиарной дискинезии обуславливает необходимость применения препарата многоцелевого воздействия на мишени в различных отделах желудочно-кишечного тракта (коррекция моторных нарушений и нормализация висцеральной чувствительности). Коррекция абдоминальной боли при лечении overlap-синдрома синдромом раздраженного кишечника + билиарной дискинезии должна значительно превосходить по эффективности стандартную спазмолитическую терапию. В связи с этим было принято решение использовать для лечения пациентов данной группы препарат тримебутин. Тримебутин (Тримедат) является агонистом периферических опиатных рецепторов трех основных типов ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ), расположенных на гладкомышечных клетках на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Благодаря действию на опиатные рецепторы различных типов тримебутин оказывает модулирующий эффект

на моторику желудочно-кишечного тракта: спазмолитическое действие при гиперкинетических состояниях гладкой мускулатуры и прокинетическое действие – при гипокинетических состояниях. Кроме того, тримебутин оказывает анальгетический эффект при абдоминальном болевом синдроме, нормализуя висцеральную чувствительность [32–34].

### Заключение

Полученные нами данные убедительно доказывают, что тримебутин при лечении overlap-синдрома синдромом раздраженного кишечника + билиарная дискинезия не только эффективно купирует абдоминальный болевой синдром, но и служит эффективным корректором моторных нарушений в билиарном тракте, развивающихся на фоне синдрома раздраженного кишечника. Терапия тримебутином значительно превосходит стандартную спазмолитическую терапию overlap-синдрома раздраженного кишечника + билиарная дискинезия, проводимую папаверином,

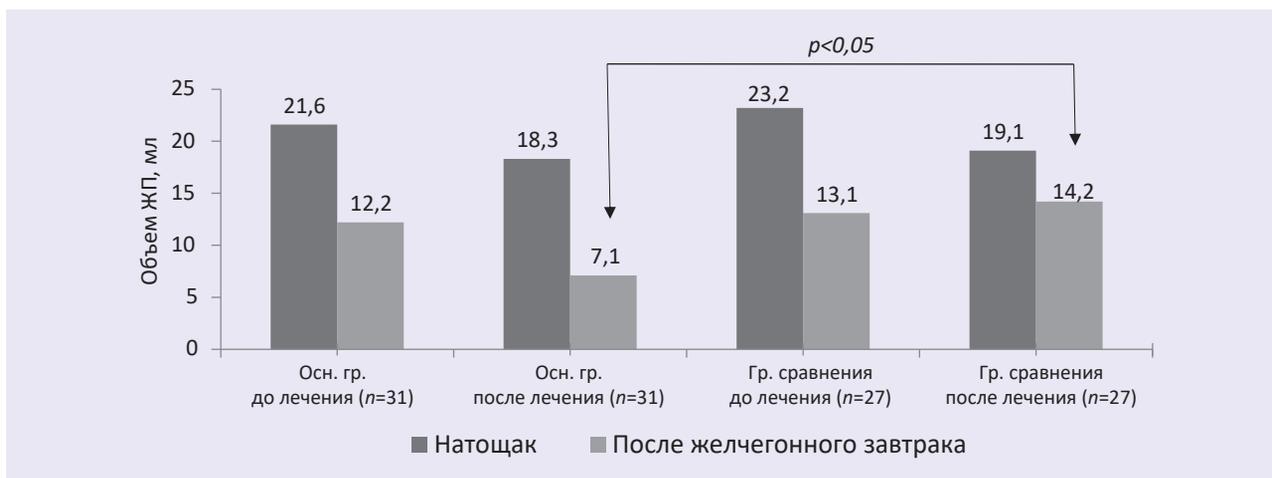


Рис. 4. Объем желчного пузыря до начала лечения и после завершения лечения в обеих группах.  
Fig. 4. Gallbladder volume before and after treatment completion.

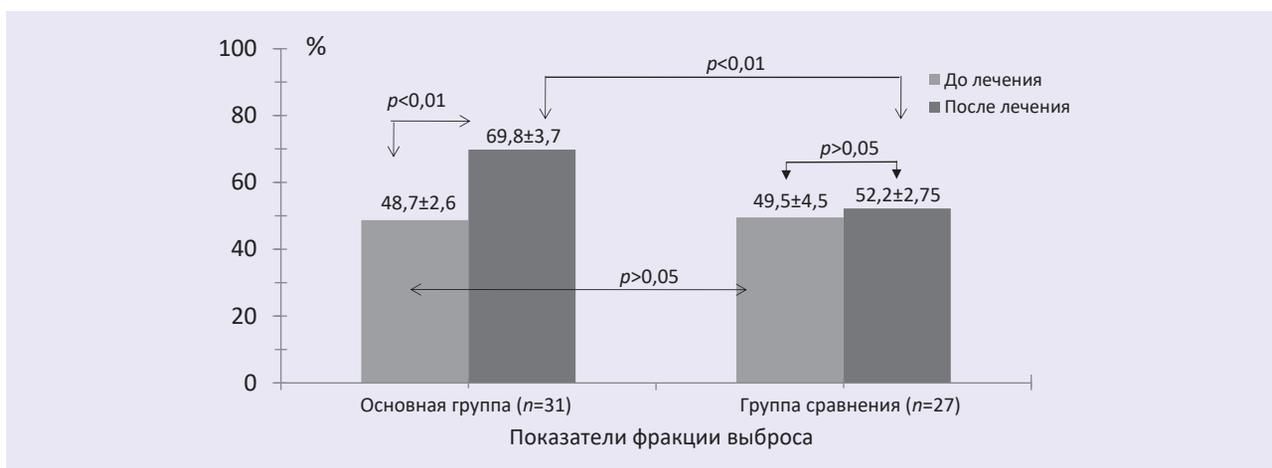


Рис. 5. Показатели фракции выброса желчного пузыря до и после лечения в основной группе и группе сравнения (U-тест Манна–Уитни).  
Fig.5. Gallbladder ejection fraction before and after treatment in the study group and in the group of comparison (Mann–Whitney U test).

в отношении как эффективности, так и переносимости. Таким образом, терапия тримебутином достаточно безопасна и может быть рекомендована

в качестве эффективного способа лечения детей с overlap-синдромом раздраженного кишечника + билиарная дискинезия.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Boeckxstaens G., Camilleri M., Sifrim D., Houghton L.A., Elsenbruch S., Lindberg G. et al. Fundamentals of Neurogastroenterology: Physiology/Motility – Sensation. *Gastroenterology* 2016; 150(6): 221–223. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.030
2. Shadi S., Christie J. Functional dyspepsia in review: Pathophysiology and challenges in the diagnosis and management due to coexisting gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 351086. DOI: 10.1155/2013/351086
3. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M., Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Gastroenterol* 2015; 28(2): 203–209
4. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 160 [Bel'mer S.V., Havkin A.I., Pechkurov D.V. Functional disorders of the digestive system in children. The principles of diagnosis and treatment (in the light of Rome IV criteria). М.: GEOTAR-Media, 2018; 160. (in Russ.)]
5. Минушкин О.Н. Фармакологические подходы к лечению сочетанной функциональной патологии (билиарной и кишечника). Медицинский совет 2018; (14): 78–82. [Minushkin O.N. Pharmacological approaches to the treatment of combined functional pathology (biliary and intestinal). *Medsitskii sovet* 2018; (14): 78–82. (in Russ.)]
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2018; 28(3): 63–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shul'pekova Yu.O., Baranskaja E.K. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of biliary dyskinesia. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2018; 28(3): 63–80. (in Russ.)]
7. Park H. Functional gastrointestinal disorders and overlap syndrome in Korea *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(3 Suppl): 12–14. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06644.x
8. Talley N., Locke G., Herrick L., Silvernail V.M., Prather C.M., Lacy B. et al. Functional Dyspepsia Treatment Trial (FDTT): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of antidepressants in functional dyspepsia, evaluating symptoms, psychopathology pathophysiology and pharmacogenetics. *Contemp Clin Trials* 2012; 3: 523–533. DOI: 10.1016/j.cct.2012.02.002
9. Ghoshal U., Abraham P., Bhatt C., Choudhuri G., Bhatia S.J., Shenoy K.T. et al. Epidemiological and clinical profile of irritable bowel syndrome in India: report of the Indian Society of Gastroenterology task force. *Indian J Gastroenterol* 2008; 27(1): 22–28
10. Drossman D., Hasler W. Rome-IV Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016; 150(6): 1257–1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
11. Von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J., McMaster J., Rich G., Shah A. et al. Overlap of Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia in the Clinical Setting: Prevalence and Risk Factors. *Dig Dis Sci* 2018; 64: 480–486. DOI: 10.1007/s10620-018-5343-6
12. Bortoli N., Tolone S., Frazzoni M., Martinucci I., Sgherri G., Albano E. et al. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol* 2018; 31(6): 639–648. DOI: 10.20524/aog.2018.0314
13. Ford A., Marwaha A., Lim A., Moayyedi P. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(5): 401–409. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.07.020
14. Rasmussen S., Jensen T., Henriksen S., Hastrup P.F., Larsen P.V., Søndergaard J. et al. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. *Scand J Gastroenterol* 2015 ;50(2): 162–169. DOI: 10.3109/00365521.2014.983157
15. Осипенко М.Ф., Бут-Гусаим В.И., Волошина Н.Б., Бикбулатова Е.Ф. Синдром «перекреста»: синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства билиарного тракта. Сибирский медицинский журнал 2008; 5: 21–26. [Osipenko M.F., But-Gusaim V.I., Voloshina N.B., Bikbulatova E.F. Overlap-syndrome: irritable bowel syndrome and functional disorders of the biliary tract. *Sibirskii meditsinskii zhurnal* 2008; 5: 21–26. (in Russ.)]
16. Губергриц Н.Б. Хроническая абдоминальная боль. Билиарная боль. Боль при заболеваниях печени. М.: Медпрактика-М, 2007: 420. [Gubergri N.B. Chronic abdominal pain. Biliary pain. Pain in liver disease. М.: Medpraktika-M, 2007: 420. (in Russ.)]
17. Dodds W.J., Groh W.J., Darweesh R.M. Sonographic measurement of gallbladder volume. *Am J Roentgenol* 1985;145(5): 1009–1011. DOI: 10.2214/ajr.145.5.1009
18. Garrigues V., Ponce J., Cano C., Hojgaard L., Funch-Jensen P. Comparison of the Dynamics of Bile Emptying by Quantitative Hepatobiliary Scintigraphy Before and After Cholecystectomy in Patients With Uncomplicated Gallstone Disease. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 101–104. DOI: 10.1097/00003072-199909000-00002
19. Минушкин О.Н. Билиарная дисфункция, определение, диагностика, лечение современный взгляд на проблему. Медицинский совет 2015;(17):88–95. [Minushkin O.N. Biliary dysfunction, definition, diagnosis, treatment, modern view on the problem. *Medsitskii sovet* 2015;(17):88–95. (in Russ.)]
20. Aziz I., Palsson O., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3(4): 252–262. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30003-7
21. Eusebi L., Ratnakumaran R., Bazzoli F., Ford A. Prevalence of Dyspepsia in Individuals With Gastroesophageal Reflux-Type Symptoms in the Community: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(1): 39–48. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.07.041
22. Althaus A., Broicher W., Wittkamp P., Andresen V., Lohse A.W., Löwe B. Determinants and frequency of irritable bowel syndrome in a German sample. *Z Gastroenterol* 2016; 54(3): 217–225. DOI: 10.1055/s-0041-106856
23. Van Oudenhove L., Crowell M., Drossman D., Halpert A.D., Keefer L., Lackner J.M. et al. Biopsychosocial Aspects

- of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150(6): 1355–1367. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.027
24. Liddle R. Cholecystokinin. In *Gut Peptides: biochemistry and physiology*. Editors J.H. Walsh, G.J. Dockray. New York: Raven Press. 1994; 175–216
  25. Hand K.V., Bruen C.M., O'Halloran F., Giblin L., Green B.D. Acute and chronic effects of dietary fatty acids on cholecystokinin expression, storage and secretion in enteroendocrine STC-1 cell. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54(1): 93–103. DOI: 10.1002/mnfr.200900343
  26. Owyang C., Logsdon C. New insights into neurohormonal regulation of pancreatic secretion. *Gastroenterology* 2004; 127(3): 957–969. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.05.002
  27. Brun R., Kuo B. Functional dyspepsia. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3(3): 145–164. DOI: 10.1177/1756283X10362639
  28. Yamawaki H., Futagami S., Wakabayashi M., Sakasegawa N., Agawa S., Higuchi K. et al. Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. *Ther Adv Chronic Dis* 2018; 9 (1): 23–32. DOI: 10.1177/2040622317725479
  29. Tomita T., Oshima T., Miwa H. New Approaches to Diagnosis and Treatment of Functional Dyspepsia. *Curr Gastroenterol Rep* 2018; 20(12): 55. DOI: 10.1007/s11894-018-0663-4
  30. Simrén M., Tack J. New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15(10): 589–605. DOI: 10.1038/s41575-018-0034-5
  31. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Возможности применения тримебутина в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2008; 5:12–6. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M. Possibilities of using trimebutin in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2008; 5: 12–6. (in Russ.)]
  32. Бельмер С.В., Коваленко А.А., Гасилина Т.В., Акопьян А.Н., Наринская Н.М. Синдром раздраженного кишечника: новые горизонты медикаментозной терапии. *Лечащий врач* 2012; 2: 68–72. [Bel'mer S.V., Kovalenko A.A., Gasilina T.V., Akopjan A.N., Narinskaja N.M. Possibilities of using trimebutin in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Lechashchii vrach*. 2012; 2: 68–72. (in Russ.)]
  33. Хавкин А.И. Нарушение антродуоденальной моторики: подходы к коррекции. *Трудный пациент*. 2012; 10:8–9. [Havkin A.I. Antroduodenal motor disorders: approaches to correction. *Trudnyi patsient*. 2012; 10:8–9. (in Russ.)]
  34. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Коваленко А.А., Карпина Л.М. Современные пути коррекции функциональных нарушений органов пищеварения у детей. *Вопросы детской диетологии* 2011; 2:10–14. [Bel'mer S.V., Gasilina T.V., Kovalenko A.A., Karpina L.M. Modern ways of correction of functional disorders of the digestive system in children. *Voprosy detskoj dietologii* 2011;2:10–14. (in Russ.)]

Поступила: 19.10.21

Received on: 2021.10.19

**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.

# Сравнение эффективности различных деконгестантов в лечении острого инфекционного ринита

М.Р. Богомилский<sup>1</sup>, Е.Ю. Радциг<sup>1</sup>, Н.Д. Пивнева<sup>2</sup>, О. Кеся<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

## Comparing effectiveness of various decongestants in the treatment of acute infectious rhinitis

M.R. Bogomilskiy<sup>1</sup>, E.Yu. Radtsig<sup>1</sup>, N.D. Pivneva<sup>2</sup>, O. Kesya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Симптомы ринита неспецифичны, но максимально снижают качество жизни человека. В рамках данной работы оценена клиническая эффективность препаратов на основе туаминогептана и ксилометазолина. Для выполнения поставленной цели было инициировано проспективное одноцентровое нерандомизированное сравнительное пилотное исследование, задачей которого был сравнительный анализ эффективности интраназальных препаратов, содержащих туаминогептана сульфат и ацетилцистеин (Ринофлуимуцил) и ксилометазолин + морскую воду у педиатрических пациентов с острым неосложненным ринитом.

