



# РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 67

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

2.2022

## 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)

«Русский 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](mailto: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 № 0329

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

Ильдарава 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

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

Геппе 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

Крапивкин А.И. д.м.н., г. Москва, Россия

Кучеров Ю.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Леонтьева И.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Мазанкова Л.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

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

Морозов Д.А. 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

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

Харитоновна 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

Вялкова 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

Зоркин С.Н. д.м.н., проф., г. Москва, 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

Малиевская 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

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

Чепурная М.М. д.м.н., проф., г. Ростов, Россия

Anna Gardner, Швеция

Christer Holmberg, Финляндия

Richard G. Boles, США

# ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 67

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

2.2022

## 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

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

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

Kobrinsky B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Krapivkin A.I., MD, PhD, 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

Morozov D.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia

Pampura A.N., 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

Zorkin S.N., MD, PhD, Prof., Moscow, 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

Perenovska P.I., MD, PhD, Prof., Sofia, Bulgaria

Sukalo A.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus

Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia

Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia

Chepurmay M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden

Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland

Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

ISSN 1027-4065 (print)

ISSN 2500-2228 (online)

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

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

Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor): ПИ № ФЦ77-56436 dated December 11, 2013 ISSN 1027-4065

### EDITORIAL POSTAL ADDRESS:

2, Taldomskaya Street, Moscow 125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

<http://ped-perinatology.ru>

### «Ural-Press» catalogue:

Index 73065

### «Pressa Rossii» catalogue:

Index 43516 is for individual subscribers

Index 43519 is for institutional subscribers

Format 60×84/8

5000 copies of the edition.

Order № 0329

Typography: LLC «Tipografiya Soffit» 115516, Moscow,

Kavkazskij bulvar, 57

## ПЕРЕДОВАЯ

*Таранушенко Т.Е., Паршин Н.А., Ваганов А.А.*  
Асфиксии у новорожденных детей: новые представления о факторах риска и патофизиологических механизмах реализации

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

*Савенкова Н.Д., Григорьева О.П.*  
Прогноз сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования почечной недостаточности у педиатрических пациентов с хронической болезнью почек в соответствии с классификациями NKF-K/DOQI (2002) и KDIGO (2012)

*Полканова В.А., Воронина Е.Н., Печкуров Д.В.*  
Современные возможности профилактики прогрессирования хронической болезни почек у детей

*Саидова А.Я., Ашулова Д.Т., Хатамова З.З.*  
Клинические проявления и диагностика COVID-19 у детей

*Завьялова А.Н., Хавкин А.И., Новикова В.П.*  
Причины и варианты профилактики саркопении у детей

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Шебалкина К.В., Петросян Э.К., Шумилов П.В.*  
Сравнительная характеристика пациентов с синдромом Альпорта с разными типами наследования

*Софронов В.В., Волошин А.В., Скворцова Г.Ш., Гареев Б.И., Баталин Г.А.*  
Особенности содержания магния, селена и стронция в компонентах крови новорожденных и матерей при угрозе прерывания текущей беременности

*Перепелица С.А.*  
Особенности показателей липидного обмена у новорожденных от многоплодной беременности в раннем неонатальном периоде

*Караваяева А.Л., Тимофеева Л.А., Зубков В.В., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л.*  
Состояние здоровья детей, рожденных у матерей, перенесших преэклампсию

*Ковтун О.П., Шестак Е.В., Ксенофонтова О.Л.*  
Анализ факторов риска, определяющих тяжесть течения транзиторного тахипноэ новорожденных и позволяющих прогнозировать тактику лечения

*Андреев А.В., Харламова Н.В., Кузьменко Г.Н., Песенкина А.А.*  
Содержание нейромодулина в сыворотке крови у глубоко недоношенных новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы в первые сутки жизни

*Никитин С.С., Гусева Н.Б., Игнатиев Р.О., Морозов С.Л., Длин В.В.*  
Изменение вида нейрогенной дисфункции в результате лечения детей с нейрогенным мочевым пузырем, оперированных в периоде новорожденности по поводу спинномозговой грыжи

*Трапезникова А.Ю., Петрова Н.А., Образцова Г.И., Бойцова Е.В., Свиричев Ю.В., Иванов Д.О.*  
Эпизоды апноэ и периодического дыхания у недоношенных детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией

## EDITORIAL

5 *Taranushenko T.E., Parshin N.A., Vaganov A.A.*  
Asphyxia of newborns: new ideas about risk factors and pathogenetic mechanisms of the condition

## LITERATURE REVIEW

12 *Savenkova N.D., Grigorieva O.P.*  
Prediction of cardiovascular complications and progression of renal failure in pediatric patients with chronic kidney disease according to NKF-K/DOQI (2002) and KDIGO (2012) classifications

20 *Polkanova V.A., Voronina E.N., Pechkurov D.V.*  
Current opportunities for prevention of chronic kidney disease progression in children

28 *Saidova A.Ya., Ashurova D.T., Khatamova Z.Z.*  
Clinical manifestations and diagnosis of COVID-19 in children

34 *Zavyalova A.N., Khavkin A.I., Novikova V.P.*  
Causes and prevention options for sarcopenia in children

## ORIGINAL ARTICLES

43 *Shebalkina K.V., Petrosyan E.K., Shumilov P.V.*  
Comparative characteristics of patients with different types of Alport syndrome inheritance

51 *Sofronov V.V., Voloshin A.V., Skvortsova G.Sh., Gareev B.I., Batalin G.A.*  
Features of the content of magnesium, selenium, and strontium in the blood components of newborns and mothers at a risk of miscarriage

56 *Perepelitsa S.A.*  
Lipid profile features of newborns from multiple pregnancy in the early neonatal period

63 *Karavaeva A.L., Timofeeva L.A., Zubkov V.V., Kan N.E., Tyutyunnik V.L.*  
The health status of children born to mothers with pre-eclampsia

71 *Kovtun O.P., Shestak E.V., Ksenofontova O.L.*  
Analysis of risk factors that determine the severity of transient tachypnea of the newborn and allow predicting treatment tactics

76 *Andreev A.V., Kharlamova N.V., Kuzmenko G.N., Pesenkina A.A.*  
Serum neuromodulin content in preterm infants with perinatal lesions of the central nervous system in the first day of life

83 *Nikitin S.S., Guseva N.B., Ignatiev R.O., Morozov S.L., Dlin V.V.*  
A change in the type of neurogenic dysfunction as a result of treatment of children with neurogenic bladder subject to surgery for a spinal hernia during the newborn period

94 *Trapeznikova A.Yu., Petrova N.A., Obratsova G.I., Boytsova E.V., Sviryaev Yu.V., Ivanov D.O.*  
Episodes of apnea and periodic breathing in premature infants with BPD-associated pulmonary hypertension

Еремеева А.В., Длин В.В.  
Особенности течения острого пиелонефрита у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19)

Комолятова В.Н., Беспорточный Д.А., Макаров Л.М., Киселева И.И., Аксенова Н.В.  
Показатели артериального давления у юных элитных спортсменов при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой

Васильева Е.В., Настаушева Т.Л., Кулакова Е.Н., Неверов А.В.  
Публикационная активность будущих педиатров: анализ текущей практики

#### КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д.  
Нефронофтиз вследствие мутации гена *TMEM67*

Яблонская К.П., Кешисян Е.С., Елагин Д.А., Климкова М.А., Дегтярева А.В.  
Клинический случай зоонозной инфекции, вызванной *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum*, у ребенка 9 лет

Гандаева Л.А., Кондакова О.Б., Басаргина Е.Н., Пушков А.А., Колоскова Н.Н., Жарова О.П., Барский В.И., Фисенко А.П., Савостьянов К.В.  
Гликогеновая болезнь сердца — синдром PRKAG2

#### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Харитонов Л.А., Григорьев К.И.  
COVID-19: уроки педиатрической науки и практики

#### ИНФОРМАЦИЯ К ВСЕМИРНОМУ ДНЮ ПОЧКИ

Длин В.В., Савенкова Н.Д.  
Всемирный День почки: 2006–2022

#### НЕКРОЛОГ

Памяти профессора Медведева М.И.

Памяти академика НАН Беларуси Сукало А.В.