Характеристика детей и методы исследования. В исследование включали лиц, соответствующих критериям включения–исключения, распределенных на 2 группы после стандартного ЛОР-осмотра (пациентам 1-й группы назначали препарат, содержащий туаминогептана сульфат и ацетилцистеин (Ринофлуимуцил), пациентам 2-й группы – комбинацию ксилометазолина и морской воды. В исследование был включен 61 пациент (32 мальчика и 19 девочек в возрасте от 4 до 16 лет): 30 пациентов в 1-й группе (туаминогептана сульфат и ацетилцистеин, Ринофлуимуцил) и 31 пациент во 2-й (ксилометазолин + морская вода), сопоставимые по полу и возрасту.

Результаты. Сравнение состояния пациентов до начала и по окончании курса лечения показало, что оба препарата дали лечебный эффект: по каждому из оцениваемых показателей в обеих исследуемых группах отмечена выраженная положительная динамика (статистически значимая по всем изучаемым симптомам,  $p < 0,01$ ). Ни у одного из наблюдаемых пациентов на фоне лечения не выявлено нежелательных побочных эффектов и осложнений в области среднего уха.

Выводы. Интраназальное применение комбинации туаминогептана сульфата и ацетилцистеина (Ринофлуимуцил) показало эффективность, сопоставимую с эффективностью интраназального содержащим ксилометазолин спрея в лечении острого неосложненного ринита у детей. Преимуществом назначения препарата на основе туаминогептана можно считать ожидаемое бережное воздействие на слизистую оболочку полости носа и дополнительный терапевтический эффект оригинального ацетилцистеина, входящего в состав препарата Ринофлуимуцил.

**Ключевые слова:** дети, острый инфекционный ринит, топические деконгестанты, топический туаминогептан и N-ацетилцистеин, ринофлуимуцил.

**Для цитирования:** Богомилский М.Р., Радциг Е.Ю., Пивнева Н.Д., Кеся О. Сравнение эффективности различных деконгестантов в лечении острого инфекционного ринита. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 129–133. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–6–129–133

Rhinitis is characterized by nonspecific symptoms, but they reduce the quality of life as much as possible. Within the framework of this work, the clinical efficacy of drugs based on tuaminoheptane and xylometazoline was evaluated. To achieve this goal, the authors initiated a prospective single-center non-randomized comparative pilot study, the task of which was to compare the effectiveness of intranasal drugs containing tuaminoheptane sulfate and acetylcysteine (Rinofluimucil) and xylometazoline + seawater in pediatric patients with acute uncomplicated rhinitis.

Characteristics of children and research methods. The study included patients who met the inclusion / exclusion criteria, they were divided into 2 groups after a standard ENT examination (patients of Group 1 were prescribed with tuaminoheptane sulfate and acetylcysteine (Rinofluimucil), patients of Group 2 were prescribed with a combination of xylometazoline and sea water. The study included 61 patients (32 boys and 19 girls aged 4 to 16 years): 30 patients in Group 1 (tuaminoheptane sulfate and acetylcysteine, Rinofluimucil) and 31 patients in Group 2 (xylometazoline + sea water); comparable by sex and age.

Results. Comparison of the patients' condition at the beginning and at the end of the treatment course demonstrated that both drugs had a therapeutic effect: for each of the assessed indicators in both study groups, there was a pronounced positive trend (statistically significant for all studied symptoms,  $p < 0.01$ ). None of the observed patients during treatment demonstrated unwanted side effects and complications in the middle ear.

Conclusion. Intranasal use of a combination of tuaminoheptane sulfate and acetylcysteine (Rinofluimucil) has shown efficacy comparable to that of an intranasal spray containing xylometazoline in the treatment of acute uncomplicated rhinitis in children. The advantage of a drug based on tuaminoheptane is the expected gentle effect on the mucous membrane of the nasal cavity and the additional therapeutic effect of the original acetylcysteine, which is characteristic of Rinofluimucil.

**Key words:** children, acute rhinitis/rhinosinusitis, topical decongestants, topical tuaminoheptane combined with N-acetyl-cysteine, Rinofluimucil.

**For citation:** Bogomilskiy M.R., Radtsig E.Yu., Pivneva N.D., Kesya O. Comparing effectiveness of various decongestants in the treatment of acute infectious rhinitis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(6): 129–133 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–6–129–133

**Н**аиболее частое недомогание в любом возрасте — ринит (насморк), занесенный в книгу рекордов Гиннеса, предмет анекдотов и шуток на тему лечить его или сам пройдет. Симптомы его неспецифичны, и у пациента с любым из видов ринита (инфекционного, аллергического, профессионального, пищевого, сенильного и пр.) будут отмечаться заложенность носа различной степени выраженности (вследствие отека слизистой оболочки носовой полости) и выделения из носа (или стекающий по задней стенке глотки секрет). Именно эти симптомы максимально снижают качество жизни человека, но также могут отмечаться снижение/отсутствие обоняния, а при распространении воспалительного процесса на околоносовые пазухи — болезненность в области их проекции, головные боли, заложенность ушей (при отеке области глоточных устьев слуховых труб и/или ринотубарном затеке секрета и переходе воспалительного процесса на структуры среднего уха).

Многолетняя (если не многовековая) практика сформировала алгоритм выбора средства «первой помощи» при заложенности носа — топического деконгестанта. Данные препараты сохраняют лидерство в топе наиболее часто покупаемых лекарственных средств, в том числе без назначений врача в качестве самолечения. Деконгестант может быть единственным основным действующим веществом или сочетаться с другим(ми) активными веществами (комплексные препараты для интраназального применения). Главный вопрос пациента врачу: насколько эффективно назначаемое лекарство и почему следует применять именно его, а не другое?

Применительно к топическим деконгестантам наиболее часто сравнивается эффективность «монопрепаратов», содержащих либо оксиметазолин, либо реже нафазолин или фенилэфрин [1–3]. Но существует и туаминогептан, и, несмотря на то, что его относят к деконгестантам короткого действия (как нафазолин, тетризолин, индоназо-

лин, фенилэфрин), эффективность его сопоставима с эффективностью препаратов среднего действия (ксилومتазолин). Это подтверждают и данные исследования, сравнивавшего деконгестативную активность туаминогептана и ксилومتазолина (двойное слепое исследование: туаминогептан, ксилومتазолин, плацебо) [4]. В данной работе, выполненной на здоровых добровольцах, оценивалось состояние носового дыхания по данным риноманометрии, проводимой на 5, 10 и 20-й минутах после приема препаратов. Туаминогептан и ксилومتазолин показали быстрый и схожий эффект по улучшению показателей носового дыхания (без эффекта рикошета на 20-й минуте) в отличие от группы плацебо.

Однако данных о сравнительной клинической эффективности назальных спреев, содержащих туаминогептан и ксилومتазолин, в купировании заложенности носа (ни у взрослых, ни у детей) нами не найдено, что и стало целью нашей работы. Для выполнения поставленной цели было инициировано проспективное одноцентровое нерандомизированное сравнительное пилотное исследование, задача которого — сравнительный анализ эффективности интраназальных препаратов, содержащих туаминогептана сульфат и ацетилцистеин (Ринофлуимуцил), и ксилومتазолин + морскую воду у педиатрических пациентов с острым неосложненным ринитом.

#### Характеристика детей и методы исследования

В работу включали лиц, соответствующих критериям включения/исключения (см. таблицу), случайным образом распределенных на 2 группы: пациентам 1-й группы назначали препарат, содержащий туаминогептана сульфат и ацетилцистеин (Ринофлуимуцил), пациентам 2-й группы — комбинацию ксилومتазолина и морской воды) после стандартного оториноларингологического осмотра.

Оценку симптомов заболевания осуществляли в день 0 (первичный осмотр) и на 7-й день от начала лечения (день 7), но пациентов информировали, что при появлении симптомов, указывающих на присоединение инфекции среднего уха и/или околоносовых пазух, был необходим внеплановый осмотр для уточнения диагноза и пересмотра плана лечения. На каждом из визитов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале, где 0 баллов — симптом отсутствует, а 10 баллов — симптом выражен максимально, оценивали следующие показатели:

- жалобы пациента (заложенность и выделения из носа, храп, кашель);
- риноскопическая картина (гиперемия и отек слизистой оболочки полости носа, наличие и локализация выделений);
- отоскопическая картина (MT AS/AD).

При повторном осмотре (день 7) дополнительно оценивали эффективность проведенного лечения (выздоровление — улучшение — без эффекта — ухудшение),

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Радциг Елена Юрьевна — д.м.н., проф. кафедры оториноларингологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0003-4613-922X  
e-mail: Radtsig\_e@rsmu.ru

Богомильский Михаил Рафаилович — член-корр. РАН, засл. деятель науки РФ, зав. кафедрой оториноларингологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-3581-1044

Кеся Ольга — клинический ординатор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-1174-4710

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Пивнева Наталья Дмитриевна — к.м.н. ст. науч. сотр. отдела острой и хронической патологии уха горла и носа Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-3673-9272

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

наличие/отсутствие осложнений в области среднего уха и/или околоносовых пазух, число принимаемых одномоментно препаратов, а также переносимость лечения (отличная – хорошая – удовлетворительная – неудовлетворительная) по наличию/отсутствию нежелательных явлений на фоне их применения.

Статистическую обработку полученных данных проводили средствами языка Питон (Python 3.8.). Для расчетов были использованы встроенные функции из модуля Scipy. Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению, для чего использовали критерий Шапиро–Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем расчеты осуществляли методами непараметрической статистики. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных и относительных (%) значений. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей [*Q1*; *Q3*]. Сравнение номинальных данных выполняли при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера. Для сравнения несвязанных выборок в отсутствие признаков нормального распределения данных использовали критерий *U* Манна–Уитни. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применяли критерий *W* Вилкоксона. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В исследование был включен 61 пациент: 32 мальчика и 19 девочек в возрасте от 4 до 16 лет; медиана возраста составила 8,0 [6,0; 9,0] для 1-й группы и 7,0

[6,0; 11,0] для 2-й группы. При этом в 1-й группе (туаминогептана сульфат и ацетилцистеин, Ринофлуимуцил) оказалось 30 пациентов, во 2-й группе (ксилометазолин + морская вода) – 31 пациент. Дети были сопоставимы по полу и возрасту.

На момент включения в исследование (день 0) длительность симптоматики до обращения к врачу (критерий  $\chi^2$ ,  $p=0,3988$ ) и состояние пациентов в обеих группах ( $p > 0,05$ ) были сопоставимы. Сопоставимо было состояние пациентов обеих групп было и в День 7 ( $p > 0,05$ ). Динамика оцениваемых симптомов на фоне приема препаратов представлена на рис. 1.

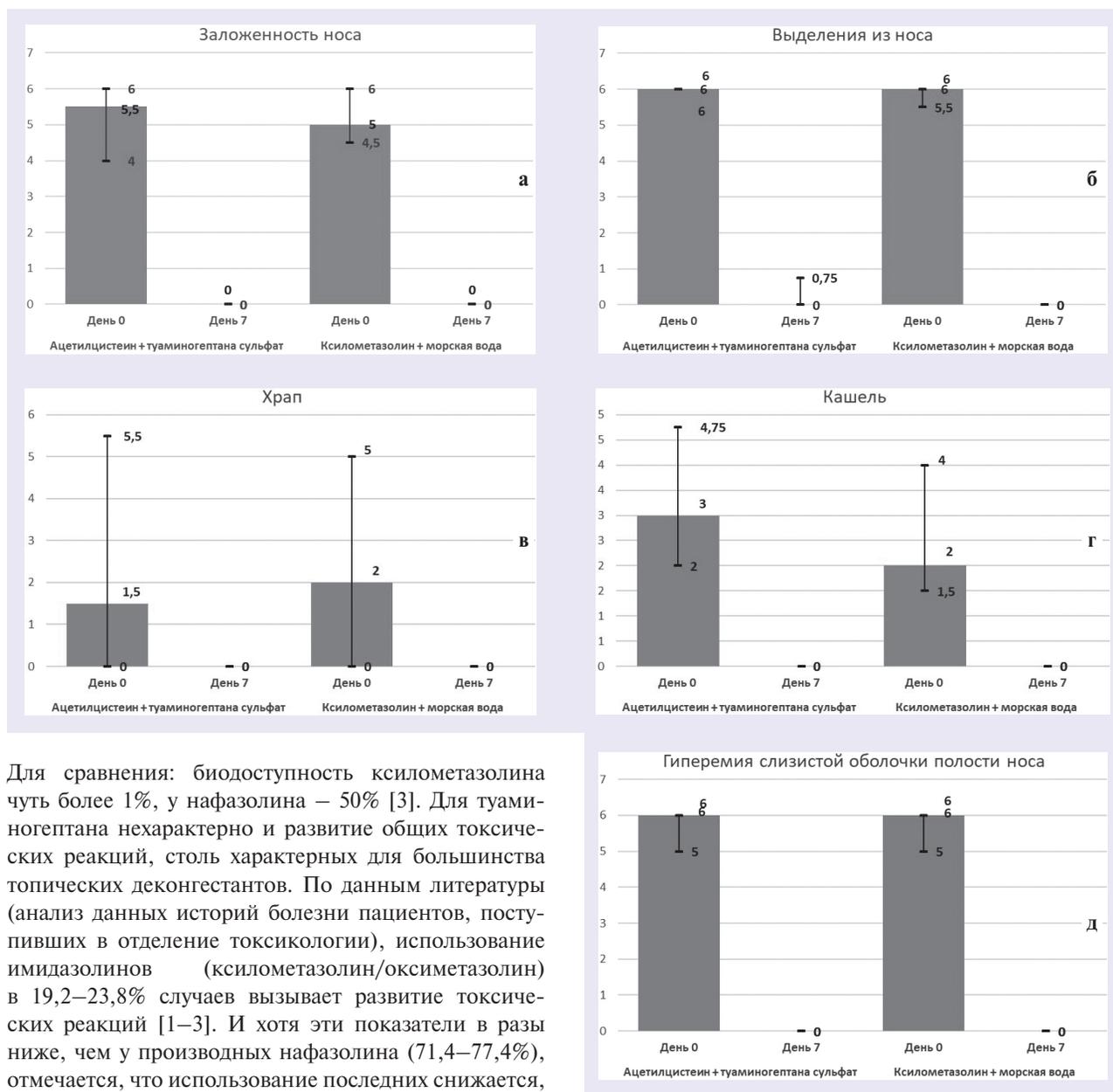
Сравнение состояния пациентов до начала и по окончании курса лечения показало, что оба препарата дали лечебный эффект: отмечена выраженная положительная динамика по каждому из оцениваемых показателей в обеих исследуемых группах (статистически значимая по всем изучаемым симптомам,  $p < 0,01$ ); при этом оценки изучаемых симптомов (скорость купирования симптома) в зависимости от принимаемого препарата статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ). Оценка эффективности лечения представлена на рис. 2. Все пациенты оценили эффективность лечения как выздоровление (77% в 1-й группе и 81% во 2-й группе) и улучшение (23% в 1-й группе и 19% во 2-й группе), т.е. результат лечения не показал статистически значимого различия в применении препаратов ( $p=0,9469$ ). Ни у одного пациента не зарегистрировано осложнений в области среднего уха, так же, как и негативных побочных эффектов от приема препаратов, что позволило оценить переносимость их как отличную ( $p=1,000$ ).

Добавим, что по данным литературы, туаминогептан более мягко и бережно (в сравнении с ксилометазолином и другими топическими деконгестантами) воздействует на слизистую оболочку полости носа: не вызывает ее сухости, а также обладает минимальной биодоступностью (менее 1%) [1–4].

Таблица. Критерии включения–исключения

Table. Inclusion-exclusion criteria

Критерии включения	Критерии исключения
Возраст пациентов с 3 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней	Возраст пациентов младше 3 и старше 18 лет
Пациенты, обратившиеся к оториноларингологу на амбулаторном приеме с жалобами на заложенность/выделения из носа (менее 4 суток – 96 часов)	Пациенты, обратившиеся к оториноларингологу на амбулаторном приеме с жалобами на заложенность/выделения из носа (4 суток – 96 часов и более)
Отсутствие жалоб на боли в ушах и в области проекции околоносовых пазух	Наличие жалоб на боли в ушах и в области проекции околоносовых пазух
Температура не выше 38 °С	Температура выше 38 °С
Согласие пациентов и/или их родителей, законных представителей с назначенным врачом медицинским вмешательством (в том числе лекарственными средствами)	Отказ пациентов и/или их родителей, законных представителей от назначенного врачом медицинского вмешательства (в том числе лекарственными средствами)
Отсутствие данных о непереносимости основных и вспомогательных компонентов, входящих в состав назначенных препаратов	Сведения о непереносимости основных или вспомогательных компонентов, входящих в состав назначенных препаратов



Для сравнения: биодоступность ксилометазолина чуть более 1%, у нафазолина – 50% [3]. Для туаминогептана нехарактерно и развитие общих токсических реакций, столь характерных для большинства топических деконгестантов. По данным литературы (анализ данных историй болезни пациентов, поступивших в отделение токсикологии), использование имидазолинов (ксилометазолин/оксиметазолин) в 19,2–23,8% случаев вызывает развитие токсических реакций [1–3]. И хотя эти показатели в разы ниже, чем у производных нафазолина (71,4–77,4%), отмечается, что использование последних снижается, а применение имидазолинов растет.

Топический интраназальный спрей, содержащий туаминогептан (Ринофлуимуцил) – комплексный препарат, в состав которого также входит оригинальный N-ацетилцистеин, обладающий муколитическим, антиоксидантным и противовоспалительным свойствами (снижает избыточную продукцию IgE, IgG4 и индуцированную секрецию провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли альфа) [5–7]. При сочетанном использовании туаминогептан и N-ацетилцистеин ускоряют элиминацию патологического отделяемого из полости носа, предотвращая развитие синуситов и различных форм средних отитов (в том числе экссудативного). Отметим, что по данным корреляционного анализа снижения выраженности симптомов заболевания и оценки удовлетворенности на основании

Рис. 1. Динамика симптомов «заложенность носа» (а), «выделения из носа» (б), «храп» (в), «кашель» (г) и «гиперемия слизистой оболочки полости носа» (д) у пациентов сравнимых групп до и после лечения.

Fig. 1. Dynamics of symptom «nasal obstruction» (а), «nasal discharge» (б), «snore» (в), «cough» (г), «nasal mucus hyperemia» (д) in patients of comparison groups.

полученных нами результатов, что наиболее чувствительно для пациента (для повышения его удовлетворенности лечением) уменьшение/отсутствие именно таких симптомов, как отделяемое в полости носа ( $r_s=0,67; p<0,001$ ), особенно в общем носовом ходе ( $r_s=0,65; p<0,001$ ), и выделения из носа ( $r_s=0,62; p<0,001$ ).

Эффективность фиксированной комбинации туаминогептана и ацетилцистеина (Ринофлуимуцил) неоднократно доказана в лечении целого ряда

заболеваний ЛОР-органов (ринит, синусит, экссудативный средний отит), в том числе у пациентов с рекуррентными инфекциями верхних дыхательных путей [1, 2, 5].

### Заключение

Интраназальное применение фиксированной комбинации туаминогептана сульфата и ацетилцистеина (Ринофлуимуцил) показало эффективность, сопоставимую с эффективностью топического содержащего ксилометазолин спреем в лечении острого неосложненного ринита у детей. На данный аспект эффективности препарата Ринофлуимуцил хотим обратить особое внимание врачей амбулаторного звена, так как анализ рекомендаций, указанных в индивидуальных картах пациентов, выявляет частое одномоментное назначение нескольких препаратов для интраназального применения, содержащих топический деконгестант. Полученные данные убедительно доказывают отсутствие необходимости назначать пациенту с симптомами острого неосложненного ринита, получающему комбинацию туаминогептана сульфата и ацетилцистеина, какие-либо

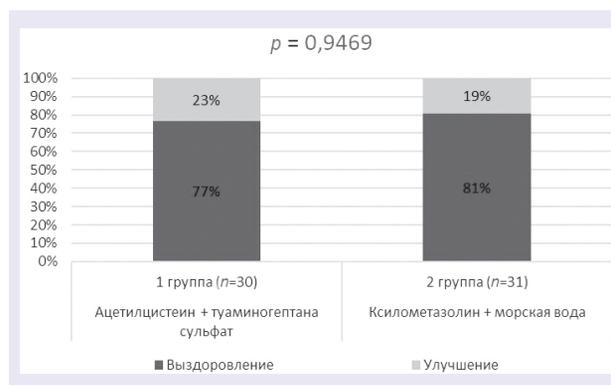


Рис. 2. Оценка эффективности проводимой терапии в сравниваемых группах.

Fig. 2. The treatment efficacy in patients of comparison groups.

еще топические средства на основе деконгестантов, что также способствует борьбе с полипрагмазией. Преимуществом назначения препарата можно считать ожидаемое бережное воздействие на слизистую оболочку полости носа и дополнительный терапевтический эффект оригинального N-ацетилцистеина, входящего в состав препарата Ринофлуимуцил.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Болезни уха, горла и носа в детском возрасте. Национальное руководство. Под ред. М.Р. Богомильского. М.: ГЭОТАР-медиа, 2021; 1040. [Diseases of the ear, throat and nose in childhood. National Leadership. Edited by M.R. Bogomilsky. M.: GEOTAR-media, 2021; 1040 (in Russ.)]
2. Болезни уха, горла и носа в детском возрасте. Национальное руководство. Под ред. М.Р. Богомильского. М.: ГЭОТАР-медиа, 2015; 544. [Diseases of the ear, throat and nose in childhood. National Leadership Edited by M.R. Bogomilsky. M.: GEOTAR-media, 2015; 544. (in Russ.)]
3. Радциг А.Н. Выбор топического деконгестанта для симптоматической терапии назальной обструкции. Фарматека 2021; 1: 115–118. [Radtsig A.N. The choice of topical decongestants for symptomatic therapy of nasal obstruction. Farmateka 2021; 1: 115–118 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/pharmateka.2021.1.115-118
4. Cogo A., Chieffo A., Farinatti M., Ciaccia A. Efficacy of topical tuaminoheptane combined with N-acetyl-cysteine in reducing nasal resistance. A double-blind rhinomanometric study versus xylometazoline and placebo. *Arzneimittelforschung* 1996; 46(4): 385–388
5. Duijvestijn Y.C., Mourdi N., Smucny J., Pons G., Chalumeau M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in pediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD003124. DOI: 10.1002/14651858.CD003124.pub3
6. Geiler J., Michaelis M., Naczek P., Leutz A., Langer K., Dorrer H.W., Cinatl J. Jr. N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibits virus replication and expression of pro-inflammatory molecules in A549 cells infected with highly pathogenic H5N1 influenza A virus. *Biochem Pharmacol* 2010; 79(3): 413–420. DOI: 10.1016/j.bcp.2009.08.025
7. Calzetta L., Rogliani P., Facciolo F., Rinaldi B., Cazzola M., Matera M.G. N-Acetylcysteine protects human bronchi by modulating the release of neurokinin A in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Biomed Pharmacother* 2018; 103: 1–8. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.04.011

Поступила: 23.10.21

Received on: 2021.10.23

#### Конфликт интересов:

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

#### Conflict of interest:

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

Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный со *Streptococcus pneumoniae*С.В. Байко<sup>1</sup>, Е.С. Стрельченя<sup>2</sup>, С.У. Реут<sup>2</sup><sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь;<sup>2</sup>УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница», Минск, БеларусьHemolytic uremic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae*S.V. Baiko<sup>1</sup>, E.S. Strelchenia<sup>2</sup>, S.U. Reut<sup>2</sup><sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus;<sup>2</sup>City Children's Infectious Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный со *Streptococcus pneumoniae* – редкое заболевание, которое встречается в 5–10% от всех случаев гемолитико-уремических синдромов в детском возрасте. Пневмония и менингиты относятся к основным заболеваниям, которые могут осложняться *St. pneumoniae*-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом. Широкое внедрение в клиническую практику полимеразной цепной реакции позволило увеличить частоту выявления данной патологии. В статье представлены эпидемиология, клиническая картина, особенности патогенеза, диагностика и лечение *St. pneumoniae*-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома. Описаны 3 клинических случая данного синдрома у детей с пневмониями. У 2 пациентов пневмония протекала с деструкцией легочной ткани, эмпиемой плевры, бактериемией и тяжелой почечной недостаточностью, при которой требовалась терапия, замещающая функцию почек, методом гемодиализа. Исходы гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного со *St. pneumoniae*, хуже, чем при типичном гемолитико-уремическом синдроме, и связаны с тяжестью основного заболевания (пневмония, менингит).

**Ключевые слова:** дети, *Streptococcus pneumoniae*-ассоциированный гемолитико-уремический синдром, диагностика, лечение, клинические случаи.

**Для цитирования:** Байко С.В., Стрельченя Е.С., Реут С.У. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный со *Streptococcus pneumoniae*. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 134–141. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-134-141

Hemolytic uremic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae* is a rare disease that occurs in 5-10% of all cases of hemolytic uremic syndromes in childhood. Pneumonia and meningitis are among the main diseases that can be complicated by *St. pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. The widespread introduction of polymerase chain reaction into clinical practice has increased the frequency of detection of this pathology. The article presents the epidemiology, clinical picture, features of pathogenesis, diagnosis and treatment of *St. pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. The authors described 3 clinical cases of this syndrome in children with pneumonia. In 2 patients, pneumonia proceeded with destruction of lung tissue, pleural empyema, bacteremia, and severe renal failure, which required hemofiltration therapy to replace renal function. Outcomes of hemolytic uremic syndrome associated with *St. pneumoniae* is worse than in typical hemolytic uremic syndrome, and is associated with the severity of the underlying disease (pneumonia, meningitis).

**Key words:** children, *Streptococcus pneumoniae*- associated hemolytic uremic syndrome, diagnosis, treatment, clinical cases.

**For citation:** Baiko S.V., Strelchenia E.S., Reut S.U. Hemolytic uremic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae*. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(6): 134–141 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-134-141

Гемолитико-уремический синдром – одна из частых причин острой почечной недостаточности у детей раннего возраста. Гемолитико-уремический синдром – это клиничко-лабораторный симптомокомплекс, включающий микроангиопатическую гемолитическую анемию, тромбоцитопению и острое повреждение почек [1].

Гемолитико-уремический синдром относится к тромботическим микроангиопатиям, характеризующимся поражением сосудов микроциркуляторного

русла. Выделяют первичные и вторичные тромботические микроангиопатии. Первичные тромботические микроангиопатии включают тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру, типичный и атипичный гемолитико-уремический синдром, а также гемолитико-уремический синдром, ассоциированный со *Streptococcus pneumoniae* [2].

Впервые в 1971 г. К. Fisher и соавт. впервые описали развитие гемолитико-уремического синдрома на фоне пневмококковой инфекции, а в 1977 г. P.J. Klein и соавт. представили первую аналогичную публикацию в англоязычной литературе [3].

*St. pneumoniae*-ассоциированный гемолитико-уремический синдром – редкое заболевание, составляющее 5–10% от всех случаев гемолитико-уремических синдромов в детском возрасте и 40% среди гемолитико-уремических синдромов, не ассоциированных с шига-токсином [3–6]. На фоне пневмококковой инфекции *St. pneumoniae*-ассоциированный гемолитико-уремический синдром раз-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Байко Сергей Валерьевич – д.м.н., проф. 1-й кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-5860-856X

220020 Минск, ул. Нарочанская, д. 17

Стрельченя Екатерина Сергеевна – врач отделения анестезиологии и реанимации №2 городской детской инфекционной клинической больницы Реут Светлана Устиновна – зав. отделением анестезиологии и реанимации №2 городской детской инфекционной клинической больницы

220018 Минск, ул. Якубовского, д. 53

вивается в 0,5% случаев [5]. При анализе базы данных детей, госпитализированных в стационары США в 2009 г., установлено, что заболеваемость *St. pneumoniae*-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом составляет 4,6% (95% доверительный интервал – ДИ 3,0–6,7%) от всех случаев гемолитико-уремического синдрома; 0,7% (95% ДИ 0,5–1,0%) от всех случаев пневмококковой инфекции и 3% (95% ДИ 2,0–3,9%) от всех случаев осложненной пневмонии [6].

С введением в национальный календарь прививок 7-валентной пневмококковой вакцины (7-ПКВ) с 2006 г., а затем 13-валентной (13-ПКВ) с 2010 г. в Великобритании частота развития *St. pneumoniae*-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома уменьшилась с 0,25 до 0,08 случая на 100 тыс. населения ( $p < 0,0001$ ) [7]. После начала использования 7-ПКВ число случаев серотипов 3, 6А, 12F и 19А, не включенных в вакцину, увеличилось [4, 7–9]. В одном ретроспективном исследовании в Австралии (1997–2016 гг.) пневмококковая инфекция была выявлена в 11 из 66 случаев гемолитико-уремического синдрома, а серотип 19А был обнаружен у 6 пациентов, включая тех, кто получил 13-ПКВ (содержит антигены 19А серотипа) [8]. Наиболее частым серотипом пневмококка, вызывающим *St. pneumoniae*-ассоциированный гемолитико-уремический синдром, является серотип 19А, реже 3, 7F, 33F [4, 7–9].

*St. pneumoniae*-ассоциированный гемолитико-уремический синдром встречается чаще у детей младше 5 лет и редко у взрослых, с одинаковой частотой у лиц мужского и женского пола [3, 4, 6]. Он обычно развивается на 3–13-й день (чаще с 7-го по 9-й день) после начала пневмококковой инфекции, что сближает это состояние с гемолитико-уремическим синдромом, ассоциированным с шига-токсином *Escherichia coli*, который также развивается не с первого дня инфекционного заболевания [10–12].

*St. pneumoniae*-ассоциированный гемолитико-уремический синдром чаще осложняет пневмококковые пневмонии с эмпиемой плевры или гидротораксом, реже менингиты, изолированные бактериемии, синуситы и средние отиты [3, 4, 9, 13]. По данным А. Маквана и соавт. (2019) [7], из 54 случаев *St. pneumoniae*-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома в Великобритании у 31 (57%) пациента заболевание развилось на фоне пневмонии, у 14 (25%) – на фоне менингита, у 8 (15%) – при пневмококковой бактериемии и у 1 (2%) – с септическим артритом. При этом у 26 из 31 (84%) с пневмонией выявлялась эмпиема плевры, а у 5 из 14 (36%) с менингитом – абсцесс головного мозга [7].

Пациенты со *St. pneumoniae*-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом обычно младше (медиана возраста между 1 и 2 годом жизни) детей с гемолитико-уремическим синдромом, ассо-

циированным с шига-токсином *E. coli*, имеют более тяжелые начальные проявления и более длительный период олигоанурии и тромбоцитопении, чаще нуждаются в диализе и переливании эритроцитарной массы [3, 4, 7, 13]. Внепочечные осложнения встречаются достаточно часто при *St. pneumoniae*-ассоциированном гемолитико-уремическом синдроме. Так, в исследовании R. Banerjee и соавт. (2011) [13] такие проявления выявлены у 38% пациентов и включали панкреатит, фульминантную пурпуру, ампутацию конечности, холецистит, тромбоз, потерю слуха.