100 *Eremeeva A.V., Dlin V.V.*  
Features of the course of acute pyelonephritis in children with an experience of a new coronavirus infection (COVID-19)

109 *Komoliatova V.N., Besportchnii D.A., Makarov L.M., Kiseleva I.I., Aksenova N.V.*  
Blood pressure values during stress test in young elite athletes

114 *Vasilieva E.V., Nastausheva T.L., Kulakova E.N., Neverov A.V.*  
Publication activity of future pediatricians: analysis of current practice

#### CLINICAL CASES

121 *Andreeva E.F., Savenkova N.D.*  
Nephronophthisis due to mutation in the *TMEM67* gene

127 *Yablonskaya K.P., Keshishyan E.S., Yelagin D.A., Klimkova M.A., Degtyareva A.V.*  
A clinical case of *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum* infection in a 9-year-old child

132 *Gandaeva L.A., Kondakova O.B., Basargina E.N., Pushkov A.A., Koloskova N.N., Zharova O.P., Barsky V.I., Fisenko A.P., Savostyanov K.V.*  
Glycogen storage disease: PRKAG2 syndrome

#### FOR THE PRACTITIONER

142 *Kharitonova L.A., Grigoriev K.I.*  
COVID-19: Lessons from pediatric science and practice

#### INFORMATION ON THE OCCASION OF WORLD KIDNEY DAY

153 *Dlin V.V., Savenkova N.D.*  
World Kidney Day: 2006–2022

#### OBITUARY

158 In memory of Professor Medvedev M.I.

159 In memory of Academician of the National Academy of Sciences of Belarus Sukalo A.V.

## Асфиксии у новорожденных детей: новые представления о факторах риска и патофизиологических механизмах реализации

Т.Е. Таранушенко<sup>1</sup>, Н.А. Паршин<sup>1,2</sup>, А.А. Ваганов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Красноярск, Россия

## Asphyxia of newborns: new ideas about risk factors and pathogenetic mechanisms of the condition

T.E. Taranushenko<sup>1</sup>, N.A. Parshin<sup>1,2</sup>, A.A. Vaganov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternity and Childhood Protection, Krasnoyarsk, Russia

Внутриутробная гипоксия и асфиксия при родах относятся к ведущим причинам неонатальной смертности в структуре «Отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде» по данным Министерства здравоохранения РФ. Основными причинами асфиксии служат хроническая внутриутробная гипоксия и острая гипоксия плода (чаще всего в интранатальном периоде). В статье представлены современные данные об ante- и интранатальных факторах риска развития асфиксии у новорожденных. Обсуждаются факторы риска (модифицируемые и не модифицируемые), которые служат триггерами внутриутробной гипоксии, а также методы управления и предотвращения асфиксии, позволяющие предупредить последующее развитие гипоксически-ишемической энцефалопатии. Важность рассматриваемой проблемы обусловлена необходимостью поиска перспективных «инструментов» по управлению неонатальной и младенческой смертностью, а также предупреждению отдаленных последствий гипоксического поражения мозга.

**Ключевые слова:** новорожденные, асфиксия, фактор риска, здоровье беременных.

**Для цитирования:** Таранушенко Т.Е., Паршин Н.А., Ваганов А.А. Асфиксии у новорожденных детей: новые представления о факторах риска и патофизиологических механизмах реализации. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 5–11. DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–5–11

Intrauterine hypoxia and asphyxia during childbirth are among the leading causes of neonatal deaths in the structure of «Separate conditions arising in the perinatal period» according to the Ministry of Health of the Russian Federation. The main causes of asphyxia are chronic intrauterine hypoxia and acute fetal hypoxia (most often in the intrapartum period). The article observes current data on antenatal and intrapartum risk factors for the development of asphyxia in newborns. Risk factors (modifiable and non-modifiable) triggering intrauterine hypoxia are discussed, as well as methods of management and prevention of asphyxia to prevent the subsequent development of hypoxic-ischemic encephalopathy. The importance of the problem under consideration is due to the need to find promising «tools» for managing neonatal and infant mortality, as well as preventing the long-term consequences of hypoxic brain damage.

**Key words:** Newborns, asphyxia, risk factor, health of pregnant women.

**For citation:** Taranushenko T.E., Parshin N.A., Vaganov A.A. Asphyxia of newborns: new ideas about risk factors and pathogenetic mechanisms of implementation. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(2): 5–11 (in Russ). DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–5–11

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), несмотря на общемировые тренды по сокращению числа случаев смерти новорожден-

ных с 5 млн в 1990 г. до 2,4 млн в 2019 г., новорожденные дети в первые 28 дней жизни остаются подвержены наибольшему риску. В 2019 г. 47% всех случаев смерти детей младше 5 лет произошли в неонатальный период, при этом около 35% умерли в 1-е сутки после рождения, а 65% — в течение 1-й недели жизни. В большинстве случаев причиной смерти новорожденных становятся преждевременные роды, осложнения интранатального периода (родовая асфиксия или отсутствие дыхания при рождении), инфекции и врожденные пороки, при этом данные литературы по факторам риска неблагоприятных исходов немногочисленны и противоречивы. Развитие системы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации в настоящее время осуществляется в соответствии с Концепцией демографической политики Российской Федерации до 2025 года, утвержденной Указом Президента №1351 от 9 октября 2007 г.,

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Таранушенко Татьяна Евгеньевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии Института последиplomного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000–0003–2500–8001

Паршин Никита Андреевич — врач-анестезиолог-реаниматолог Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства; асп. кафедры педиатрии Института последиplomного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ORCID: 0000–0002–7991–1063  
e-mail: parshin14.p@ya.ru

Ваганов Анатолий Анатольевич — асп. кафедры педиатрии Института последиplomного образования Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; педиатр Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства, ORCID: 0000–0001–6032–6035

660074 Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2А

согласно которой одна из приоритетных задач — снижение уровня материнской, перинатальной и младенческой смертности, укрепление репродуктивного здоровья населения.

Под асфиксией понимают недостаток кислорода в интра- или постнатальном периоде в течение довольно длительного, чтобы вызвать неврологическое повреждение, времени. Термин «асфиксия при рождении» предложен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как клиническое состояние новорожденного, который «не может инициировать или поддерживать регулярное дыхание при рождении»; при этом не раскрывается этиология данного состояния. В связи с тем что асфиксия характеризуется стремительным развитием патологических реакций на системном, органном и клеточном уровнях, тяжестью состояния, необходимостью принятия экстренных мер для спасения ребенка и высокой вероятностью неблагоприятного исхода, особое значение приобретает подход, ориентированный на факторы риска, управление которыми позволяет контролировать ситуацию и использовать превентивные технологии, основанные на причинно-следственных связях. В настоящей публикации обсуждаются современные данные литературы о факторах риска развития у детей асфиксии при рождении, патофизиологические механизмы формирования патологии и возможности снижения заболеваемости или смертности новорожденных при управлении отдельными негативными воздействиями.

Асфиксия — патологическое нарушение газообмена, которое приводит к прогрессирующей гипоксии, гиперкапнии и ацидозу разной степени тяжести в зависимости от степени и продолжительности данного состояния. Расстройство газообмена может произойти в ante-, интра- или в раннем неонатальном периоде, когда организм новорожденного не в состоянии поддерживать собственный кислородный баланс без плаценты, что приводит к гемодинамическим нарушениям и последующей полиорганной недостаточности.

Согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) основной критерий диагноза «асфиксия» — оценка по шкале Апгар на 1-й минуте после рождения. «Тяжелая асфиксия» (P21,0) диагностируется при сумме баллов 0–3 через 1 мин после рождения, «средняя и умеренная асфиксия при рождении» (P21,1) — при сумме баллов 4–7. Несмотря на то что сумма 7 баллов через 1 мин после рождения соответствует асфиксии средней и умеренной тяжести, считается нецелесообразным выставлять этот диагноз, поскольку оценка 7 баллов по шкале Апгар к концу 1-й минуты клинически и/или прогностически незначима [1]. Многочисленные исследования указывают на слабую корреляцию первой оценки по шкале Апгар с прогнозом и дальнейшим исходом для ребенка, а для поста-

новки диагноза «тяжелая асфиксия при рождении» предлагают использовать совокупность ряда критериев: признаки внутриутробного или интранатального страдания плода, низкую оценку по шкале Апгар (<5 баллов на 5-й минуте), рН <7,0 или дефицит оснований (ВЕ) — >16 ммоль/л в пуповинной крови, а также проявления полиорганной недостаточности в раннем неонатальном периоде и неврологические нарушения с момента рождения [1].

Перинатальные повреждения мозга различной этиологии и их последствия на 1-м году жизни в МКБ-10 не систематизированы; в соответствии с позицией ВОЗ обсуждается энцефалопатия как обобщающий термин (не диагноз) преходящих и неклассифицированных патологических состояний головного мозга невоспалительного генеза. Правительством РФ издано Распоряжение №2900-р от 15 октября 2021 г., которое утвердило план мероприятий по внедрению Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, одиннадцатого пересмотра (МКБ-11, ICD-XI) на территории России на 2021–2024 гг.

Согласно МКБ-11 выделяют следующие рубрики:

1. KB20 Внутриутробная гипоксия. Предыдущая терминология: дыхательные расстройства, характерные для пери- или неонатального периода. Описание: внутриутробная гипоксия возникает в условиях, когда плод лишен адекватного снабжения кислородом (выпадение или окклюзия пуповины, инфаркт плаценты, курение матери), что может привести к поражению центральной нервной системы (ЦНС) и неонатальной энцефалопатии и увеличивает риск летального исхода. Включен: внутриутробный дистресс и исключены:

- внутричерепное нетравматическое кровоотечение у плода или новорожденного (KA82);
- гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных (KB04);
- метаболическая ацидемия у новорожденных (KB22);
- поздний метаболический ацидоз новорожденных (KB63,0).

2. KB21 Родовая асфиксия. Предыдущая терминология: некоторые состояния, возникшие в перинатальном периоде, дыхательные расстройства, характерные для перинатального или неонатального периода. Исключена внутриутробная гипоксия или асфиксия (KB20). Примечание по кодированию: эту категорию нельзя использовать при низкой оценке по шкале Апгар без упоминания асфиксии или других респираторных заболеваний.

3. KB04 Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. Предыдущая терминология: неврологические расстройства, характерные для пери- или неонатального периода, отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде. Описание: гипоксически-ишемическая энцефало-

патия — состояние, при котором мозг новорожденного не получает достаточное количество кислорода (или крови) до и во время рождения, что может привести к повреждению головного мозга или смерти. Гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденных представляет серьезную проблему, при которой допускается использование дополнительного кода: XS5W — легкая степень тяжести, XS0T — умеренная тяжесть, XS25 — тяжелая форма.