Патогенез *St. pneumoniae*-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома до конца не ясен. Предлагаемые механизмы включают следующее:

- пневмококк за счет повышения экспрессии поверхностных белков Tuf и PspC связывает плазминоген и активирует плазмин на поверхности клетки, что приводит к образованию продуктов деградации фибриногена и активацией комплемента с последующим повреждением эндотелиальных клеток [14];

- пневмококковая инфекция может выступать триггером атипичного гемолитико-уремического синдрома; так, у 3 из 5 пациентов со *St. pneumoniae*-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом с активацией и потреблением комплемента обнаружены мутации генов, которые обуславливали дисфункцию комплемента [15];

- длительное время гипотеза развития *St. pneumoniae*-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома была сосредоточена на роли нейраминидазы, образуемой бактериями *St. pneumoniae*, которая, удаляя сиаловые кислоты с клеточных мембран, обнажает антиген Thomsen-Friedenreich (Т-антиген), подвергая его воздействию циркулирующих иммуноглобулинов М. Последующее связывание последних с этим новым антигеном на тромбоцитах, эритроцитах и эндотелиальных клетках приводит к агрегации тромбоцитов и повреждению эндотелия [16]. Обнажение Т-антигена на эритроцитах и его взаимодействие с антителами приводит к различным лабораторным феноменам, в частности у 90% пациентов со *St. pneumoniae*-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом отмечается положительная прямая реакция Кумбса [3]. Однако последующие исследования представили доводы против патогенетической роли Т-антигена [16, 17]. По последним данным предполагается, что десилирование с помощью нейраминидазы разрушает места связывания фактора комплемента Н на эндотелии, что может привести к неспособности фактора В комплемента связываться с конвертазой С3, а это приводит к нерегулируемой активации комплемента, подобной тому, что наблюдается у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом вследствие мутаций генов различных компонентов системы комплемента [18].

Лечение при *St. pneumoniae*-ассоциированном гемолитико-уремическом синдроме такое же поддерживающее, как при синдроме, ассоциированным с шига-токсином *E. coli* (антигипертензивная терапия, терапия, замещающая функцию почек, коррекция водного и электролитного баланса, анемии и т.д.). Кроме того, эмпирическая антибактериальная терапия должна назначаться сразу, как только установлен диагноз бактериальной пневмонии или менингита, еще до получения результатов посевов. Вследствие растущей распространенности устойчивых к антибиотикам штаммов пневмококка и, как правило, из-за тяжести основного инфекционного заболевания требуется назначение 2 антибактериальных препаратов: ванкомицина и цефалоспорины широкого спектра действия. В соответствии с ранее представленными рекомендациями инфузии свежзамороженной плазмы или плазмаферез у пациентов со *St. pneumoniae*-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом противопоказаны, за исключением случаев сочетания с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания и опасным для жизни кровотечением [3, 8]. Считается, что плазма, которая содержит антитела класса IgM к Т-антигену, может усугубить гемолиз. Однако это не доказано, и кажется маловероятным с учетом того, что эти антитела активны при температуре 4 °С, а не при 36,6 °С. В случае развития тяжелой анемии для гемотрансфузий предпочтительно использовать отмытые эритроциты, так как современные технологии позволяют удалять до 95% плазмы из эритроцитарной массы [3, 8].

Учитывая растущий интерес к неконтролируемой активации комплемента при *St. pneumoniae*-ассоциированном гемолитико-уремическом синдроме и наличие медикаментозной терапии, блокирующей этот процесс, вопрос о ее использовании все чаще поднимается в литературе [18, 19]. Имеются единичные сообщения об успешном использовании экулизумаба — моноклонального гуманизованного антитела против комплемента C<sub>5</sub>, блокирующего образование мембраноатакующего комплекса C<sub>5b</sub>–C<sub>9</sub> [19]. Преимущество краткосрочного ингибирования комплемента и подавление образования C<sub>3a</sub> в настоящее время неясно, и, как и в случае с плазмаферезом, недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать это лечение эмпирически. Однако в тяжелых случаях *St. pneumoniae*-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома и при низких концентрациях фракции C<sub>3</sub> комплемента может рассматриваться вопрос о назначении экулизумаба [18].

У пациентов со *St. pneumoniae*-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом летальность и частота развития отдаленных осложнений выше, чем при синдроме, ассоциированным с шига-токсином *E. coli* [3, 7, 20]. В обзоре литературы J.M. Spinale и соавт. (2013) [20] сообщается, что до 2008 г. средняя

летальность при *St. pneumoniae*-ассоциированном гемолитико-уремическом синдроме составляла 12%, у 10% пациентов заболевание прогрессировало до терминальной стадии почечной недостаточности, у 16% сохранялась хроническая болезнь почек. По результатам эпидемиологического исследования в Великобритании (2006–2016 гг.), летальность составила 15% (8 из 53), включая 6 детей с менингитами [7]. Необходимо отметить, что летальные исходы при *St. pneumoniae*-ассоциированном гемолитико-уремическом синдроме в ряде случаев могли быть обусловлены в большей степени самим тяжелым инфекционным процессом (менингит, сепсис), чем гемолитико-уремическим синдромом [8].

На постсоветском пространстве за последние несколько десятилетий представлено множество исследований и клинических случаев, посвященных типичному и атипичному гемолитико-уремическому синдрому, в то время как по *St. pneumoniae*-ассоциированному гемолитико-уремическому синдрому опубликована только одна обзорная статья М.Ю. Кагана [3]. Пациенты со *St. pneumoniae*-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом в большинстве случаев концентрируются в отделениях инфекционных стационаров, занимающихся лечением пневмоний и менингитов. Широкое использование полимеразной цепной реакции (ПЦР) в установлении этиологии инфекционных заболеваний позволило активнее выявлять этих пациентов. Мы приводим 3 клинических примера *St. pneumoniae* ассоциированного гемолитико-уремического синдрома у детей с тяжелой пневмококковой пневмонией.

**Клинический случай 1.** Пациентка А., 3 года, масса тела 15 кг. За 4 дня до поступления в стационар у ребенка поднялась температура тела до фебрильной, появились катаральные явления в виде ринита, кашля. При обращении в областную больницу была диагностирована двусторонняя пневмония. Через сутки пребывания в стационаре состояние ребенка ухудшилось, появилась иктеричность и отечность кожных покровов, моча стала цвета «мясных помоев», появились признаки синдрома полиорганной недостаточности, что послужило показанием к переводу в детскую инфекционную больницу г. Минска. На момент поступления состояние девочки расценивалось как крайне тяжелое, обусловленное полиорганной недостаточностью (острое повреждение почек, дыхательная недостаточность II степени, сердечная недостаточность IIa стадии, токсическое повреждение печени и миокарда, интестинальная недостаточность). Ввиду прогрессирования дыхательной недостаточности ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Сохранились парез кишечника, выраженная анемия, нарастали признаки повреждения почек (диурез 0,4 мл/кг/ч на фоне подбора дозы

фуросемида 0,4 мг/кг/ч), что потребовало начала терапии, замещающей функцию почек, методом продленной вено-венозной гемофильтрации: поток крови 60 мл/мин, субситуата 450 мл/ч, гепаринизация 5 ед/кг/ч, ультрафильтрация 30 мл/ч.

На момент поступления в стационар выявлены тяжелая анемия (гемоглобин 45 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты  $32 \cdot 10^9$ /л), лейкоцитоз (лейкоциты  $14,1 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы: палочкоядерные 5%, сегментоядерные 62%), увеличенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 83 мм/ч; по данным кислотно-основного состояния – метаболический ацидоз. На коагулограмме – признаки гипокоагуляции (активированное частичное тромбопластиновое время 79 с (контроль 29,6 с), международное нормализованное отношение 1,29); активного воспалительного процесса (фибриноген А 6,66 г/л); протромбиновое время 18 с (контроль 14,5 с), протромбиновый индекс 0,81 (норма 0,7–1,1). В биохимическом анализе крови: гипопроteinемия (общий белок 45 г/л, альбумин 27 г/л), азотемия (мочевина 30,4 ммоль/л, креатинин 205 мкмоль/л), повышение печеночных маркеров (общий и прямой билирубин 75,6 и 25 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза 376 ед/л при норме до 42 ед/л), лактатдегидрогеназа 15 216 ед/л при норме до 450 ед/л и С-реактивного белка 190 мг/л при норме до 5 мг/л), концентрация электролитов и глюкозы в пределах нормы. При поступлении в инфекционную больницу по данным рентгенографии органов грудной клетки выявлена очагово-сливная пневмония слева, очаговая пневмония в верхней доле справа; гидроторакс слева (рис. 1, а).

В 1-е сутки после поступления в стационар назначены 2 антибиотика – меропенем, линезолид; пере-

ливались эритроцитарная масса, обедненная лейкоцитами, концентрат тромбоцитов, 20% альбумин. В течение последующих двух суток на фоне вено-венозной гемофильтрации уровень креатинина снизился с 280 до 137 мкмоль/л, мочевины с 30,4 до 4,5 ммоль/л, повторно переливались эритроцитарная масса и концентрат тромбоцитов, на 3-и сутки на фоне терапии, замещающая функцию почек, появился самостоятельный диурез 1,3 мл/кг/ч, после чего проведение вено-венозной гемофильтрации было остановлено. На 4-е сутки при повторной рентгенографии отмечена отрицательная динамика: деструкция в области очагово-сливной пневмонии слева (рис. 1, б), которая подтверждена при компьютерной томографии; кроме того, выявлена эмпиема плевры слева (рис. 2). С учетом отрицательной динамики установлен плевральный дренаж слева, получено 100 мл серозно-геморрагической жидкости. С помощью ПЦР-диагностики выявлена ДНК *St. pneumoniae* в жидкости из плевральной полости, крови и моче.

На 7-е сутки пребывания в отделении реанимации пациент экстубирован, удален плевральный дренаж, рентгенологически отмечалась положительная динамика: фаза рассасывания пневмонии справа в верхней доле, деструктивной пневмонии слева; гидрофибриноторакс слева. Диурез самостоятельный 6,5 мл/кг/ч. Уровень тромбоцитов в крови нормализовался на 8-е сутки. В последующем отмечалось присоединение нозокомиальной флоры, что потребовало смены антибактериальной терапии и удлинило пребывание ребенка в стационаре. На 25-е сутки пациент переведен в нефрологическое отделение специализированного стационара для дальнейшего наблюдения с диагнозом: двусторонняя

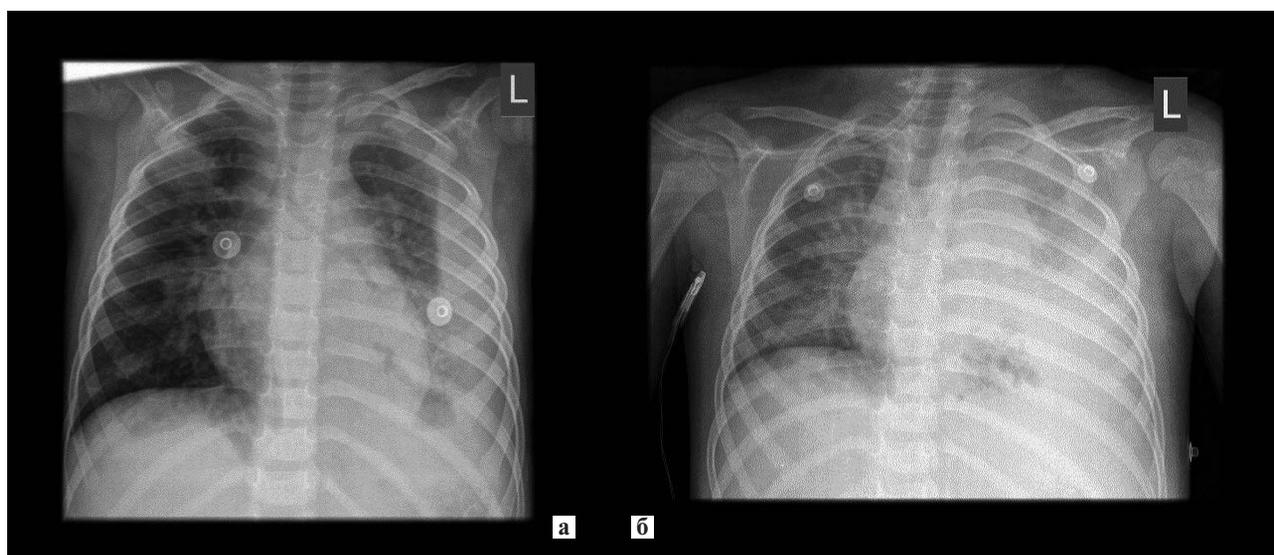


Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки: очагово-сливная пневмония слева, очаговая пневмония в верхней доле справа; гидроторакс слева (а); отрицательная динамика: нарастание зоны поражения очагово-сливной пневмонии слева с появлением участков деструкции (б).

Fig. 1. Chest X-ray: focal-confluent pneumonia on the left, focal pneumonia in the upper lobe on the right; hydrothorax on the left (a); negative dynamics: an increase in the affected area of focal-confluent pneumonia on the left with the appearance of areas of destruction (b).

очагово-сливная пневмония пневмококковой этиологии, тяжелое течение, осложненная деструкцией в нижней доле левого легкого, левосторонним гнойным плевритом (синпневмоническим с трансформацией в метапневмонический). Реконвалесцент сепсиса, вызванного *St. pneumoniae*. Синдром полиорганной недостаточности (купирован). *St. pneumoniae*-ассоциированный гемолитико-уремический синдром, тяжелой степени В. Острое поражение почек III стадии, период восстановления диуреза. Вторичная артериальная гипертензия.

На контрольной рентгенограмме в поликлинике выявлены признаки пневмофиброза в левом легком.

**Клинический пример 2.** Пациент Б., 1 год 10 мес. Родители мальчика обратились в инфекционную больницу по поводу появления кашля, повышения температуры тела до фебрильной в течение 3 дней, затрудненного дыхания в последние сутки. Ребенок госпитализирован в стационар с диагнозом левосторонняя пневмония в нижней доле, дыхательная недостаточность 0.

На момент поступления в общем анализе крови: гемоглабин 117 г/л, тромбоциты  $240 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты  $8,3 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 3 мм/ч; мочевины 2,5 ммоль/л, креатинин 39 мкмоль/л. В общем анализе мочи: относительная плотность 1,037, белок 1,98 г/л, глюкоза – нет, кетоновые тела 1+, лейкоциты 15–60/1, эритроциты 1–3/1, цилиндры зернистые 3–4/1, гиалиновые 2–4/1. Назначен антибиотик цефотаксим.

В последующие сутки состояние ребенка сохранялось стабильным, диурез 2 мл/кг/ч, азотемия отсутствовала (мочевина 7,8 ммоль/л, креатинин 51 мкмоль/л), выявлен высокий С-реактивный белок 170 мг/л. На 3-и сутки пребывания в стационаре ребенок переведен в отделение реанимации в связи с ухудшением состояния и лабораторных показателей. В общем анализе крови: гемоглобин 88 г/л, тромбоциты  $27 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты  $10 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные 6%, сегментоядерные 49%, СОЭ 70 мм/ч. В биохимическом анализе крови: мочевины 11,5 ммоль/л, креатинин 84 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа 4284 ед/л, С-реактивный белок 144,5 мг/л, общий и прямой билирубин 45 и 9,4 мкмоль/л. Появились пастозность и иктеричность кожных покровов, диурез снизился до 1 мл/кг/ч. Состояние ребенка расценено как тяжелое. Гемодинамика и дыхание были стабильными, диурез на фоне инфузионной терапии 2,1 мл/кг/ч. По данным ультразвукового исследования: увеличение размеров почек, диффузные изменения в паренхиме, обеднение сосудистого рисунка в корковом слое. Учитывая клиническое ухудшение состояния и выявление методом ПЦР в крови *St. pneumoniae*, ребенку назначен второй антибиотик – линезолид, выполнена коррекция анемии (переливание эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами) и тромбоцитопении (концентрат тромбоцитов). На этом фоне в состоянии ребенка отмечалась положительная

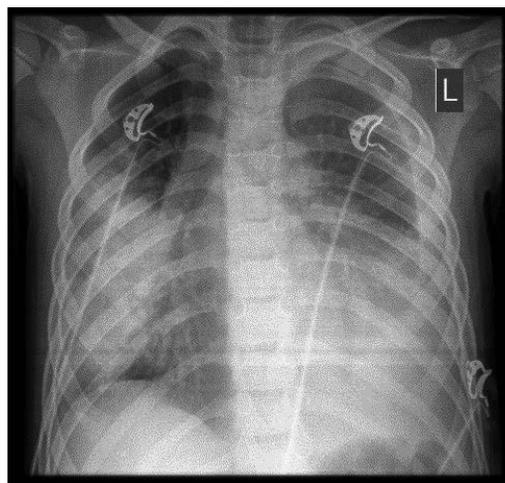


Рис 3. Рентгенография органов грудной клетки: двусторонняя очагово-сливная пневмония, левосторонний гидроторакс.  
Fig. 3. Chest X-ray: bilateral focal-confluent pneumonia, left-sided hydrothorax.

динамика. На протяжении всего периода пребывания в стационаре у ребенка сохранялся адекватный диурез, пневмония протекала без дыхательной недостаточности. Нормализация уровня креатинина произошла на 3-е сутки, количества тромбоцитов – на 5-е сутки, С-реактивного белка – на 9-е. На 9-е сутки на контрольной рентгенограмме наблюдалось обратное развитие пневмонии, и ребенок был переведен в соматическое отделение с диагнозом: очаговая пневмония в нижней доле слева. Дыхательная недостаточность 0. *St. pneumoniae*-ассоциированный гемолитико-уремический синдром средней степени тяжести. Острое повреждение почек II степени, неолигурическое. В общем анализе мочи при переводе: относительная плотность 1,003, белок, глюкоза отрицательная, лейкоциты 3–5/1, эритроциты 6–8/1.

**Клинический пример 3.** Пациент В., 5 лет, масса тела 29 кг. Заболевание началось с появления кашля, подъема температуры тела до фебрильной. На 5-е сутки ребенок поступил в стационар с жалобами на выраженное затруднение дыхания, спутанность сознания, бледность кожных покровов. На момент поступления состояние пациента крайне тяжелое, обусловлено дыхательной недостаточностью III степени, синдромом системного воспалительного ответа. Оценка по шкале ком Глазго 13 баллов (умеренное оглушение). Температура тела 39,6 °С. Кожа бледно-серая, цианоз носогубного треугольника, мраморность кожных покровов. Конечности холодные, симптом «бледного пятна» 4 с. Тоны сердца приглушены, дыхательная аритмия, частота сердечных сокращений 172 в минуту, артериальное давление 92/61 мм рт.ст. Дыхание самостоятельное неадекватное, частота дыханий 60 в минуту, сатурация  $O_2$  68% на атмосферном воздухе, 88–90% при подаче кислорода через маску 9 л/мин. В экстренном порядке выполнены интубация трахеи и перевод

ребенка на ИВЛ. Диурез 1 мл/кг/ч. На момент поступления гемоглобин 106 г/л, тромбоциты  $176 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты  $3,76 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные 62%, сегментоядерные 21%, СОЭ 55 мм/ч; общий белок 43 г/л, альбумин 25,4 г/л, мочевины 5,8 ммоль/л, креатинин 59,6 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа 344,7 ед/л, С-реактивный белок 433,5 мг/л. В общем анализе мочи: относительная плотность 1,025, белок 4,7 г/л, кетоны +, лейкоциты 5–6/1, эритроциты 5–6/1, цилиндры зернистые 5–6/1, гиалиновые 3–4/1. Для стабилизации гемодинамики начата кардиотоническая поддержка дофамином, а в последующем норадреналином. По данным рентгенографии органов грудной клетки: двусторонняя очагово-сливная пневмония, плеврит слева (рис. 3). Выполнено дренирование плевральной полости слева, получено гнойное содержимое в объеме 300 мл. Назначена внутривенная антибактериальная терапия: эртапенем и азитромицин. В 1-е сутки переливались эритроцитарная масса, обедненная лейкоцитами, 20% альбумин, однократно вводился октаплекс (лиофилизат, содержащий факторы свертывания II, VIII, IX, X, протеины С и S), а на 2-е сутки эритроцитарная масса, обедненная лейкоцитами, и концентрат тромбоцитов.

В динамике на 3-и сутки у ребенка наблюдалась резко отрицательная динамика: нарастание синдрома полиорганной недостаточности, появление респираторного дистресс-синдрома. В крови гемоглобин 106 г/л, тромбоциты  $54 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты  $17,9 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные 25%, сегментоядерные 55%, СОЭ 22 мм/ч; мочевины 19,2 ммоль/л, креатинин 223,5 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа 2860 ед/л, С-реактивный белок 323,2 мг/л. В коагулограмме признаки гипокоагуляции (активированное частичное тромбопластиновое время 47,6 с при контроле 30 с, международное нормализованное отношение 1,39), активного воспалительного процесса (фибриноген А 7,54 г/л), протромбиновое время и протромбиновый индекс в норме. В течение 10 ч отмечалось снижение диуреза до 0,25 мл/кг/ч на фоне стимуляции фуросемидом, что потребовало проведения сеанса вено-венозной гемофильтрации (параметры: поток крови 90 мл/мин, субституат 540 мл/ч, гепаринизация 10 ед/кг/ч, ультрафильтрация 60 мл/ч). В содержимом из плевральной полости и в крови обнаружена ДНК *St. pneumoniae*. К лечению добавлен линезолид.

После 4 сут пребывания в стационаре отмечена положительная динамика: «смягчены» параметры ИВЛ, прекращена кардиотоническая поддержка, на фоне гемофильтрации появился самостоятельный диурез 2,3 мл/кг/ч и процедура была прекращена. В течение следующих 3 сут состояние ребенка оценивалось как тяжелое, стабильное. При контрольной компьютерной томографии органов грудной клетки отрицательная динамика: наличие двустороннего деструктивного процесса с нарастанием признаков осумкованного пиофибриноторакса слева. На 8-е сутки ребенок переведен

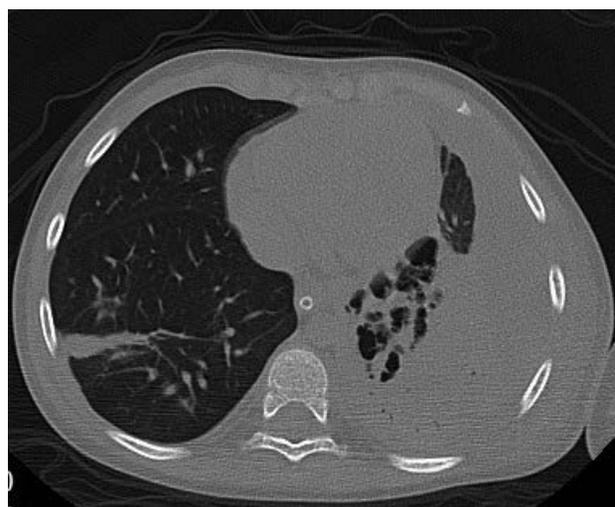


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки (аксиальный срез): двусторонняя пневмония с наличием деструкции в нижней доле левого легкого, двусторонний плеврит, эмпиема плевры слева.

Fig. 2. Chest CT scan (axial slice). Bilateral pneumonia with destruction in the lower lobe of the left lung. Bilateral pleuritis. Left-sided empyema.

в детский хирургический центр с диагнозом: двусторонняя очагово-сливная пневмония пневмококковой этиологии, тяжелое течение, осложненная деструкцией в нижней доле левого легкого, двусторонним синпневмоническим гнойным плевритом с признаками осумкованности слева. Сепсис пневмококковой этиологии. Синдром полиорганной недостаточности. *St. pneumoniae*-ассоциированный гемолитико-уремический синдром, тяжелой степени В. Острое повреждение почек, III стадия, период восстановления диуреза. Выполнена торакоскопическая санация плевральной полости слева. При переводе гемоглобин 106 г/л, тромбоциты  $177 \cdot 10^9$ /л (нормализовались на 5-е сутки), лейкоциты  $22 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные 21%, сегментоядерные 60%, СОЭ 40 мм/ч; мочевины 7,4 ммоль/л, креатинин 65 мкмоль/л (нормализовался на 6-е сутки), лактатдегидрогеназа 1248 ед/л, С-реактивный белок 56 мг/л. Процесс разрешения пневмонии и плеврита занял в хирургическом стационаре 18 дней.

Основные клинические и лабораторные проявления пациентов суммированы в таблице.

## Заключение

Представленная в статье клинические примеры *St. pneumoniae*-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома подчеркивают необходимость своевременной диагностики данной патологии, что позволяет предотвратить использование свежезамороженной плазмы, введение которой может стать причиной ухудшения состояния пациента. Наличие деструктивной пневмонии и особенно эмпиемы плевры должно настораживать врача в плане угрозы развития *St. pneumoniae*-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома. Для пациентов со

**Таблица. Клинические и лабораторные характеристики представленных пациентов**  
**Table. Clinical and laboratory characteristics of patients**

Характеристика	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3
Возраст, годы	3	1 и 8 мес	5
Пол	Девочка	Мальчик	Мальчик
Заболевание	Пневмония	Пневмония	Пневмония
Осложнения основного заболевания	Деструкция, эмпиема	Нет	Деструкция, эмпиема
Пневмококковый сепсис	Да	Нет	Да
Время от начала пневмококковой инфекции до СПА-ГУС, дни	6	7	7
Вакцинация против пневмококка	Нет	Нет	Нет
Максимальный уровень креатинина в крови, мкмоль/л	280	92,9	223,5
Максимальный СРБ, мг/л	190	170	433,5
Максимальное превышение верхней границы нормы АсАТ/АлАТ	9,0/1,9	4,4/0,6	6,8/1,1
Максимальное превышение верхней границы нормы ЛДГ	33,8	16,2	6,4
Минимальный гемоглобин, г/л	45	74	78
Минимальные тромбоциты, $\times 10^9$ /л	29	27	30
Непрямая проба Кумбса	Отрицательная	Отрицательная	Отрицательная
Переливание СЗП	Нет	Нет	Нет
Терапия, замещающая функцию почек, ПВВГФ	Да	Нет	Да
Длительность ПВВГФ, дни	5	—	3
Длительность пребывания в стационаре, дни	25	8	26
Восстановление функции почек	Да	Да	Да

*Примечание.* SP-ГУС – гемолитико-уремический синдром, ассоциированный со *Streptococcus pneumoniae*; СРБ – С-реактивный белок; АсАТ – аспаратаминотрансфераза; АлАТ – аланинаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СЗП – свежемороженая плазма; ПВВГФ – продленная вено-венозная гемофильтрация.

*St. pneumoniae*-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом характерна положительная прямая проба Кумбса (в 90% случаев) вследствие связывания антител крови с Т-антигеном эритроцитов. В случае развития пневмококкового сепсиса необходима дифференциальная диагностика с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, который протекает с потреблением фибриногена и на начальных стадиях с гипер-, а в последующем

гипокоагуляцией, для своевременного определения показаний к переливанию свежемороженной плазмы. После разрешения пневмонии и *St. pneumoniae*-ассоциированного гемолитико-уремического синдрома ребенок должен наблюдаться не только пульмонологом, но и нефрологом. Обеспечение адекватной программы вакцинации против пневмококка для детей – важное средство для профилактики тяжелого течения заболевания и осложнений.

**ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)**

1. Байко С.В. Гемолитико-уремический синдром: эпидемиология, классификация, клиника, диагностика, лечение (Часть 1). *Нефрология и диализ* 2007; 9(4): 370–377. [Baiko S.V. Hemolytic uremic syndrome: epidemiology, classification, clinic, diagnostic, treatment (Part 1). *Nefrologiya i Dializ* 2007; 9(4): 370–377 (in Russ.)]
2. Brocklebank V., Wood K.M., Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(2): 300–317. DOI: 10.2215/CJN.00620117
3. Каган М.Ю. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с пневмококковой инфекцией. *Нефрология и диализ* 2013; 15(2): 116–119. [Kagan M.Yu. Hemolytic-uremic syndrome associated with pneumococcal infection Review. *Nefrologiya i Dializ* 2013; 15(2): 116–119. (in Russ.)]
4. Waters A.M., Kerecuk L., Luk D., Haq M.R., Fitzpatrick M.M., Gilbert R.D. et al. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United Kingdom experience. *J Pediatr* 2007; 151(2): 140–144. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.03.055
5. Constantinescu A.R., Bitzan M., Weiss L.S., Christen E., Kaplan B.S., Avital Cnaan A. et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(6): 976–982. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.02.010

6. *Veesenmeyer A.F., Edmonson M.B.* Trends in US hospital stays for *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(7): 731–735. DOI: 10.1097/INF.0b013e31828b31c8
7. *Makwana A., Sheppard C., Fry N.K., Ladhani S.N.* Pneumococcal-related Hemolytic Uremic Syndrome in the United Kingdom: National Surveillance, 2006–2016. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(10): e254–e259. DOI: 10.1097/INF.0000000000002368
8. *Copelovitch L., Kaplan B.S.* *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome: classification and the emergence of serotype 19A. *Pediatrics* 2010; 125(1): 174–182. DOI: 10.1542/peds.2007-2017
9. *Lawrence J., Gwee A., Quinlan C.* Pneumococcal haemolytic uraemic syndrome in the postvaccine era. *Arch Dis Child* 2018; 103(10): 957–961. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313923
10. *Lee C.S., Chen M.J., Chiou Y.H., Shen C.F., Wu C.Y., Chiou Y.Y.* Invasive pneumococcal pneumonia is the major cause of paediatric haemolytic-uraemic syndrome in Taiwan. *Nephrology (Carlton)* 2012; 17(1): 48–52. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2011.01500.x
11. *Lee C.F., Liu S.C., Lue K.H., Chen J.P., Sheu J.N.* Pneumococcal pneumonia with empyema and hemolytic uremic syndrome in children: report of three cases. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39(4): 348–352
12. *Joseph A., Cointe A., Mariani Kurkdjian P., Rafat C., Herzig A.* Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins (Basel)* 2020; 12(2): 67. DOI: 10.3390/toxins12020067
13. *Banerjee R., Hersh A.L., Newland J., Beekmann S.E., Polgreen P.M., Bender J. et al.* *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome among children in North America. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30(9): 736–739. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182191c58
14. *Meinel C., Spartà G., Dahse H.M., Hörhold F., König R., Westermann M. et al.* *Streptococcus pneumoniae* From Patients With Hemolytic Uremic Syndrome Binds Human Plasminogen via the Surface Protein PspC and Uses Plasmin to Damage Human Endothelial Cells. *J Infect Dis* 2018; 217(3): 358–370. DOI: 10.1093/infdis/jix305
15. *Szilágyi A., Kiss N., Bereczki C., Tálosi G., Rácz K., Túri S. et al.* The role of complement in *Streptococcus pneumoniae*-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(9): 2237–2245. DOI: 10.1093/ndt/gft198
16. *Geary D.F.* Hemolytic uremic syndrome and streptococcus pneumoniae: improving our understanding. *J Pediatr* 2007; 151(2): 113–114. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.04.057
17. *Scobell R.R., Kaplan B.S., Copelovitch L.* New insights into the pathogenesis of *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(9): 1585–1591. DOI: 10.1007/s00467-019-04342-3
18. *Scobell R.R., Kaplan B.S., Copelovitch L.* New insights into the pathogenesis of *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(9): 1585–1591. DOI: 10.1007/s00467-019-04342-3
19. *Jeantet G., Pernin V., Brunot V., Roccabianca A., Macombe A., Szwarc I. et al.* Successful treatment of a *Streptococcus pneumoniae*-associated haemolytic uraemic syndrome by eculizumab. *Clin Kidney J* 2019; 12(1): 106–109. DOI: 10.1093/ckj/sfy019
20. *Spinale J.M., Ruebner R.L., Kaplan B.S., Copelovitch L.* Update on *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25(2): 203–208. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32835d7f2c

Поступила: 08.04.21

Received on: 2021.04.08

**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.

## Готовые блюда для детского питания

Е.А. Пырьева, А.И. Сафронова, О.В. Георгиева

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

## Ready made meals for baby nutrition

E.A. Pyr'yeva, A.I. Safronova, O.V. Georgieva

Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

Одной из мер, направленных на улучшение структуры питания детей, служит включение в рационы специализированной пищевой продукции, предназначенной для конкретной категории населения. Индустрия детского питания непрерывно развивается, отвечая на вызовы времени. К новым направлениям относится производство блюд высокой степени готовности для детского питания. Направление по производству готовых блюд еще не сформировано в детском питании и имеет широкие перспективы. Максимально приблизить продукты и блюда к домашним позволяет использование современных технологий тепловой обработки, в том числе изготовление блюд с коротким сроком годности.