В 2000 г. члены Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины сформулировали классификацию перинатальных поражений нервной системы у новорожденных, принятую на VI Конгрессе Союза педиатров России, а в 2005 г. на X Конгрессе Союза педиатров России была утверждена «Классификация последствий перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» [2]. В данной классификации гипоксические повреждения ЦНС разделены на церебральную ишемию (гипоксически-ишемическая энцефалопатия, перинатальное гипоксическое поражение мозга) и внутрочерепные кровоизлияния (гипоксические, нетравматические). За рубежом широко применяются классификация Левена и шкала оценки тяжести постаноксических энцефалопатий или гипоксически-ишемической энцефалопатии Сарната (Sarnat Grading Scale of HIE), разработанная Н.В. Sarnat и М.С. Sarnat [3] в 1976 г. с последующей модификацией по А. Hill и J.J. Volpe в 1994 г. [цит. по 3].

Следует признать, что «гипоксически-ишемическая энцефалопатия» — собирательный термин, который весьма распространен в структуре перинатальной патологии нервной системы, включает как антенатальную гипоксию, так и интранатальную асфиксию, а также комбинацию этих факторов. Уточнение сроков, при которых начинается нарушение газообмена, представляет трудности и требует соблюдения определенных критериев. Для ретроспективной и немедленной оценки состояния новорожденного, а также выбора терапевтической тактики предлагаются конкретные термины (параклинические симптомокомплексы) — «гиперкапния», «гипоксия», «метаболический», «респираторный ацидоз», «лактатацидоз».

Рабочая группа Американского конгресса акушеров и гинекологов по неонатальной энцефалопатии и детскому церебральному параличу утвердила 4 основных критерия для подтверждения неонатальной энцефалопатии, развившейся вследствие перинатальной асфиксии:

1) метаболический ацидоз в артериальной крови, взятой из пуповины, сразу после родов ( $\text{pH} < 7,00$  и  $\text{BE} \geq 12$  ммоль/л);

2) раннее начало тяжелой или умеренной неонатальной энцефалопатии у новорожденных, родившихся на сроке беременности 34 нед или более;

3) церебральный паралич спастического quadripleгического или дискинетического типа;

4) исключение других идентифицируемых этиологий, таких как травма, нарушения свертывания крови, инфекционные состояния или генетические нарушения [4].

Безусловно, важными критериями диагностики внутриутробной гипоксии плода и/или новорожденного служат переход от нормального паттерна кардиоотографии к патологическому, а также акушерские осложнения (разрыв матки, отслойка плаценты, выпадение пуповины или фето-фетальная/фето-материнская трансфузия), что представляет клинически значимый риск развития асфиксии [5].

Понимание ante- и интранатальных факторов риска, снижение неблагоприятных воздействий, которые служат триггерами внутриутробной гипоксии, совершенствование методов предотвращения гипоксически-ишемической энцефалопатии — важные и перспективные инструменты по управлению неонатальной и младенческой смертности, а также предупреждению отдаленных последствий гипоксического поражения мозга. В зависимости от времени неблагоприятных воздействий, провоцирующих асфиксию, выделяют ante-, intra- и постнатальные факторы риска; наибольшее значение при этом имеют влияния в периоды внутриутробного развития и родовой деятельности, которые также встречаются наиболее часто.

В группе антенатальных факторов риска основной — хроническая гипоксия плода, которая развивается при недостаточном снабжении плода кислородом в течение длительного периода вследствие экстрагенитальных заболеваний матери, осложненного течения беременности (гестоз/преэклампсия, длительная угроза прерывания, перенашивание, иммунологическая несовместимость крови матери и плода, инфицирование плода и др.) и ряда других причин. Хроническая гипоксия плода, длящаяся несколько недель или даже месяцев — наиболее распространенное последствие осложненной беременности, возникающее преимущественно при хронической плацентарной недостаточности — состоянии, при котором происходит ремоделирование сосудов плаценты с нарушением маточно-плацентарного кровотока, прогрессирующим ухудшением функционирования плаценты, снижением транспорта кислорода и питательных веществ к плоду, что приводит к метаболическим нарушениям, гипоксии, ацидозу плода. Наиболее частые последствия плацентарной недостаточности для плода — задержка внутриутробного развития, недоношенность или антенатальная гибель плода. Плацентарная недостаточность может приводить к преэклампсии и преждевременным родам, которые относятся к основным причинам асфиксии, перинатальной заболеваемости и смертности [6]. В последние годы пристальное внимание в области патологии беременности и плода привлекают иммунопосредованные механизмы.

Установлено, что при нормально протекающей беременности регуляторные механизмы на границе мать—плод предотвращают чрезмерное локальное и системное воспаление. Однако эти механизмы нарушаются в результате локальной гипоксии-ишемии, активации врожденного иммунитета, гормонального дисбаланса и нарушений регуляторных Т-клеток. Это приводит к локальному цитотоксическому микроокружению, вызывающему иммуноопосредованное воспаление и недостаточность плаценты [7].

Своевременное выявление и минимизация различных неблагоприятных влияний на материнский организм и на плод может быть реализовано при условии понимания и нивелирования негативных воздействий. Изучение условий, увеличивающих вероятность возникновения или прогрессирования какого-либо заболевания, имеет важное научное и практическое значение. Факторы риска, согласно рекомендациям ВОЗ от 2015 г., делятся на поведенческие, физиологические, демографические, связанные с окружающей средой, генетические [8]:

*Поведенческие факторы риска* относятся к управляемым, это курение, алкоголизм, наркозависимость, отсутствие физической активности, неправильное питание и т.д.

*Физиологические факторы риска* связаны с биологическими особенностями организма и в контексте рассматриваемой проблемы включают соматический и акушерский анамнез матери: преэклампсия; гестационная или эссенциальная артериальная гипертензия; врожденные пороки сердца у матери; состояния, сопровождающиеся повышением внутрибрюшного давления (многоводие); гестационный сахарный диабет; заболевания сосудов; хронические заболевания легких; многоплодная беременность; анемия любой этиологии, в том числе заболевания крови с нарушением транспорта кислорода; воспалительные заболевания во время беременности; аутоиммунные заболевания у матери; тромбофилии; низкая масса тела матери; возраст матери и т.д.

*Демографические факторы риска* относятся к мало управляемым и подразумевают социальный статус, образование, условия проживания и уровень оказания медицинской помощи, возраст женщины и т.д.

*Из факторов риска, связанных с окружающей средой*, наиболее значимо проживание в условиях неблагоприятного экологического окружения (загрязнение атмосферного воздуха, антропогенные выбросы в атмосферу, загрязнение воды, повышенная радиация и т.д.).

*Генетические факторы риска*, к числу которых относятся анамнестические данные с указанием на выкидыши при ранних сроках беременности, внутриутробную гибель плода, рождение детей с пороками развития, а также установленная генетическая предрасположенность к тромбофилии и гипергомоцистеинемии.

## Поведенческие факторы риска

*Вредные привычки женщин* (курение, прием алкоголя, злоупотребление психоактивными веществами во время беременности) — факторы риска развития внутриутробной гипоксии плода. Основным механизмом развития плацентарной недостаточности у курящих и употребляющих алкоголь женщин служат изменения микроциркуляции в спиральных артериях. Результаты исследований, в которых анализировали кровотоки в различных плацентарных сосудах курящих во время беременности женщин, показали снижение доплеровских форм волн (скорости кровотока), что подтверждает воздействие никотина на снижение маточно-плацентарного кровотока [9].

*Воздействие высоких доз этанола на плод*, помимо прямого тератогенного влияния, рассматриваются также с позиции влияния на факторы роста: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), плацентарный фактор роста (PlGF) и их рецепторы (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), а также трансформирующий ростовой фактор бета (TGF-β). Употребление высоких доз этанола во время беременности блокирует рецепторы к TGF-β1, в результате чего нарушаются рост и миграция развивающихся клеток, активизируется апоптоз, что впоследствии приводит к первичной плацентарной недостаточности и повышает риск развития асфиксии в родах [10].

*Употребление наркотиков и психоактивных веществ* во время беременности служит фактором риска невынашивания, а также хронической и острой гипоксии плода. Употребление кокаина во время беременности вызывает вазоконстрикцию сосудов плода и сокращение матки. Последствиями употребления героина во время беременности являются преждевременные роды, а также задержка внутриутробного развития и мертворождение [11]. Антидепрессанты, психостимуляторы (кокаин, амфетамин и метамфетамин), галлюциногены (диэтиламид лизергиновой кислоты, мескалин и псилоцибин), каннабиноиды (марихуана и гашиш) увеличивают в 2,3 раза вероятность низкой оценки по шкале Апгар <7 балла у новорожденных [12]. У женщин, употребляющих марихуану во время беременности, имеется высокий риск преждевременных родов и задержки внутриутробного развития, их новорожденные чаще госпитализируются в отделение интенсивной терапии и имеют более низкие оценки по шкале Апгар [13].

## Физиологические факторы риска

Весьма значимая и объемная группа причин с неблагоприятным воздействием на плод — физиологические факторы риска. К данной группе относятся ситуации, связанные как с особенностями организма, так и с патологическими состояниями,



## Генетические фактор риска

Нарушения коллагенообразования, сопровождающиеся генетическими дефектами гемостаза, увеличивают риски перинатальной патологии у плода и новорожденного. У детей, рожденных женщинами с тяжелой недифференцированной дисплазией соединительной ткани, наблюдаются более низкие показатели по шкале Апгар на первой и пятой минуте жизни. Гиперагрегационный синдром, резистентность Va-фактора к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия влияют на сдерживание или усиление коагуляционного гемостаза, наряду с ангиодисплазиями, в связи с нарушенным коллагенообразованием. Также носительство мутаций и полиморфизмов в генах коагуляционного каскада (фибриногена, протромбина, V, IX, VII, VIII, XI, XII факторов свертывания), ингибитора активатора плазминогена, белка С, антитромбина III приводят к невынашиванию, плацентарной недостаточности, преждевременной отслойке плаценты, эклампсии и антенатальной гибели плода [23].