**Ключевые слова:** дети, детское питание, готовые блюда, индустрия детского питания.

**Для цитирования:** Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Георгиева О.В. Готовые блюда для детского питания. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 142–146. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-142-146

The inclusion of specialized food products intended for a specific category of the population is one of the measures aimed at improving the nutritional structure of children. The baby food industry is constantly evolving to meet the time challenges. New directions include the production of dishes of a high degree of readiness for baby nutrition. The direction of the production of ready-made meals has not yet been formed in baby nutrition and has broad prospects. The use of modern heat treatment technologies, including the production of dishes with a short shelf life, allows you to bring products and dishes as close as possible to homemade ones.

**Key words:** children nutrition, ready-made baby food, baby food industry.

**For citation:** Pyr'yeva E.A., Safronova A.I., Georgieva O.V. Ready made meals for baby nutrition. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(6): 142–146 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-142-146

Здоровое питание детей – необходимое условие обеспечения и сохранения оптимальных параметров здоровья подрастающего поколения, в том числе роста, развития, профилактики алиментарно-зависимых состояний. Кроме того, питание ребенка должно формировать правильное пищевое поведение с перспективой его закрепления в последующие периоды жизни. Общие принципы здорового питания детей универсальны для всех возрастных групп и включают следующее:

1. Адекватность энергетической ценности рационов потребностям ребенка.

2. Сбалансированность рациона по всем заменимым и незаменимым пищевым факторам, основным условием которого служит максимальное разнообразие продуктов и блюд.

3. Оптимальный режим питания.

4. Адекватность технологической и кулинарной обработки, обеспечивающей наряду с сохранностью исходной пищевой ценности высокие вкусовые качества пищи.

5. Учет индивидуальных особенностей детей – переносимость отдельных продуктов и блюд, вкусовые предпочтения.

6. Обеспечение санитарно-гигиенической безопасности питания.

Общепризнанно, что организация питания детей согласно установленным к нему требованиям представляет важнейшую медико-социальную задачу. При этом, до настоящего времени ее выполнению препятствует ряд проблем, среди которых ведущее место занимает несоответствие рациона ребенка возрастным особенностям [1].

Результаты исследований, проведенные ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Росстат, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» 2018 г.), свидетельствуют о высокой (61%) распространенности этих нарушений среди детей раннего возраста. Итогом служит высокое содержание в рационах детей насыщенных жиров, поваренной соли – более чем в 50% случаев, добавленных сахаров – в 65%. При этом 68% родителей считают, что обладают достаточными знаниями по организации питания ребенка и правильно их реализуют [2].

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Сафронова Адиля Ильгизовна – к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи, ORCID: 0000-0002-6023-8737  
e-mail: sai1509@yandex.ru

Пырьева Екатерина Анатольевна – к.м.н., зав. лабораторией возрастной нутрициологии Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи, ORCID: 0000-0002-9110-6753

Георгиева Ольга Валентиновна – к.т.н., ст. науч. сотр. лаборатории возрастной нутрициологии Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи, ORCID: 0000-0002-1157-8751  
109240 Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

Одной из мер, направленных на улучшение структуры питания детей, служит включение в рационы специализированной пищевой продукции, предназначенной для конкретной категории населения. К продукции детского питания относят специализированную пищевую продукцию, предназначенную для детей раннего (от 0 до 3 лет), дошкольного (от 3 до 6 лет) и школьного возраста (от 6 лет и старше), отвечающую соответствующим физиологическим потребностям детского организма и не причиняющую вреда здоровью ребенка соответствующего возраста (ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции»). Потенциал индустрии питания способен решать широкий спектр задач:

- обеспечить детское население продукцией гарантированного качества, безопасности, состава, соответствующего принципам здорового питания и возрастным особенностям ребенка;
- улучшить вкусовое разнообразие рациона;
- способствовать соблюдению рекомендаций по питанию, включая контроль за «критически значимыми нутриентами»;
- внести вклад в профилактику алиментарных дефицитов.

Индустрия детского питания непрерывно развивается, отвечая на вызовы времени. К новым направлениям относится производство блюд высокой степени готовности для детского питания. Направление по производству готовых блюд еще не сформировано в детском питании и имеет широкие перспективы.

Следует отметить, что в последние годы производство блюд высокой степени готовности представляет мировой тренд и получило широкое распространение в массовом питании. Рынок продуктов категории готовой еды растет быстрыми темпами. В Европе его объем составляет 45 млрд долларов США. В Великобритании, согласно отчету исследовательской компании MVA, выпущенному в феврале 2020 г., в ближайшие 3 года рынок готовой еды вырастет до 2 млрд фунтов стерлингов, в то время как по итогам 2018 г. он составил 1,2 млрд фунтов стерлингов. В Великобритании совокупный среднегодовой темп прироста производства готовых блюд составляет 2,4%, в Норвегии – 2,2%, а в Италии – 4%.

Рынок готовой еды в России находится на стадии формирования, но активно развивается. Совокупный среднегодовой темп прироста рынка готовой еды в России составляет 5,3%. Предполагается, что в 2021 г. он достигнет 678 тыс. тонн [3].

Учитывая, что одна из главных потребительских тенденций – повышение приверженности к здоровому питанию, сегмент охлажденной еды выигрывает у сегмента еды замороженной. Крупные производственные компании взяли направление на внедрение высоких технологий в приготовление готовых блюд, позволяющие реализовать требования к высокому качеству и безопасности пищевой продукции при сохранении высоких органолептических

показателей. К таким технологиям относятся *sous-vide*, совмещающая вакуумное приготовление и щадящую тепловую обработку, а также технология *Cook and Chill* – комбинированный процесс приготовления блюд и их быстрого охлаждения.

Однако понятие готовых блюд, безусловно, не идентично питанию высокого качества. Готовая продукция нередко имеет в своем составе усилители вкуса и аромата для компенсации вкусовых потерь и/или консерванты для увеличения срока годности. Направление готовых блюд для детского питания имеет принципиальные отличия от продуктов массового производства с учетом требований к данной категории пищевой продукции [4]. Готовые блюда для детского питания должны по показателям безопасности, пищевой ценности, органолептическим свойствам, идеологии производства отвечать продукции детского питания, реализовывать принципы здорового питания для подрастающего поколения.

Готовые детские блюда – это группа специализированных пищевых продуктов, т.е. таких, которые подвергаются тщательной санитарно-эпидемиологической экспертизе на соответствие требованиям нормативных документов, регламентирующих детское питание (ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» и спецификации производителя, ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки», ТР ТС 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств»). Результатом экспертизы является получение «Свидетельства о государственной регистрации», который представляет собой документ официального уровня, подтверждающий, что товар или продукция прошли процедуру государственной регистрации, внесены в соответствующий государственный реестр, а также соответствуют установленным гигиеническим санитарным правилам и нормам, принятым и действующим в России.

Высокая пищевая ценность готовых продуктов детского питания достигается за счет подбора сырья, специальных разработанных рецептур и технологий, обеспечивающих заданный химический состав блюд в соответствии с возрастными потребностями. Как и во всех продуктах детского питания, в них лимитируется содержание поваренной соли, специй, применяется термическая обработка и процесс упаковки, максимально сохраняющие исходную пищевую ценность, тщательно контролируются сроки годности. При разработке готовых блюд для детей должны соблюдаться требования к безопасности детского питания, которые включают:

- требования к безопасности основного сырья и компонентов, используемых при изготовлении продуктов детского питания;
- требования к предприятиям по производству продуктов детского питания и порядку производственного контроля;

- требования к химическому и ингредиентному составу готовых продуктов детского питания;
- требования к упаковке продуктов детского питания и информации, нанесенной на этикетку;
- использование при производстве продуктов детского питания только разрешенных пищевых добавок и компонентов;

– обоснование сроков годности продуктов до и после вскрытия упаковки, происходящее по установленным протоколам.

Продукция для питания детей раннего возраста не должна содержать:

- искусственных и идентичных натуральным ароматизаторов, синтетических красителей, стабилизаторов, консервантов;

**Таблица 1. Ассортимент готовых блюд для питания детей раннего возраста и детей старше 3 лет**  
**Table 1. A range of ready-made baby food for infants and children over 3 years**

Ассортимент	Ранний возраст	Дошкольный и школьный возраст
Первые блюда		
1. С красным мясом	Овощной суп с фрикадельками из телятины	Борщ с говядиной Ши из свежей капусты с говядиной Овощной суп с фрикадельками из телятины
2. С мясом птицы	Вермишелевый суп с фрикадельками из мяса цыпленка	Вермишелевый суп с фрикадельками из мяса цыпленка
3. С рыбой		Овощной суп с фрикадельками из горбуши
4. Овощные	Овощной крем-суп из тыквы	
Вторые блюда (основное блюдо + гарнир)		
1. С красным мясом	Мясные фрикадельки из говядины с картофельным пюре Тефтели/ежики из говядины с овощами	Мясные фрикадельки из говядины с картофельным пюре Тефтели/ежики из говядины с овощами Гуляш из говядины с картофельным пюре
2. С мясом птицы	Куриная котлета с картофельным пюре Наггетсы из мяса цыпленка Суфле из мяса индейки на пару Ризотто с индейкой и овощами в сливочном соусе	Куриная котлета с картофельным пюре Наггетсы из мяса цыпленка Блинчики, фаршированные мясом курицы Спагетти в сливочном соусе с фрикадельками из мяса индейки
3. С рыбой	Запеченный хек с овощами Котлетки из трески Жаркое с горбушей Итальянская паста в сливочном соусе с форелью	Запеченный хек с овощами Котлетки из трески Жаркое с горбушей
Завтраки/полдники		
Сырники	Сырники с фруктово-ягодной начинкой	Сырники с фруктово-ягодной начинкой
Запеканки	Творожная запеканка с фруктово-ягодным наполнителем	Творожная запеканка с фруктово-ягодным наполнителем
Каши	Каша рисовая молочная с фруктами/ягодами	Каша пшеничная молочная с фруктами/ягодами
	Каша овсяная молочная с фруктами/ягодами	Каша овсяная молочная с фруктами/ягодами
	Каша мультизлаковая молочная с фруктами/ягодами	
Оладьи		Оладьи с фруктово-ягодным соусом Овощные оладьи

– пищевых добавок за исключением пищевых добавок, разрешенных для производства продуктов для детского питания;

– искусственных подслащивающих веществ (сахаразаместителей);

– поваренной соли свыше установленного уровня (1 г/100 г продукта);

– пряностей, за исключением укропа, петрушки, сельдерея, лука, чеснока, тмина, базилика; сладкого, белого и душистого перцев; орегано, корицы, ванили, кориандра, гвоздики, лаврового листа, содержание которых устанавливается изготовителем [5].

Следует отметить, что Евразийский экономический союз строго регламентировал перечень разрешенных пищевых добавок, используемых при производстве продуктов для питания детей раннего возраста, по их технологическим функциям с лимитируемым максимальным уровнем в готовых к употреблению продуктах. Это ряд регуляторов кислотности, антиоксидантов, стабилизаторов консистенции. В производстве детского питания возможно использование сырьевых компонентов, которым присущи вторичные красящие свойства, например концентрированные ягодные и овощные соки (черная смородина, арония, ежевика, морковь, свекла и т.п.) или пюре овощной зелени (шпинат).

Важно также обеспечить соблюдение требований к степени измельчения компонентов блюда, кулинарной обработке. Для тепловой обработки должны использоваться только варка, приготовление на пару, запекание, микроволновый и конвекционный нагревы.

Готовые блюда перспективны для использования в питании детей ранних возрастных групп помогающие организовать полноценные приемы пищи. Ассортимент готовых блюд может включать первые блюда, вторые блюда (основное блюдо + гарнир), блюда для завтрака (полдника).

Разнообразить блюда можно, комбинируя мясо с овощами, крупами, а также приготавливая различные соусы. В детском питании можно использовать белые молочные, томатные, а также сладкие соусы на основе фруктов и ягод. Примерный ассортимент готовых блюд для детей раннего, дошкольного и школьного возраста представлен в табл. 1. При изготовлении готовых блюд для детского питания учитываются и рекомендации по объему порции (табл. 2) [1, 6].

Реализовать идеологию готовых блюд в детском питании позволяют инновационные технологии, к которым относится Cook and Chill, включающая несколько этапов. Первый этап – процесс приготовления блюд. Технология предусматривает приготовление первых блюд, гарниров, соусов путем варки; вторых блюд – в пароконвектоматах на режимах пар–жар, пар, конвекция (запекание) или на электросковородах и электроплитах в режиме тушения. На втором этапе приготовленное готовое блюдо подвергается быстрому охлаждению (не более 35 мин)

Таблица 2. Примерные возрастные объемы порций для детей раннего возраста и старше 3 лет

Table 2. Estimated serving sizes for infants and toddlers

Наименование блюд	Вес (масса), г	
	от 1 года до 3 лет	от 3 до 7 лет
Каша, овощное блюдо	120–200	200–250
Яичное блюдо	40–80	80–100
Творожное блюдо	70–120	120–150
Мясное, рыбное блюдо	50–70	70–80
Первое блюдо	150–200	250
Гарнир	100–150	150–180
Блюдо из творога, круп, овощей	80–150	150–180

до 1–4 °С, что обеспечивает микробиологическую безопасность. На третьем этапе охлажденная продукция подвергается упаковке в специальные материалы с высокими барьерными свойствами, которые позволяют обеспечить герметичное хранение продуктов питания и препятствуют проникновению внутрь агрессивной среды и кислорода. В модифицированной газовой среде воздух, находящийся внутри упаковки, замещен смесью инертных газов (как правило, азота и углекислого газа), практически исключая процесс окисления (порчи) пищи. Низкий уровень кислорода предотвращает развитие и размножение микроорганизмов. Модифицированная газовая среда – в высшей степени естественная и экологичная технология сохранения продукта и увеличения его сроков хранения.

Для обеспечения безопасности продукции детского питания уже упакованная готовая продукция проходит процесс пастеризации в термокамерах, при определенных термических режимах (при температуре 80 °С в течение 3 мин). После процесса пастеризации продукцию охлаждают в чиллерах (холодильных камерах до температуры 2–6 °С), после чего она поступает на хранение. Применение технологии Cook and Chill оптимально сохраняет пищевую ценность, вкусовые качества и структуру блюд, а также обеспечивает продление срока годности готовых блюд от 5 до 21 дней.

Таким образом, на настоящее время ассортимент продукции детского питания может быть расширен за счет принципиально новой группы продуктов – блюд высокой степени готовности. Включение в рационы питания готовых блюд позволит обеспечить плавный переход ребенка на общий стол за счет близости органолептических характеристик к домашнему питанию при гарантированном соблюдении требований к продукции детского питания, включая требования к кулинарной обработке. С учетом особых тре-

бований к формированию пищевого поведения в этот период важно приближение вкусовых характеристик продуктов и блюд детского питания к взрослым [7].

Готовые блюда в детском питании перспективны не только с позиции улучшения качества жизни

семьи за счет экономии времени. Они позволят разнообразить рацион ребенка, в том числе за счет разных вкусовых и ингредиентных сочетаний, позволяющих сделать выбор согласно индивидуальным вкусовым предпочтениям.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Детское питание. Руководство для врачей. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М.: Медицинское информационное агентство, 2017; 784. [Food nutrition. Handbook for doctors. Editors V.A. Tutel'yan, I.Ya. Kon. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo 2017; 784. (in Russ.)]
2. Выборочное наблюдение рациона питания населения. Частота потребления основных продуктов питания у детей в возрасте 3–13 лет в образовательных организациях по возрастным (интервальным) группам. [Selective observation of the diet of the population. Frequency of consumption of basic food products in children aged 3–13 years in educational institutions by age (interval) groups. (in Russ.)] [https://gks.ru/free\\_doc/new\\_site/food18/index.html](https://gks.ru/free_doc/new_site/food18/index.html). Ссылка активна на 31.10.2021
3. *Пластинина Н.В., Белоглазова О.А.* Анализ рынка готовых блюд в России. Вопросы науки и образования 2018; 10 (22): 122–125. [*Plastinina N.V., Beloglazova O.A.* Analysis of market for ready-made food in Russia. *Voprosy nauki i obrazovaniya*. 2018; 10 (22): 122–125 (in Russ.)]
4. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской П78 Федерации: методические рекомендации. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М., 2019; 112 с. [The National Program for the Optimization of the Feeding of Children of the First Year of Life in the Russian Federation. Moscow, FGAU «NMIC zdorov'ya detei» Minzdrava Rossii M. 2019; 112 (in Russ.)]
5. Инновации в детском питании. Ежегодное издание с каталогом. Под ред. В.А. Тутельяна, Д.Б. Никитюка, И.Я. Коня, Е.А. Пырьевой. М.: Московское информационное агентство, 2019; 244. [Innovation in children nutrition. Annual edition with catalog. Editors V.A. Tutel'yan, D.B. Nikityuk, I.Ya. Kon, E.A. Pyr'yeva. Moscow: Moskovskoe informatsionnoe agentstvo, 2019; 244. (in Russ.)]
6. Организация питания детей дошкольного и школьного возраста в организованных коллективах. Методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2016; 14. [Organization of nutrition preschool and school children. Clinical guidelines. M.: Federal'nyi tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebнадзора, 2016; 14. (in Russ.)]
7. *Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Гмошинская М.В.* Новые продукты в питании детей раннего возраста и их роль в формировании пищевого поведения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64(1): 130–135. [*Pyr'yeva E.A., Safronova A.I., Gmoshinskaya M.V.* New foods in the nutrition of young children and their role in eating behavior. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2019; 64(1): 130–135. (in Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-130-135]

Поступила: 21.11.21

Received on: 2021.11.21

*Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук (тема №0529-2019-0062).*

*This work was supported by the program of fundamental research of the Russian Academy of Sciences (№0529-2019-0062).*

*Статья выполнена при поддержке АО «ПРОГРЕСС».*

*The article was made with the support of Progress JSC.*

*Авторы декларируют отсутствие иного возможного конфликта интересов.*

*Authors report no conflict of interest.*

## Авторский алфавитный указатель статей, опубликованных в журнале «Российский вестник перинатологии и педиатрии» за 2021 г.

- Аджаблаева Д.Н., Ходжаева С.А.* Качество жизни детей с латентной туберкулезной инфекцией 6, 83
- Аксенова М.Е., Зайкова Н.М., Лепашева Т.В., Длин В.В.* Синдром Донна–Барроу в практике нефролога 1, 106
- Алимова И.Л.* Клинические рекомендации «Сахарный диабет 1-го типа у детей, 2020»: что нужно знать педиатру 5, 109
- 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 5, 49
- Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д.* Ренальное маловодие и Поттер-последовательность при кистозных заболеваниях почек 1, 47
- Байко С.В., Стрельченя Е.С., Реут С.У.* Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный со *Streptococcus pneumoniae* 6, 142
- Байрашевская А.В., Кутько О.В.* Неонатальные тромбозы: причины, патогенез, особенности терапии 2, 21
- Балакирева Е.А., Савкина Т.В., Синецкая Д.В.* Ключевая роль анамнеза в дифференциальной диагностике геморагического синдрома у новорожденного ребенка 6, 94
- Барышникова И.Ю., Шмальц А.А.* Диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 2. Эхокардиография 6, 23
- Богомилский М.Р., Радциг Е.Ю., Пивнева Н.Д., Кеся О.* Сравнение эффективности различных деконгестантов в лечении острого инфекционного ринита 6, 134
- Богомилский М.Р., Радциг Е.Ю., Пивнева Н.Д., Куянова В.Е.* Эффективность препарата тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат при ингаляционном лечении детей с риносинуситом 1, 73
- Боровкова М.Г., Николаева Л.А.* Анализ питания детей школьного возраста 4, 148
- Боткина А.С., Дубровская М.И., Моисеев А.Б., Вартапетова Е.Е.* Клинические проявления и дифференциальный диагноз атопического дерматита у детей раннего возраста 5, 141
- Вахитов Х.М., Сердинская И.Н., Маланичева Т.Г.* Исходы атопического дерматита, манифестировавшего на первом году жизни 5, 168
- Вашура А.Ю., Ковтун Т.А., Лукина С.С.* Нарушения вкусоощущения у детей с гемобластозами и злокачественными опухолями центральной нервной системы, закончивших лечение 4, 74
- Владавец Д.В., Ганина Н.В., Ильина Е.С., Кокорина А.А., Кузенкова Л.М., Сапего Е.Ю., Смирнов Д.С., Шевцова Ю.А., Саулина А.В., Петров А.Н., Золкин Н.А., Линькова Ю.Н., Зинкина-Орихан А.В.* Ретроспективный анализ естественного течения спинальной мышечной атрофии 1-го типа у детей 4, 64
- Волгина С.Я., Ахметова А.Р., Николаева Е.А., Гамирова Р.Г., Соловьева Н.А.* Роль участкового педиатра в ранней диагностике нарушений речевого развития у детей дошкольного возраста 4, 129
- 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 5, 233
- Волкодав О.В., Хачатрян В.А.* Методы повышения эффективности лечения гидроцефалии в неонатальной практике 4, 141
- Габитова Н.Х., Черезова И.Н., Осипова И.В.* Успешное лечение нейробластомы у новорожденного ребенка 5, 194
- 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 5, 163
- Гандаева Л.А., Басаргина Е.Н., Жарова О.П., Зубкова К.А., Пушков А.А., Журкова Н.В., Мирошниченко В.П., Каверина В.Г., Барский В.И., Савостьянов К.В., Фисенко А.П.* Болезнь Данон у детей: взгляд детского кардиолога 3, 110
- Гиллер Д.Б., Ениленис И.И., Короев В.В., Кесаев О.Ш., Северова Л.П., Роменко М.А., Щербакова Г.В., Мартель И.И.* Хирургическое лечение врожденных пороков развития легких в сочетании с туберкулезом у детей 1, 125
- Гнедько Т.В.* Технологии выхаживания недоношенных детей: индикаторы эффективности внедрения 3, 102
- Гончар Н.В., Федорова М.С., Алехина Г.Г., Суворов А.Н.* Опыт использования пробиотического штамма энтерококка в длительной нутриционной поддержке детей, родившихся недоношенными 6, 115
- Горбачевский С.В., Шмальц А.А.* Диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 1. Определение, классификация и первичное обследование пациентов 5, 28
- 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 5, 75

- Горелова Л.Е., Шелкова В.Н. Организация работы яслей на завершающем этапе Великой Отечественной войны и в первые послевоенные годы 4, 155
- Горчханова З.К., Николаева Е.А., Боченков С.В., Белоусова Е.Д. Анализ клинических проявлений синдрома Ангельмана у детей 6, 63
- Губкина М.Ф., Стерликова С.С., Юхименко Н.В., Петракова И.Ю., Хохлова Ю.Ю. Трудности диагностики хронической гранулематозной болезни у ребенка 10 лет 6, 97
- Гудинова Ж.В., Скоблина Н.А., Жернакова Г.Н., Антонов О.В., Павлинова Е.Б., Васьяковская Ю.С., Завьялова А.В., Власенко Н.Ю., Комарова А.А. Оценка физического развития детей первого года жизни с использованием информационных технологий 6, 46
- Гуринова Е.Е., Сухомясова А.Л., Семякина А.Н., Очирова П.В. Лечение препаратом Вимизайм (Vimizim) подростка с синдромом Моркио А (мукополисахаридозом IVA) 4, 109
- Деева Н.С., Цепочкина А.В., Шмулевич С.А., Шабалдин А.В. Роль материнских локусов HLA-DR и HLA-G в детерминировании риска формирования спорадических врожденных пороков сердца в последующем поколении 5, 42
- 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 5, 127
- Длин В.В., Морозов С.Л. Персонализированная терапия в детской нефрологии: проблемы и перспективы 2, 6
- Ермолаева Ю.А., Самойлова Ю.Г., Кудлай Д.А., Олейник О.А. Осложненное течение COVID-19 у ребенка с синдромом Блоха–Сульцбергера 6, 103
- Жесткова М.А., Мамаева Е.А., Овсянников Д.Ю. Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене филамина А (FLNA) 3, 20
- Зелянина Е.А., Хорошкеева О.В., Костюков К.В., Гасанова Р.М., Белоусов Д.М., Быстрых О.А., Тетруашвили Н.К., Бокерия Е.Л. Особенности сердечно-сосудистой системы плодов и новорожденных, перенесших внутриутробное внутрисосудистое переливание крови 1, 52
- Иваненкова Ю.А., Харламова Н.В., Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., Матвеева Е.А., Чаша Т.В. Прогнозирование ранней анемии недоношенных у новорожденных, родившихся с массой тела менее 1500 г 6, 52
- Иллариошкин С.Н., Селиверстов Ю.А., Ключников С.А. Проблемы ранней диагностики наследственных заболеваний нервной системы 4, 8
- Исаева Э.В., Рыскельдиева В.Т. Кесарево сечение при тяжелой преэклампсии: особенности ранней неонатальной адаптации 4, 39
- 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 5, 150
- Камалова А.А., Рахмаева Р.Ф., Ахмадуллина Э.М., Басанова Л.И. Оценка эффективности коррекции нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом 4, 135
- Камилова А.Т., Ахмедова Д.И., Умарназарова З.Е., Абдуллаева Д.А., Геллер С.И. Концентрация фекального β-дефензина-2 у детей с муковисцидозом: как реагирует врожденный иммунный ответ кишечника? 6, 71
- Карпова О.Б., Щепин В.О., Загоруйченко А.А. Региональные особенности здоровья подростков в Российской Федерации в 2012–2018 гг. 4, 89
- Кешишян Е.С., Сахарова Е.С., Алямовская Г.А., Павлова Н.В. Профилактика раздражения и покраснения кожных покровов, вызванных ношением подгузников, у новорожденных и младенцев: результаты клинического исследования Декспан плюс® Бэби 2, 130
- Кирилочев О.К., Сергиенко Д.Ф., Кибирова А.И. Клинические особенности TORCH-синдрома при врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей в зависимости от массы тела при рождении 1, 66
- Кобринский Б.А., Благосклонов Н.А., Демикова Н.С. Экспертная система для диагностики наследственных болезней обмена, сопровождающихся нарушениями психического развития у детей 2, 85
- Ковтун О.П., Качанова Е.А., Плаксина А.Н., Панова А.В. Подходы к оценке экономического потенциала вспомогательных репродуктивных технологий на территории региона 2, 49
- Колесникова Л.И., Даренская М.А., Рычкова Л.В., Гребенкина Л.А., Семенова Н.В., Колесников С.И. Состояние липидного обмена и антиоксидантный статус при экзогенно-конституциональном ожирении у девушек Бура-тии 1, 80
- Колтунцева И.В., Сахно Л.В., Баирова С.В., Мишкина Т.В., Ревнова М.О. Трудности наблюдения недоношенных в учреждениях амбулаторного звена (третьего этапа выхаживания) 6, 108
- Кольцова И.В., Домонова Э.А., Сильвейстрова О.Ю., Кистенева Л.Б. Ветряная оспа и беременность: риски для матери и плода. Пути решения проблемы 3, 87

- Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Захарова И.Н., Шубина Ю.Ф., Жекайте Е.К., Никонова В.С.* Оценка обеспеченности витамином D детей Москвы и Московской области 2, 78
- Коновалова А.М., Печкуров Д.В., Тяжева А.А., Зайнуллина О.Н.* Персистирующая диарея как проявление гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста: возможности диагностики 2, 62
- Корабельникова Е.А., Акинкина Я.М.* Влияние детско-родительского эмоционального взаимодействия на сон детей раннего возраста 2, 92
- Кравцова Л.А.* SIDS, SUDC и SUDEP – разные маски одной большой загадки? 5, 10
- Кравцова Л.А.* Синдром внезапной смерти младенцев (SIDS) – что нового? 2, 13
- Кулиева З.М., Рустамова Л.И., Ибадова Т.И.* Развитие антибиотик-ассоциированного дисбиоза у детей раннего возраста при острых кишечных инфекциях в Азербайджане 3, 125
- 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 5, 227
- 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 5, 198
- Кучинская Е.М., Яковлева Ю.А., Ракова М.А., Любимова Н.А., Суспицын Е.Н., Костик М.М.* Системная красная волчанка с нейропсихическими проявлениями у ребенка: описание клинического случая и обзор международных рекомендаций по диагностике и лечению 1, 98
- Лев Н.С., Костюченко М.В., Зорина И.Е., Соколова Л.В., Мизерницкий Ю.Л.* Множественные субплевральные кисты в легких у ребенка с синдромом Дауна 4, 95
- Леонтьева И.В.* Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия у детей: стратегия ранней диагностики и лечения 4, 118
- Леонтьева И.В., Ковалев И.А., Школьникова М.А., Исаева Ю.С., Путинцев А.Н., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Мачехина Л.В.* Ранняя диагностика повышенной жесткости магистральных сосудов у подростков с функциональной патологией вегетативного генеза 3, 52
- Лукашова Л.В., Афанасьева О.И., Портнягина Е.В., Хмелева А.Н., Чернышова Н.П.* Лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного сравнительного клинического исследования 1, 131
- Макарова Т.П., Ишбулдина А.В.* Роль цитокинов в прогрессировании хронической болезни почек у детей 4, 25
- 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 5, 157
- Мамлеев Р.Н.* Сравнительный анализ эффективности ингибиторзащищенных цефалоспоринов, фортифицированных базисным антибиотиком 5, 172
- Марковская А.И., Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н., Мизерницкий Ю.Л.* Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста 6, 17
- Маталаева С.Ю.* Желчнокаменная болезнь у детей и коморбидность 3, 34
- Мизерницкий Ю.Л., Лев Н.С.* Современные проблемы интерстициальных болезней легких у детей 3, 5
- Миролюбов Л.М., Нурмеев И.Н., Морозов В.И., Зыкова М.А., Миролюбов А.Л.* Варикозное расширение вен у подростков: проспективное когортное исследование 5, 183
- 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 5, 118
- Миронова А.К., Самигулина М.Г., Османов И.М., Милованова О.А., Амирханова Д.Ю., Комиссарова О.А.* Особенности нервно-психического развития недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела 1, 59
- Морозов С.Л., Воеводина Н.В., Длин В.В.* Вторичная стероидная резистентность идиопатического нефротического синдрома у детей: состояние проблемы 6, 33
- Морозов С.Л., Длин В.В.* Роль катионных каналов потенциального рецептора TRPC в патогенезе идиопатического нефротического синдрома у детей 5, 67
- 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 5, 60
- Нижевич А.А., Гимазетдинова Р.Ш., Туйгунов М.М., Якупова Г.М.* Билиарная дискинезия у детей с синдромом раздраженного кишечника: overlap-синдром. 6, 121