Наряду с перечисленными выше факторами риска хронической гипоксии плода, которая существенно увеличивает вероятность патологии беременности, преждевременных родов и развития асфиксии плода и новорожденного, следует отметить особую актуальность острой гипоксии, возникающей на поздних сроках беременности. Причинами, приводящими к острой гипоксии плода, служат переносимость, многоплодная беременность, сдавление пуповины, контрактуры миометрия, общая анестезия матери во время проведения оперативных вмешательств, преждевременная отслойка нормально расположенной и предлежащей плаценты. В интранатальном периоде к наиболее значимым факторам риска, приводящим к острой асфиксии плода, относят аномалии родовой деятельности, короткий интервал между сокращениями матки, обвитие пуповины, выпадение или прижатие петель пуповины, абсолютная короткость пуповины, истинный узел пуповины, осложнения второго периода родов, когда происходит патологическое вставление плода (дистоция плечиков).

Утеротонические средства, повышающие эффективность схваток и обеспечивающие родоразрешение через естественные половые пути, также могут стать причиной асфиксии плода и новорожденного. Применение окситоцина в родах приводит к гиперстимуляции матки с нарушением маточно-плацентарного

кровотока с риском гипоксии плода. Особую роль в асфиксии сразу после рождения играют врожденные пороки развития (в основном это пороки сердца, легких, ЦНС, лицевой части черепа, верхних и нижних дыхательных путей), генетические мутации, иммунологическая несовместимость крови матери и плода, внутриутробные инфекции.

## Заключение

Асфиксия новорожденного — временное нарушение доступности кислорода, которое сопряжено с последствиями разной степени тяжести и может приводить к летальному исходу. Известные клинические параметры (паттерны ритма сердца плода, затяжные роды, мекониальные околоплодные воды, низкая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте и ацидемия от легкой до умеренной, определяемая как рН артериальной крови менее 7 или избыток оснований более 12 ммоль/л) имеют бесспорно важное диагностическое значение, но более значимым является прогнозирование асфиксии и своевременное выявление предикторов этого состояния с возможностью превентивных мероприятий, направленных на снижение или устранение факторов риска неблагоприятных исходов.

Асфиксия при рождении — мультифакторное состояние с многообразием причин и критическими исходами. Изучение причин и особенностей асфиксии имеет важное медицинское и социальное значение, так как понимание процессов развития гипоксии плода, а также нарушений функционирования системы мать—плацента—плод представляет важную проблему современной перинатологии с позиции как заболеваемости, так и смертности новорожденных детей. Представленный обзор на основе современных данных литературы актуализирует необходимость прогнозирования и целенаправленной профилактики асфиксии новорожденных с позиции материнского здоровья (инфекций), а также течения беременности и родов.

Понимание важности рассматриваемой патологии новорожденных позволит своевременно и эффективно использовать различные инструменты управления: соматическое благополучие женщин репродуктивного возраста, планирование беременности, эффективное наблюдение с ранних сроков зачатия, своевременные вмешательства по предотвращению асфиксии при рождении, повышение квалификации медицинских работников и качество помощи, оказываемой детям с асфиксией при рождении и т.д.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Антонов А.Г., Буров А.А., Володин Н.Н., Горев В.В., Дегтярев Д.Н., Дегтярева М.В. и др. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале. Методическое письмо под ред. проф. Е.Н. Байбариной. Неона-

тология: Новости. Мнения. Обучение 2020; 8(1): 34–52. [Antonov A.G., Burov A.A., Volodin N.N., Gorev V.V., Degtyarev D.N., Degtyareva M.V. et al. Resuscitation and stabilization of the condition of newborns in the delivery room. Methodical

- writing. Editor prof. Bajbarina E.N. Neonatologija: Novosti. Mnenija. Obuchenie 2020; 8(1): 34–52. (in Russ.)]
2. Буркова А.С., Володин Н.Н., Журба Л.Т., Медведев М.И., Розаткин С.О., Тимонина О.В. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни (методические рекомендации Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины). Вопросы практической педиатрии. 2006; 1(5): 38–70. [Burkova A.S., Volodin N.N., Zhurba L.T., Medvedev M.I., Rogatkin S.O., Timonina O.V. Classification of perinatal damage of nervous system and their outcomes in first-year infants (manual of the russian association perinatologists). Voprosy prakticheskoi pediatrii. 2006; 1(5): 38–70. (in Russ.)]
  3. Sarnat H.B., Sarnat M.S. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. Archives of neurology 1976; 10(33): 696–705. DOI: 10,1001/archneur.1976.00500100030012
  4. Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. Obstet Gynecol 2014; 123(4): 896–901. DOI: 10,1097/01.AOG.0000445580,65983.d2
  5. Herrera C.A., Silver R.M. Perinatal Asphyxia from the Obstetric Standpoint: Diagnosis and Interventions. Clin Perinatol 2016; 43(3): 423–438. DOI: 10,1016/j.clp.2016.04.003
  6. Wardinger J.E., Ambati S. Placental Insufficiency. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Internet]. 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563171/> Ссылка активна на 10.02.2022
  7. Cheng S.B. Nakashima A., Huber W.J., Davis S., Banerjee S., Huang Z. et al. Pyroptosis is a critical inflammatory pathway in the placenta from early onset preeclampsia and in human trophoblasts exposed to hypoxia and endoplasmic reticulum stressors. Cell death disease 2019; 12(10): 1–15. DOI: 10,1038/s41419–019–2162–4
  8. Всемирная организация здравоохранения. Глобальные факторы риска для здоровья. Смертность и бремя болезней, обусловленные некоторыми основными факторами риска. 2015. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44203/9789244563878\\_rus.pdf;jsessionid=...](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44203/9789244563878_rus.pdf;jsessionid=...) Ссылка активна на 23.07.2021
  9. Pintican D., Poienar A.A., Strilciuc S., Mihu D. Effects of maternal smoking on human placental vascularization: A systematic review. Taiwan J Obstet Gynecol 2019; 58(4): 454–459. DOI: 10,1016/j.tjog.2019.05.004
  10. Шилко В.И., Малахова Ж.Л., Зильбер М.Ю. Трансформирующий фактор роста у беременных женщин, страдающих алкоголизмом, и у детей с фетальным алкогольным синдромом. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010; 6: 20–22. [Shilko V.I., Malahova Zh.L., Zil'ber M.Yu. Transforming growth factor in pregnant alcoholic women and babies with fetal alcohol syndrome. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2010; 6: 20–22. (in Russ.)]
  11. Hetea A., Cosconel C., Stanescu A.A.M., Simionescu A.A. Alcohol and Psychoactive Drugs in Pregnancy. Maedica (Bucur) 2019; 14(4): 397–401. DOI: 10,26574/maedica.2019.14.4.397
  12. Pereira C.M., Pacagnella R.C., Parpinelli M.A., Andreucci C.B., Zanardi D.M., Souza R. et al. Drug Use during Pregnancy and its Consequences: A Nested Case Control Study on Severe Maternal Morbidity. Rev Bras Ginecol Obstet 2018; 40(9): 518–526. DOI: 10,1055/s-0038–1667291
  13. Bailey B.A., Wood D.L., Shah D. Impact of pregnancy marijuana use on birth outcomes: results from two matched population-based cohorts. J Perinatol 2020; 40(10): 1477–1482. DOI: 10,1038/s41372–020–0643–z
  14. Bakrania B.A., Hall M.E., Shahul S., Granger J.P. The Reduced Uterine Perfusion Pressure (RUPP) rat model of preeclampsia exhibits impaired systolic function and global longitudinal strain during pregnancy. Pregnancy Hypertens 2019; 18: 169–172. DOI: 10,1016/j.preghy.2019.10.001
  15. Мальгина Г.Б., Башмакова Н.В. Многоплодная беременность как причина сверхранных преждевременных родов. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 16(6): 58–62. [Mal'gina G.B., Bashmakova N.V. Multiple pregnancy as a cause of very early preterm birth. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa 2016; 16(6): 58–62. DOI: 10,17116/rosakush201616658–62. (in Russ.)]
  16. Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Петров И.А., Кудлай Д.А., Давыдова М.С., Раткина К.Р. и др. Вспомогательные репродуктивные технологии и параметры здоровья детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20(1): 218–221. [Samoilova Yu.G., Matveeva M.V., Petrov I.A., Kudlay D.A., Davydova M.S., Ratkina K.R. et al. Assisted reproductive technologies and children's health parameters. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii 2021; 20(1): 218–221. (in Russ.)] DOI: 10,24287/1726–1708–2021–20–1–218–221
  17. Карелина О.Б., Артымук Н.В. Факторы риска асфиксии новорожденных у женщин с ожирением. Фундаментальная и клиническая медицина 2016; 1(2): 30 [Karelina O.B., Artyuk N.V. Risk factors of neonatal asphyxia in women with obesity. Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina 2016; 1(2): 30–37. (in Russ.)]
  18. Yang Z., Wang M., Zhu Z., Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med 2020; 30: 1–4. DOI: 10,1080/14767058,2020,1759541
  19. Nasiell J., Papadogiannakis N., Löf E., Elofsson F., Hallberg B. Hypoxic ischemic encephalopathy in newborns linked to placental and umbilical cord abnormalities. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 29(5): 721–726. DOI: 10,3109/14767058,2015,1015984
  20. Коган Я.Э. Патология пуповины и ее роль в перинатальных осложнениях. Практическая медицина 2016; 1(93): 22–25. [Kogan Ya.E. Umbilical cord pathology and its role in perinatal complications. Prakticheskaya meditsina 2016; 1(93): 22–25. (in Russ.)]
  21. Debelo B.T., Asratie M. H., Solomon A.A. Risk of Selected Fetal Adverse Pregnancy Outcomes at Advanced Maternal Age: A Retrospective Cohort Study in Debre Markos Referral Hospital, Northwest Ethiopia. Obstet Gynecol Int 2020; 1–7. DOI: 10,1155/2020/1875683
  22. Klepac P., Locatelli I., Korošec S., Künzli N., Kukec A. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: A comprehensive review and identification of environmental public health challenges. Environ Res 2018; 167: 144–159. DOI: 10,1016/j.envres.2018.07.008
  23. Кудинова Е.Г. Особенности беременности у пациенток с аномальным коллагенообразованием и нарушениями системы гемостаза. РМЖ 2016; 15: 1026–1032. [Kudinova E.G. Pregnancy in patients with abnormal collagen production and hemostasis disorders. RMJ. 2016; 15: 1026–1032. (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.

## Прогноз сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования почечной недостаточности у педиатрических пациентов с хронической болезнью почек в соответствии с классификациями NKF-K/DOQI (2002) и KDIGO (2012)

Н.Д. Савенкова, О.П. Григорьева

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

## Prediction of cardiovascular complications and progression of renal failure in pediatric patients with chronic kidney disease according to NKF-K/DOQI (2002) and KDIGO (2012) classifications

N.D. Savenkova, O.P. Grigorieva

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Хроническая болезнь почек у педиатрических и взрослых пациентов представляет мировую глобальную проблему. Стратификация тяжести хронической болезни почек C1–5 по классификациям National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI; 2002) и Kidney disease improving global outcomes (KDIGO; 2012) осуществляется у педиатрических пациентов в возрасте старше 2 лет с учетом низкой скорости клубочковой фильтрации в возрасте от 0 до 2 лет. Установлены различия прогноза сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования почечной недостаточности у взрослых пациентов с хронической болезнью почек на стадиях C3a и C3b по KDIGO (2012). Данные литературы демонстрируют различные риски развития сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования дисфункции почек по стадиям хронической болезни почек в соответствии с классификациями NKF-K/DOQI (2002) и KDIGO (2012) у педиатрических пациентов. Результаты свидетельствуют, что дети с хронической болезнью почек на додиализных стадиях (C2–4) формируют группу высокого риска; дети, находящиеся на диализе (C4–5), — группу очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** дети, хроническая болезнь почек, классификации, сердечно-сосудистые осложнения, почечный прогноз.

**Для цитирования:** Савенкова Н.Д., Григорьева О.П. Прогноз сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования почечной недостаточности у педиатрических пациентов с хронической болезнью почек в соответствии с классификациями NKF-K/DOQI (2002) и KDIGO (2012). Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 12–19. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-12-19

Chronic kidney disease in pediatric and adult patients is an overarching global problem. Stratification of chronic kidney disease C1–5 severity by classifications of the National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) (2002) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (2012) carried out in pediatric patients over the age of 2 years old, taking into account the low glomerular filtration rate at the age of 0 to 2 years. Differences were found in the prognosis of cardiovascular complications and the progression of renal failure in adult patients with chronic kidney disease at stages C3a and C3b according to KDIGO (2012). The literature data demonstrate different risks of cardiovascular complications and progression of renal functions by stages of chronic kidney disease in accordance with the NKF-K/DOQI (2002) and KDIGO (2012) classifications in pediatric patients. The results indicate that children with chronic kidney disease in the pre-dialysis stages C2–4 form a high-risk group, while those on C4–5 dialysis form a group of very high risk of cardiovascular complications.

**Key words:** Children, chronic kidney disease, classifications, cardiovascular complications, renal prognosis.

**For citation:** Savenkova N.D., Grigorieva O.P. Prediction of cardiovascular complications and progression of renal failure in pediatric patients with chronic kidney disease according to NKF-K/DOQI (2002) and KDIGO (2012) classifications. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(2): 12–19 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-12-19

Ежегодно в марте во всем мире отмечается World Kidney Day/Всемирный день почки, организованный в 2006 г. Международным обществом нефрологов/International Society of Nephrology (ISN) и International Federation of Kidney Foundations (IFKF) с целью повышения осведомленности общественности

© Савенкова Н.Д., Григорьева О.П., 2022

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

e-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Григорьева Ольга Павловна — к.м.н., асс. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4353-2237

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

и политиков о значимости заболеваний почек, обсуждения среди специалистов-нефрологов, стоящих перед нефрологией глобальных проблем [1]. 10 марта 2022 г. будет отмечен Всемирный день почки «Kidney Health for all» под девизом: преодолеть пробел в знаниях о хронической болезни почек для улучшения качества нефрологической помощи [2].

Хроническая болезнь почек — распространенная болезнь, имеющая неблагоприятный прогноз для здоровья, а в отсутствие лечения может оказаться смертельной для педиатрических и взрослых пациентов. Стоящая перед нефрологией проблема нового определения и пересмотра классификации хронической почечной недостаточности была решена в начале XXI века введением единой терминологии,

разработкой новой концепции и классификации хронической болезни почек the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI; 2002) (табл. 1) [3]. В соответствии с классификацией K/DOQI (2002) тяжесть хронической болезни почек стратифицируют по скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по клиренсу креатинина с выделением 5 стадий [3].

Классификация хронической болезни почек по K/DOQI (2002) предназначена для взрослых и детей в возрасте старше 2 лет с учетом низкой скорости клубочковой фильтрации в возрасте младше 2 лет [3]. R.J. Hogg и соавт. [3, 4] в NKF-K/DOQI (2003) адаптировали для детей старше 2 лет классификацию хронической болезни почек по K/DOQI (2002) и предложили к использованию в педиатрической нефрологической практике. В соответствии с определением хронической болезни почек по NKF-K/DOQI и R.J.Hogg и соавт. (2003) [3, 4] пациенты имеют хроническую болезнь почек при наличии одного из следующих критериев:

1) повреждение почек в течение 3 мес или более со структурными или функциональными нарушениями почек, с или без снижения скорости клубочковой фильтрации, манифестирующими одним или более из следующих признаков:

- нарушения в составе крови или мочи;
- нарушения при морфологическом исследовании биоптата почки;
- нарушения при визуализации почек;

2) скорость клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение 3 мес и более, с или без других признаков повреждения почек, описанных выше.

Однако первый критерий «повреждение почек в течение 3 мес или более со структурными или функциональными нарушениями почек, с или без снижения скорости клубочковой фильтрации продолжительности более 3 мес» неприемлем для детей младше 3 мес, а второй критерий «скорость клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение 3 мес и более» неприемлем для детей от 0 до 2 лет, так как у детей до 2 лет скорость клубочковой фильтрации в норме низкая [3–8].

Стратификация тяжести стадий C1–5 хронической болезни почек по классификации NKF-K/

DOQI (2002) основана на критериях снижения скорости клубочковой фильтрации, оцененной по клиренсу креатинина [3, 4]. В педиатрической нефрологии у детей раннего, дошкольного и школьного возрастов принято определять скорость клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина, рассчитанную по формуле Schwartz с учетом роста [5, 6]. Во взрослой нефрологической практике определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) проводится по нескольким методикам: по клиренсу креатинина в формулах MDRD (1999), СКД-EPICr (2009, 2011), с использованием цистатина С сыворотки крови (формула Hoek, СКД-EPICysC 2012), так и их комбинации (СКД-EPICr-CysC 2012) [7, 8].

Расчетная скорость клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина и формуле Schwartz служит стандартизированным показателем у педиатрических пациентов с хронической болезнью почек [5, 6]. В педиатрической практике используют значение К-коэффициента в зависимости от возраста с учетом концентрации креатинина в миллиграммах на децилитр (мг/дл) или микромолях на литр (мкмоль/л) [5, 6].

В соответствии с рекомендациями NKF-K/DOQI (2002) R.J. Hogg и соавт. [3, 4] одновременная оценка двух показателей скорости клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина и альбуминурия/протеинурия или протеин/креатининового, альбумин/креатининового индекса (в разовой порции мочи) служит основной характеристикой тяжести и темпов прогрессирования в терминальную стадию C5 хронической болезни почек у детей старше 2 лет. NKF-K/DOQI (2002), R.J. Hogg и соавт. [3, 4] приводят значения мочевого протеин/креатининового индекса Pr/Cr мг/мг в норме менее 0,5 у детей в возрасте 6–24 мес и менее 0,2 у детей в возрасте 2 лет и старше.

KDIGO (2012) опубликована классификация хронической болезни почек, в которой в стадии 3 (скорость клубочковой фильтрации от 59 до 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) выделены две подстадии: 3а (скорость клубочковой фильтрации от 59 до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и 3б (скорость клубочковой фильтрации от 44 до 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; табл. 2 [9].