*Никитин А.В., Вольнец Г.В.* Склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника: что первично? 1, 39

*Никишина Е.И., Никишина В.Б., Петраш Е.А.* Метод коррекции нарушений пищевого поведения подростков с ожирением 4, 81

*Николаева Е.А., Семячкина А.Н.* Гено-фенотипическая характеристика синдрома Элерса–Данло, трудности идентификации типов заболевания и подходы к патогенетическому лечению 1, 22

*Ныркова П.А., Савенкова Н.Д.* Особенности развития гормонозависимости при гормоночувствительном в дебюте нефротическом синдроме у детей 6, 77

*Обухова А.Н., Халецкая О.В.* Вторичная гипероксалурия у детей: терапевтический потенциал пре- и пробиотиков 2, 35

*Омарова Х.М., Ибрагимова Э.С.-А., Хашаева Т.Х.-М., Магомедова И.Х., Омарова Р.Г., Герейханова Э.Г., Абусуева З.А., Абусуева Б.А.* Оценка состояния новорожденных от женщин позднего репродуктивного периода 3, 128

*Пампура А.Н., Витковская И.П., Фомина Д.С.* Принципы маршрутизации больных с наследственным ангиотензом 3, 94

*Перфилова О.В., Храмова Е.Б., Шайтарова А.В.* Возможности биоимпедансометрии для оценки нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом 3, 40

*Пименова Е.С., Королев Г.А., Загребина А.А., Романова О.Е., Морозов Д.А.* Новые данные о влиянии ботулинического токсина А на гладкие мышцы толстой кишки в эксперименте 6, 88

*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 5, 105

Поиски современного подхода к терапии абдоминального болевого синдрома 6, 129

*Полякова С.И., Засурцев Г.В., Паршина П.В., Кобринский Б.А.* Перспективы диагностики и лечения дефицита плазмалогенов 4, 16

*Попова И.Г., Ситникова О.Г., Назаров С.Б., Кузьменко Г.Н., Клычева М.М., Харламова Н.В., Абрамова И.В.* Содержание газотрансмиттеров в пуповинной крови и крови новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией 4, 53

*Попова О.П., Бляхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В., Вартамян Р.В., Бунин С.В., Драчева Н.А.* Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и риновирусной инфекции у детей 5, 82

*Потапова Н.Л.* Жизнеугрожающая бронхиальная астма у детей: от предикторов до прогноза 2, 29

*Потрохова Е.А., Балева Л.С., Сипягина А.Е., Якушева Е.Н., Сафонова М.П.* Бехчета-подобный семейный ауто-воспалительный синдром 2, 110

*Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Ни А.Н., Зернова Е.С.* Клиническая и диагностическая значимость кишечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, у детей с белок-индуцированной энтеропатией 4, 58

*Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Георгиева О.В.* Готовые блюда для детского питания 6, 147

*Радциг Е.Ю., Радциг А.Н., Варавина М.А.* Защитные свойства и способы активации слизистых оболочек верхних дыхательных путей 1, 140

*Ремнева О.В., Рожкова О.В., Черкасова Т.М., Кореновский Ю.В., Трухачева Н.В., Гуревич Н.Л.* Клинико-метаболические и неврологические нарушения у доношенных новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом 3, 46

*Рыков М.Ю., Манерова О.А., Турабов И.А., Козлов В.В., Решетников В.А.* Медико-социальное исследование мнений родителей (законных представителей) о проблемах организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации 1, 87

*Рылова Н.В., Самойлов А.С., Жолинский А.В., Большаков И.В.* Актуальные аспекты спортивной нутрициологии детского возраста 5, 240

*Рюмина И.И., Маркелова М.М., Нароган М.В., Орловская И.В., Перепелкина А.Е., Рындин А.Ю., Гатина Е.А., Молькова Е.А., Косолапова Ю.А., Артамкина Е.И., Соколова Е.В., Титова Е.В., Кириллова Е.А., Деревягина О.С., Зубков В.В., Байбарина Е.Н.* Опыт внедрения международных стандартов оценки роста новорожденного INTERGROWTH-21st 1, 117

*Сабирова Д.Р., Шакирова А.Р., Рамазанова И.И., Шакурова Н.В.* Синдром Швахмана–Даймонда 5, 223

*Савельева Е.В., Пахомов А.П., Илюхина Т.А., Громаковская Е.И.* Клинический случай мукополисахаридоза II типа (синдрома Хантера) 1, 113

*Савенко И.В., Бобошко М.Ю.* Экссудативный средний отит у детей: роль недоношенности и сопутствующей патологии в его формировании. Часть II 5, 21

*Савенко И.В., Бобошко М.Ю.* Экссудативный средний отит: основные причины развития в детском возрасте. Часть I 4, 32

*Савченко О.А., Павлинова Е.Б., Полянская Н.А., Киришина И.А., Губич А.А., Чуприк Ю.В.* Прогностическая ценность биомаркеров сердечной недостаточности в оценке кардиальной дисфункции у плода и новорожденного 2, 41

*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 5, 219

*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 5, 202

*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 5, 88

*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 5, 38

*Самочерных Н.К., Абрамов К.Б., Николаенко М.С., Сахно Л.В., Самочерных К.А., Потемкина Е.Г.* Лечение больных с постгеморрагической гидроцефалией 5, 97

*Самсонова Т.В., Назаров С.Б., Чистякова А.А., Рыльская Ю.А.* Постуральный тремор у детей первого года жизни с нарушением моторного развития 5, 56

*Ситкин С.И., Авалуева Е.Б., Орешко Л.С., Хавкин А.И.* Микробиота и дисбиоз кишечника при целиакии 2, 116

*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 5, 176

*Соколовская Т.А., Армашевская О.В., Сачек О.И.* Основные тенденции заболеваемости детей первого года жизни в Российской Федерации 6, 39

*Таганов А.В., Тамразова О.Б., Молочков А.В., Гончарова Л.В., Стадникова А.С., Глухова Е.А.* Синдром Пейтца–Егерса в детской дерматологической практике 2, 123

*Таточенко В.К.* Внебольничные пневмонии у детей – проблемы и решения 1, 9

*Троицкая Л.А., Суркова К.Л., Семякина А.Н., Николаева Е.А.* Эмоционально-личностные особенности подростков с синдромом Элерса–Данло 2, 101

*Трунина И.И., Буланова Н.А., Щелькалина С.П., Иванов Г.Г., Старунова О.А.* Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков по данным центров здоровья 2, 69

*Уланова А.С., Григорьева Н.А., Турабов И.А., Олейник Я.С., Рыков М.Ю.* Особенности терапии детей с синдромом Дауна при остром лимфобластном лейкозе 2, 105

*Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Рюмин В.Е.* Клиническая характеристика и особенности моноцитарного звена врожденного иммунитета детей с экстремально низкой массой тела, у которых сформировалась тяжелая бронхолегочная дисплазия 2, 56

*Фазылова А.Ш., Ахмедова Д.И., Камилова А.Т., Хасанова С.С.* Прогностические критерии развития некротирующего энтероколита у глубококондоношенных новорожденных 6, 58

*Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Хасанова Г.Р.* Кольцевидная эритема и герпетические инфекции у детей 5, 207

*Фисенко А.П., Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н., Винярская И.В.* Актуализация направлений профилактики детской инвалидности 5, 15

*Флоринская Е.Б., Кешишян Е.С.* Вакцинация недоношенных детей 6, 6

*Хавкин А.И., Богданова Н.М., Новикова В.П.* Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости 1, 31

*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 5, 213

*Хакимова Р.Ф., Сибгатуллина Ф.И., Серебрякова О.А.* Сравнительный анализ клинического течения атаксии-телеангиэктазии у двух сибсов 1, 94

*Халиуллина С.В., Анохин В.А., Зиятдинова Г.В., Салахова К.Р., Салахов Б.И., Гумарова Т.В., Алатырев Е.Ю., Миролубов Л.М.* Дыхательная недостаточность у ребенка первых месяцев жизни 3, 77

*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 5, 188

*Хегай И.М., Трунина И.И., Чеботарева Т.А., Ходикян Г.К., Шумилов П.В.* Роль иммунной системы в развитии и прогрессировании вирусного повреждения миокарда 3, 27

*Хубулава Г.Г., Марченко С.П., Наумов А.Б., Струпенева У.А., Кулемин Е.С., Невмержицкая О.В., Чупаева О.Ю., Селиверстова А.А., Черномордова А.В., Андреев М.С., Пилюгов Н.Г., Кавардакова Е.С.* Влияние внутриутробной гемодинамики на сегмент С дуги аорты у плода 4, 45

*Чеснокова С.А., Вялкова А.А.* Патогенетические маркеры диагностики и прогнозирования хронической болезни почек у детей 3, 62

*Шакиров Р.Т., Кинжалова С.В., Макаров Р.А., Бычкова С.В., Путилова Н.В., Гаева О.Э., Мамович Н.В.* Перинатальные исходы у новорожденных, родившихся от юных матерей в условиях эпидуральной анальгезии 3, 118

*Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Кашинская Т.С., Белова О.Ю.* Предикторы развития бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с рекуррентным бронхообструктивным синдромом 3, 70

*Шербактова Н.В., Жиронкина А.Б., Воинова В.Ю., Ильдарова Р.А., Школьников М.А.* Фенотипическая вариабельность и варианты-модификаторы у детей с наследственными заболеваниями сердца 3, 12

*Яблокова Е.А., Римская А.М., Гринцевич Ю.П., Витебская А.В., Борисова Е.В., Шавров А.А., Ибрагимов С.И., Орлова Е.М., Созаева Л.С., Грамматопуло М.И.* Аутоиммунный гепатит как первое проявление аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа у девочки 5 лет 4, 101

*Яблонская К.П., Шекочихин Д.Ю., Федоров С.А., Терехин С.А., Шорников С.Б., Кешишян Е.С.* Синдром такоцубо у подростка со спинальной амиотрофией после хирургического лечения 3, 81

*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. 5, 135

### **РИЦЕНЗИИ**

*Жаков Я.И.* Рецензия на монографию Н.С. Лев, Ю.Л. Мизерницкого «Клинические варианты интерстициальных болезней й легких в детском возрасте» 4,160

### **ЮБИЛЕЙ**

50 лет со дня основания педиатрического факультета Оренбургского государственного медицинского университета 1, 6

*А.Д. Царегородцев* (к 75-летию со дня рождения) 4, 5

*Альбицкий Валерий Юрьевич* (к 80-летию со дня рождения) 2, 5

*К.И. Григорьев* (к 70-летию со дня рождения) 4, 7

*Менткевич Г.Л.* К 30-летию юбилею первого в России детского отделения трансплантации костного мозга 5, 7

*Таточенко Владимир Кириллович* (к 90-летию со дня рождения) 1, 8

### **НЕКРОЛОГ**

Памяти Валова А.Л. 1, 147

Памяти Капранова Н.И. 1, 148

Памяти профессора Ворсановой С.Г. 4, 162

Памяти Римарчук Г.В. 2, 138



ИНСТИТУТ  
SPINA  
BIFIDA

# КУРС ПО РАННЕМУ РАЗВИТИЮ (0–3 ГОДА) ДЕТЕЙ С ДИАГНОЗОМ SPINA BIFIDA ДЛЯ ВРАЧЕЙ-ПЕДИАТРОВ И ДРУГИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Курс нацелен на обучение врачей-педиатров, специалистов по раннему вмешательству для детей от 0 до 3 лет, физических терапевтов и эрготерапевтов работе с детьми со spina bifida, изучению диагноза spina bifida (причины, проявление и особенности) и развитию ребёнка в первые наиболее важные годы жизни, освещение проблем у детей со spina bifida и их профилактике, особенности подбора транспортных средств реабилитации (ТСР) для детей от 0 до 3 лет, а также освещение юридических аспектов оформления индивидуальной программы реабилитации и абилитации (ИПРА).

- Длительность курса - 12 акад. часов
- Формат: онлайн, лекции – в записи
- Обучение на курсе – бесплатно
- Старт обучения – февраль 2022

**ЛЕКТОРЫ КУРСА – ВЕДУЩИЕ СПЕЦИАЛИСТЫ ПО НЕЙРОХИРУРГИИ И НЕВРОЛОГИИ, НЕЙРОУРОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ, ПЕДИАТРИИ И РАННЕМУ ВМЕШАТЕЛЬСТВУ:**



**Белошенко А.В.,**  
педиатр, врач первой категории, физический терапевт фонда «Спина бифида», работает с детьми, имеющими сложности и особенности в развитии



**Зиненко Д.Ю.,**  
нейрохирург, НИКИ педиатрии им. Вельтищева, заведующий отделением нейрохирургии, доктор медицинских наук



**Бердичевская Е.М.,**  
врач-невролог отделения нейрохирургии НИКИ педиатрии им. Вельтищева



**Щедрина А.Ю.,**  
детский врач уролог-андролог ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И.Турнера». Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова СПбГУ



**Пименова Е.С.,**  
доцент кафедры детской хирургии Сеченовского Университета, врач-детский хирург Детской больницы №9 им. Г.Н. Сперанского



**Ошапкин Д.И.,**  
врач ортопед-ортезист национального медицинского исследовательского Центра Здоровья Детей, директор Орто-пространства доктора Ошапкина



**Лучникова А.П.,**  
руководитель службы ранней помощи в программе раннего вмешательства «Уверенное начало»



**Морякина Е.С.,**  
руководитель проекта юридической помощи фонда «Спина бифида»

Записаться на обучение можно на сайте фонда «Спина бифида» [www.helpspina bifida.ru](http://www.helpspina bifida.ru)

Реализация при поддержке Фонда «Абсолют помощь» и технического партнера Мед.Студио – портала медицинского онлайн-образования

## **ВНИМАНИЮ ПОДПИСЧИКОВ!**

*Уважаемые коллеги!*

*С 2021 года подписка в каталоге «Роспечать» не производится!*

Подписаться на журнал с любого текущего номера можно по каталогам "Урал-Пресс" и "Книга-сервис" в отделении связи РФ.

**Каталог "Урал-Пресс":**

Индекс 73065

**Каталог "Пресса России" ("Книга-сервис"):**

Индекс 43516 для индивидуальных подписчиков

Индекс 43519 для предприятий и организаций

Оперативно можно оформить подписку как в почтовом отделении связи, так и в онлайн-режиме, заплатив при этом в удобной для вас форме.

Подробности смотрите на сайтах:

<http://www.ural-press.ru/catalog/rules/> — «Урал-Пресс»

<https://www.akc.ru/catalogs/type/1/> — «Книга-Сервис»

Подписка для частных лиц принимается на бланке Ф.СП-11 в любом отделении связи РФ.

По вопросам приобретения единичных экземпляров журнала обращайтесь в редакцию:

redaksiya@pedklin.ru +7(495) 483–95–49

(зав. редакцией Пантелюшина Татьяна Викторовна)

Полнотекстовые версии номеров журнала размещены на платформе Научной электронной библиотеки и в электронной базе EastView