Таблица 1. Стадии хронической болезни почек в классификации NKF-K/DOQI (2002)

Table 1. NKF-K/DOQI Classification of the Stages of Chronic Kidney Disease (2002)

Стадия	Описание	СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
1	Повреждение почки с нормальной или повышенной СКФ	>90
2	Повреждение почки с незначительным снижением СКФ	60–89
3	Умеренное снижение СКФ	30–59
4	Значительное снижение СКФ	15–29
5	Почечная недостаточность	<15

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Выделение в стадии 3 хронической болезни почек по KDIGO (2012) подстадий С3а и С3б обосновано различием почечного и сердечно-сосудистого прогноза при скорости клубочковой фильтрации 45–59 и 30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у взрослых пациентов [7, 9, 10]. При хронической болезни почек С3а и скорости клубочковой фильтрации 45–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у пациентов существуют высокие риски развития летальных сердечно-сосудистых осложнений при умеренных темпах прогрессирования хронической болезни почек. Для взрослых пациентов с хронической болезнью почек С3б (30–44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) риск развития терминальной стадии почечной недостаточности выше, чем риск летальных сердечно-сосудистых осложнений [1, 7, 9–11].

KDIGO (2012) прогнозируют прогрессирование хронической болезни почек в зависимости от снижения скорости клубочковой фильтрации и категории альбуминурии (табл. 3) [9].

Прогноз темпов прогрессирования хронической болезни почек в терминальную стадию с учетом скорости клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина и альбуминурии в соответствии с KDIGO (2012), безусловно, является прогрессивным и практичным [9].

У детей с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе, по сравнению со здоровыми детьми того же возраста, имеется высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них [12–14]. D.J. Weaver и M. Mitsnefes (2018) [15] приводят результаты предпринятых Европейским консорциумом и США исследований по оценке изменений сердечно-сосудистой системы у детей с хронической болезнью почек С2–4. В США

в исследование включены почти 900 детей с хронической болезнью почек С2–4.

В исследовании Европейского консорциума изучены изменения сердечно-сосудистой системы более чем у 700 детей со скоростью клубочковой фильтрации от 10 до 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [15]. В этих исследованиях выделены две группы факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей с хронической болезнью почек: традиционные (артериальная гипертензия 50%, дислипидемия 45%, нарушение обмена глюкозы 30%, курение 50%, ожирение 33%) и факторы риска, связанные с уреимией (анемия 18,6%, повышение Са/Р 30–40%, повышение фактора роста фибробластов 23–0%, гиперпаратиреозидизм 30–45%) [15].

Под данным исследования, проведенного в США у детей с хронической болезнью почек, распространенность артериальной гипертензии, дислипидемии, ожирения и нарушения обмена глюкозы составила 46, 44, 15 и 21% соответственно [15]. В 39% случаев у детей выявлен один фактор риска — артериальная гипертензия, в 22% — два, в 13% — три или более факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [15].

М.М. Mitsnefes и соавт. (2018) [16] провели исследование концентрации фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) в плазме крови у 587 детей с легкой и умеренной хронической болезнью почек. Результаты исследования свидетельствуют, что повышение концентрации FGF-23 в плазме крови служит независимым предиктором гипертрофии миокарда левого желудочка у детей с расчетной скоростью клубочковой фильтрации более 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Авторы считают, поскольку концентрация FGF-23

**Таблица 2. Стадии хронической болезни почек по категориям скорости клубочковой фильтрации по KDIGO (2012)**

**Table 3. Categories Glomerular filtration rate in chronic kidney disease by KDIGO (2012)**

Стадия	СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Описание
1	≥90	Повреждение почки с оптимальной или повышенной СКФ
2	60–89	Повреждение почки с незначительным снижением СКФ
3а	45–59	Повреждение почки с умеренным снижением СКФ
3б	30–44	Повреждение почки с существенным снижением СКФ
4	15–29	Почечное повреждение с резким снижением СКФ
5	≤15	Терминальная стадия почечная недостаточность

*Примечание.* СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

**Таблица 3. Категории альбуминурии при хронической болезни почек по KDIGO (2012)**

**Table 3. Albuminuria categories in chronic kidney disease by KDIGO (2012)**

Категория	Уровень экскреции альбумина, мг/24 ч	Соотношение альбумин/креатинин		Характеристика
		мг/ммоль	мг/г	
A1	<30	<3	<30	Нормальная или незначительно повышена
A2	30–300	3–30	30–300	Умеренно повышена
A3	>300	>30	>300	Резко повышена

увеличивается на ранних стадиях развития хронической болезни почек, до изменений концентрации витамина D или уровня паратиреоидного гормона, она может рассматриваться как ранний медиатор изменений сердца при хронической болезни почек. У детей повышение уровня FGF-23 коррелирует с уменьшением скорости клубочковой фильтрации и оценивается как независимый фактор риска прогрессирования хронической болезни почек [16].

М.М. Mitsnifes и соавт. [16] выявлена активация FGF-23 у 65% детей с додиализной стадией хронической болезни почек и почти у 100% детей, находящихся на диализе. Гипертрофия миокарда левого желудочка развивается на ранних стадиях хронической болезни почек, частота ее у детей на стадиях C2–4 составляет от 20 до 30%, увеличиваясь до 85% у пациентов с хронической болезнью почек C4–5, находящихся на диализе, ключевая роль отводится вторичному гиперпаратиреозу.

Считают, что диализ усугубляет существующие факторы риска и ускоряет развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Перегрузка солью и жидкостью, интрадиализная гипотония, нарушение внутрисердечной механики, окислительный стресс и модификация белков — дополнительные факторы риска, связанные с диализом.

A.G.M. Mohammed и соавт. (2019) [17] в исследовании показали прогностическую роль циркулирующих кардиоспецифичных биомаркеров — белка, связывающего жирные кислоты кардиоспецифичного типа H-FABP и ассоциированного с беременностью протеина плазмы PAPP-A, у 20 детей с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе. Средний возраст детей составил  $10,4 \pm 3,2$  года, продолжительность гемодиализа  $22,9 \pm 16,5$  мес. Результаты исследования свидетельствуют, что повышенные уровни H-FABP и PAPP-A в сыворотке крови увеличивают риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у детей с хронической болезнью почек в 33 и 9,8 раза соответственно. Авторами выявлена значительная положительная корреляция сывороточных уровней H-FABP и PAPP-A с продолжительностью диализа, артериальным давлением и массой левого желудочка, индексированной по площади поверхности тела. Авторы предлагают мониторинг кардиоспецифичных биомаркеров H-FABP и PAPP-A у детей с хронической болезнью почек, находящихся на диализе, для раннего выявления нарушений в миокарде.

U. Querfeld и F. Schaefer (2020) [18] в обзоре литературы приводят характеристики фенотипа сердечно-сосудистых заболеваний у детей с хронической болезнью почек на додиализных стадиях и находящихся на диализе по индексу массы левого желудочка, толщине комплекса интима-медиа сонной артерии, скорости пульсовой волны. Авторы демонстрируют результаты проведенного в Европе

исследования с участием более 700 детей с хронической болезнью почек C4, у которых гипертрофия левого желудочка выявлена в 33,4%, толщина комплекса интима-медиа сонной артерии повышена в 41,6%, скорость пульсовой волны увеличена в 20,1%. У детей с додиализной стадией хронической болезни почек выявлено обширное ремоделирование миокарда и сосудов в отсутствие симптомов сердечно-сосудистых заболеваний.

Кальцификация коронарных артерий — предиктор инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта у взрослых пациентов с додиализными стадиями хронической болезни почек [18]. U. Querfeld и F. Schaefer отмечают низкую частоту развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт, аритмия, смерть у педиатрических пациентов. Данные биопсий артерий, выполненных у детей, свидетельствуют о развитии кальцифицирующей артериопатии уже на ранних стадиях хронической болезни почек с быстрым прогрессированием на диализе. В ряде исследований артериальная кальцификация выявляется у детей раннего возраста с хронической болезнью почек до диализа, но чаще у подростков, находящихся на диализе [18].

P. Khandelwal и соавт. (2016) [19] в результате анализа толщины комплекса интима-медиа сонных артерий у 80 детей с хронической болезнью почек со скоростью клубочковой фильтрации  $38,8 \pm 10,8$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> выявили, что увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий связано с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности. Увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и ригидности артериальной стенки обнаруживаются у пациентов младше 10 лет с хронической болезнью почек уже на C2 [19]. J. Holle и соавт. (2019) [20] выявили у детей с хронической болезнью почек C3a и C3b, C4, C5 в возрасте 6–17 лет, не получающих терапию, замещающую функцию почек, корреляции увеличения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и гипертрофии миокарда левого желудочка со скоростью клубочковой фильтрации от  $51,4 \pm 4,1$  до  $13,3 \pm 1,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и с повышением в крови концентрации уремического токсина индоксилсульфата (indoxyl sulfate).

Данные литературы свидетельствуют, что дети с хронической болезнью почек на стадиях C2–4 имеют высокий риск, а на стадиях C4–5 очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений [15, 18–20]. Результаты указывают на различия в риске развития сердечно-сосудистых осложнений у педиатрических пациентов уже с хронической болезнью почек C2, а у взрослых пациентов — на стадии C3a [21, 22]. Сердечно-сосудистые осложнения устанавливаются в 30% всех смертей педиатрических пациентов с хронической болезнью почек C5, нахо-

дящихся на диализе [18–22]. Педиатрические пациенты с хронической болезнью почек С4–5, длительно получающие гемодиализ, имеют сердечно-сосудистые заболевания [18–21].

По данным М.М. Mitsnefes (2017) [22], сердечно-сосудистые осложнения (остановка сердца, аритмии, кардиомиопатии) служат ведущей причиной летальных исходов у детей, получающих терапию гемодиализом. Артериальную гипертензию считают частым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений у детей, получающих терапию диализом.

Известны причины артериальной гипертензии у детей и взрослых с хронической болезнью почек С5, получающих диализ: персистирующая перегрузка объемом, задержка натрия в сосудах и тканях, колебания волемического статуса, гиперсимпатикотония, гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, кальцификация интимы и меди сосудов, уремические токсины, повышение Са/Р и индукторов кальцификации, хроническое воспаление, побочные эффекты препаратов эритропоэтина [21–25]. Хроническая перегрузка жидкостью и вторичная артериальная гипертензия приводят к гипертрофии миокарда левого желудочка у детей, находящихся на поддерживающем гемодиализе. Вследствие перегрузки давлением при артериальной гипертензии развиваются концентрическое ремоделирование и гипертрофия левого желудочка, а перегрузка объемом и тяжелая анемия приводят к эксцентрической гипертрофии [25, 26].

М.П. Турагия и соавт. (2020) [27] отмечают у пациентов с хронической болезнью почек на додиализных и диализных стадиях нарушения ритма сердца: фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, наджелудочковая тахикардия и внезапная сердечная смерть. Фибрилляция предсердий встречается у пациентов на додиализных стадиях хронической болезни почек в 16–21%, на диализных стадиях — в 15–40% случаев. Внезапную сердечную смерть определяют как неожиданное освидетельствованное фатальное событие, произошедшее у пациента с хронической болезнью почек в течение 1 ч от начала симптомов или в течение 24 ч без присутствия медицинского персонала, в отсутствие медицинских доказательств в пользу внесердечных причин [27].

К.Р. Sanderson и В.А. Warady (2020) [28] считают сердечно-сосудистые заболевания и инфекции основными причинами смерти детей с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе. А.В. Ватазин и А.Б. Зулкарнаев (2016) [29] указывают на роль эндотоксина — облигатного компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий как на один из основных этиологических факторов хронического воспаления и смерти у больных с хронической болезнью почек.

С 2002 г. в международной и отечественной педиатрической нефрологии в проведенных научных

исследованиях представлена стратификация стадий хронической болезни почек по K/DOQI (2002), NKF-K/DOQI и R. Hogg и соавт. (2003), после 2012 г. по KDIGO (2012) [3, 4, 14, 20, 30–38].

В этиологической структуре хронической болезни почек у детей преобладают врожденные и наследственные заболевания почек в отличие от взрослых пациентов с хронической болезнью почек [30, 33–35]. Согласно данным Европейского регистра (ESPN/ERA-EDTA Registry) детей, получающих заместительную терапию диализом, выявлены следующие наиболее частые причины хронической болезни почек: САКУТ (congenital anomalies kidney and urinary tract) в 40,1%, гломерулонефриты — в 18,1%, кистозные болезни почек — в 12,9%, метаболические и тубулоинтерстициальные нарушения — в 3,2%, токсическая/ишемическая почечная недостаточность — в 3,0%, гемолитико-уремический синдром — в 5,5%, васкулиты — в 0,5%, сочетанные причины — в 16,3%, неизвестная причина — в 0,5% [39].

По данным ESPN/ERA-EDTA регистра (2017), этиологическая структура хронической болезни почек имеет особенности. Так, в Финляндии наиболее частой причиной терминальной стадии почечной недостаточности у детей младше 15 лет остается врожденный нефротический синдром финского типа, в Японии среди детского населения очень высока доля терминальной стадии почечной недостаточности (34%) вследствие гломерулонефрита (фокально-сегментарный гломерулосклероз — 60%, IgA-нефропатия — 17%) [40]. Гломерулонефрит служит наиболее частой причиной терминальной стадии почечной недостаточности у детей и подростков из Австралии и Новой Зеландии (42%).

По данным исследования Е.В. Лысовой и Н.Д. Савенковой (2017) в этиологической структуре хронической болезни почек С1–5 у 80 детей от 1 до 18 лет частота врожденной и наследственной патологии почек составляет 75%, среди которой преобладает САКУТ-синдром — 56,5% [34]. Основное заболевание у педиатрических пациентов обуславливает скорость прогрессирования в терминальную стадию хронической болезни почек [34, 35, 41–43].

Современная стратегия заместительной терапии, предусматривающая осуществление трансплантации почки в течение 12 мес от начала диализа, предотвращает развитие сердечно-сосудистых осложнений и сердечной смерти у детей и подростков с терминальной хронической болезнью почек.

## Заключение

Стратификация тяжести хронической болезни почек С1–5 у педиатрических пациентов в возрасте 2 лет и старше осуществляется в соответствии с классификациями The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (2002) и Kidney Disease Improving Global Outcomes (2012). Данные

литературы демонстрируют у педиатрических пациентов, в отличие от взрослых, различия риска развития сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования дисфункций почек на разных стадиях хронической болезни почек в соответствии с классификациями NKF-K/DOQI (2002) и KDIGO (2012). Результаты свидетельствуют, что дети с хронической болезнью почек на додиализных стадиях С2–4 формируют группу высокого риска, на стадии С4–5 — группу очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

У педиатрических пациентов с хронической болезнью почек на додиализных стадиях С2–4 в соответствии с классификацией NKF-K/DOQI (2002) установлен высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в отличие от взрослых пациентов, у которых высокие риски развития сер-

дечно-сосудистых осложнений выявляют на стадии С3а, классифицируемой по KDIGO (2012). Это веский аргумент для стратификации тяжести хронической болезни почек у педиатрических пациентов по NKF-K/DOQI (2002).

Следует особо отметить, что опубликованные Ассоциацией нефрологов «Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек» (2021) предназначены только для взрослых пациентов. Как известно, в соответствии с приказом Министерства труда и социальной защиты РФ №712-н от 20 ноября 2018 г., профессиональный стандарт «врач-нефролог» рассматривают по специальностям «лечебное дело» — код 3.31.05,01 и «педиатрия» — код 3.31.05,02. Перспективной для педиатрии является разработка клинических рекомендаций по хронической болезни почек у детей и подростков.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- World Kidney Day. <https://www.worldkidneyday.org>. Ссылка активна на 01.02.2022.
- Collins A.J., Couser W. G., Dirks J.H., Kopple J.D., Reiser T., Riella M.C. et al. International Federation of Kidney Foundations, International Society of Nephrology. World Kidney Day: An Idea Whose Time Has Come. *Kidney Int* 2006; 69: 781–782. DOI: 10,1038/sj.ki/https World Kidney Day
- K/DOQI Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification Stratification. *Am J Kidney Dis (AJKD)* 2002; 39(2) Suppl. 1: 1–266. DOI: 10,1016/S0272–6386(02)701–77
- Hogg R.J., Furth S., Lemley K.V., Portman R., Schwartz G.J., Coresh J. et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification. *Pediatrics* 2003; 111(6): 1416–1421. DOI: 10,1542/peds.111.6.1416
- Schwartz G.J., Haycock G.B., Edelmann C.M., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976; 58(2): 259–263
- Schwartz G.J., Brion L.P., Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescent. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34(3): 571–590. DOI: 10,1016/s0031–3955(16)36251–4
- Laglois V. Laboratory Evolution at Different Ages. In: D.F. Geary, F. Schaefer (eds). *Comprehensive pediatric nephrology*. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008; 39–54
- Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Кучер А.Г., Тугушева Ф.А., Трофименко И.И. и др. Рекомендации Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых. СПб: Левша, 2008; 51. [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kayukov I.G., Kucher A.G., Tugusheva F.A., Trofimenko I.I. et al. Recommendations of the Research institute of nephrology of St. Petersburg medical university named after I.P. Pavlov: definition, classification, diagnostics and main trends of prophylactics of chronic kidney disease in adults. Saint-Petersburg: Levsha, 2008; 51. (in Russ.)] DOI: 10,24884/1561–6274–2008–12–2–75–93
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2013; Suppl 3: 1–150. DOI: 10,1038/kisup.2012,73
- Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). *Нефрология* 2021; 25(5):10–82. [Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nefrologiya* 2021; 25(5): 10–82. (in Russ.)]
- Смирнов А.В., Седов В.М., Од-Эрдэне Л., Каюков И.Г., Добронравов В.А., Панина И.Ю. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10(4): 7–17. [Smirnov A.V., Sedov V.M., Od-Erdene L., Kayukov I.G., Dobronravov V.A., Panina I.Yu. Reduction of the glomerular filtration rate as an independent risk factor of the cardio-vascular disease. *Nefrologiya* 2006; 10(4): 7–17. (in Russ.)] DOI: 10. 24884/1561–6274–2006–10–4–7–17
- Lilien M.R., Groothoff J.W. Cardiovascular disease in children with CKD or ESRD. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5(4): 229–235. DOI: 10,1038/nrneph.2009,10
- Mitsnefes M.M. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol (JASN)* 2012; 23(4): 578–585. DOI: 10,1681/ASN.2011111115
- Haddad M.N., Winnicki E., Nguyen S. Editors. *Adolescents with Chronic Kidney Disease from Diagnosis to End-Stage Disease*. Springer. 2019; 283 DOI: 10,1007/978–3–319–97220–6
- Weaver D.J., Mitsnefes M.M. Cardiovascular disease in children and adolescents with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2018; 38(6): 559–569. DOI: 10,1016/j.seminephrol.2018.08.002
- Mitsnefes M.M., Betoco A., Schneider M.F., Salusky I.B., Wolf M.S., Juppner H. et al. FGF23 and left ventricular hypertrophy in children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(1): 45–52. DOI: 10,2215/CJN.02110217
- Mohammed A.G.M., Gafar H.S., Elmalah A.A., Elhady M., Abd Elgalil H.M., Bayoumy E.S.M. Cardiac Biomarkers and Cardiovascular Outcome in Children with Chronic Kidney Disease. *Iran J Kidney Dis* 2019; 13(2): 120–128
- Querfeld U., Schaefer F. Cardiovascular risk factors in children on dialysis: an update. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(1): 41–57. DOI: 10,1007/s00467–018–4125-x
- Khandelwal P., Murugan V., Hari S., Lakshmy R., Sinha A., Hari P. et al. Dyslipidemia, carotid intima-media thickness

- and endothelial dysfunction in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 1313–1320. DOI: 10,1007/s00467–016–3350–4
20. *Holle J., Querfeld U., Kirchner M., Anninos A., Okun J., Thurn-Valsassina D. et al.* Indoxyl sulfate associates with cardiovascular phenotype in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2019; 34: 2571–2582. DOI: 10,1007/s00467–019–04331–6
  21. *Doyon A., Mitsnefes M.M.* Cardiovascular disease in pediatric chronic kidney disease. In: *Pediatric Kidney Disease*. Eds.: Geary DF, Schaefer F. 2nd ed. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2016; 1567–1603. DOI: 10,1007/978–3–662–52972–0
  22. *Mitsnefes M.M.* Cardiovascular disease. In: *Pediatric Dialysis Case Studies. A Practical Guide to Patient Care*. Eds.: Warady B.A, Schaefer F., Alexander S.R. Springer International Publishing AG. 2017; 209–213. DOI: 10,1007/978–3–319–55147–0\_27
  23. *Каримджанов И.А., Исканова Г.Х., Исраилова Н.А.* Хроническая болезнь почек у детей: проблемы артериальной гипертензии. *Нефрология* 2019; 23(5): 47–55. [*Karimdzhanov I.A., Iskanova G.K., Israilova N.A.* Chronic kidney disease in children: problems of arterial hypertension. *Nefrologiya* 2019; 23(5): 47–55. (in Russ.)]
  24. *Зелтый-Абрамов Е.М., Фролова Н.Ф.* Артериальная гипертензия при ХБП: от начальных до продвинутых стадий. Диагностические и терапевтические стратегии. Часть 1. Артериальная гипертензия у пациентов с ХБП 1–4 стадий. *Нефрология и диализ* 2020; 22(2): 221–236. [*Zeltyin-Abramov E.M., Frolova N.F.* Hypertension and chronic kidney disease: from initial to advanced stages. Diagnostic and therapeutic strategies. Part 1. Arterial hypertension in patients with CKD stages 1–4. *Nefrologiya i dializ* 2020; 22(2): 221–236. (in Russ.)] DOI: 10,28996/2618–9801–2020–2–221–236
  25. *Зелтый-Абрамов Е.М., Фролова Н.Ф.* Артериальная гипертензия при ХБП: от начальных до продвинутых стадий. Диагностические и терапевтические стратегии. Часть 2. Заместительная почечная терапия (программный гемодиализ). *Нефрология и диализ* 2020; 22(2): 237–251. [*Zeltyin-Abramov E.M., Frolova N.F.* Hypertension and chronic kidney disease: from initial to advanced stages. Diagnostic and therapeutic strategies. Part 2. Renal replacement therapy (maintenance hemodialysis). *Nefrologiya i dializ* 2020; 22(2): 237–251. (in Russ.)] DOI: 10,28996/2618–9801–2020–2–237–251
  26. *Терапия артериальной гипертензии у детей с хроническими болезнями почек: Национальные рекомендации.* Под ред. *М.Е. Аксеновой, В.В. Длина* М.: Оверлей, 2017; 54. [Therapy of arterial hypertension in children with chronic kidney disease: National guidelines. Editors *M.E. Aksenova, V.V. Dlin*. М.: Overlay, 2017; 54 (in Russ.)]
  27. *Турахия М.П., Бланкештин П.Д., Карреро Х., Клазе К.М., Део Р., Герцог Ч.А. и др.* Хроническая болезнь почек и аритмии: итоги конференции KDIGO по спорным вопросам. *Нефрология* 2019; 23(2): 18–40. [*Turakhia M.P., Blankestijn P.D., Carrero Kh., Clase C.M., Deo R., Herzog C.A. et al.* Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Nefrologiya* 2019; 23(2): 18–40. (in Russ.)] DOI: 10,24884/1561–6274–2019–23–2–18–40
  28. *Sanderson K.R., Warady B.A.* End-stage kidney disease in infancy: an educational review. *Pediatr Nephrol* 2020; 35(2): 229–240. DOI: 10,1007/s00467–018–4151–8
  29. *Ватазин А.В., Зулкарнаев А.Б.* Эндотоксин и хроническое воспаление при хронической болезни почек. *Нефрология*. 2016; 20(6): 26–32. [*Vatazin A.V., Zulkarnaev A.B.* Endotoxin and chronic inflammation in patients with chronic kidney disease. *Nefrologiya* 2016; 20(6): 26–32. (in Russ.)]
  30. *Schnaper H.W.* Pathophysiology of Progressive Renal Disease in Children. *Pediatric Nephrology*. Eds: Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P., Yoshikawa N. 7 Completely Revised, Updated and Enlarged Edition. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2016; Vol 2: 2171–2206. DOI: 10,1007/978–3–662–43596–0\_58
  31. *VanDeVoorde R., Warady B.A.* Management of Chronic Kidney Disease. *Pediatric Nephrology*. Eds: E.D. Avner, W.E. Harmon, P. Niaudet, N. Yoshikawa. 7 Completely Revised, Updated and Enlarged Edition. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2016; Vol 2: 2208–2251. DOI: 10,1007 / 978–3–540–76341–3\_68
  32. *Вялкова А.А., Зорин И.В., Чеснокова С.А., Плотнокова С.В.* Хроническая болезнь почек у детей. *Нефрология* 2019; 23(5): 29–46. [*Vyalikova A.A., Zorin I.V., Chesnokova S.A., Plotnikova S.V.* Chronic kidney disease in children. *Nefrologiya* 2019; 23(5): 29–46. (in Russ.)] DOI: 10,24884/1561–6274–2019–23–5–29–46
  33. *Настаушева Н.С., Стахурлова Л.И., Жданова О.А., Чичуга Е.М., Звягина Т.Г., Настаушева Т.Л. и др.* Физическое развитие детей с хронической болезнью почек (ХБП). *Нефрология* 2015; 19(3): 32–38. [*Nastausheva N.S., Stakhurlova L.I., Zhdanova O.A., Chichuga E.M., Zvyagina T.G., Nastausheva T.L. et al.* Physical development in children with chronic kidney disease (CKD). *Nefrologiya* 2015; 19(3): 32–38. (in Russ.)]
  34. *Лысова Е.В., Савенкова Н.Д.* САКУТ-синдром в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков. *Нефрология* 2017; 21(3): 69–74. [*Lysova E.V., Savenkova N.D.* САКУТ-syndrome in the etiological structure of chronic kidney disease in children and adolescents. *Nefrologiya* 2017; 21(3): 69–74. (in Russ.)] DOI: 10,24884/1561–6274–2017–3–69–74
  35. *Савенкова Н.Д.* Совершенствование классификаций остроо повреждения почек и хронической болезни почек в педиатрической нефрологии. *Нефрология* 2018; 22(3): 11–17. [*Savenkova N.D.* Classification perfection of acute kidney injury and chronic kidney disease in pediatric nephrology. *Nefrologiya* 2018; 22(3): 11–17. (in Russ.)] DOI: 10,24884/1561–6274–2018–22–3–11–17
  36. *Комарова О.В., Цыгин А.Н., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А.* Скорость прогрессирования хронической болезни почек различной этиологии у детей. *Нефрология* 2016; 20(2): 53–58. [*Komarova O., Tsygin A., Namazova-Baranova L., Baranov A.* The rate of different etiology chronic kidney disease progression in children. *Nefrologiya* 2016; 20(2): 53–58. (in Russ.)]
  37. *Леонтьева Е.В., Савенкова Н.Д.* Исследование уровня эритропоэтина и индуцированного гипоксией фактора 1-альфа в крови у детей и подростков с анемией на стадии С1–5 хронической болезни почек. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020; 65(1): 77–85. [*Leonteva E.V., Savenkova N.D.* Research of the level of erythropoietin and hypoxia-inducible factor 1-alpha in the blood of children and adolescents with anemia at stage C1–5 of chronic kidney disease. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2020; 65(1): 77–85. (in Russ.)] DOI: 10,21508/1027–4065–2020–65–1–77–85
  38. *Макарова Т.П., Мельникова Ю.С.* Эхокардиографические параметры сердца при хронической болезни почек у детей и подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(5): 149–152. [*Makarova T.P., Melnikova Yu.S.* Echocardiographic parameters of the heart with chronic kidney disease in children and adolescents. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2017; 62(5): 149–152. (in Russ.)] DOI: 10,21508/1027–4065–2017–62–5–149–152
  39. *ESPN/ERA-EDTA Registry* An update on the Registry-January 2021. <https://www.espn-reg.org/files/AR2018.pdf> Ссылка активна на 09.01.2022.
  40. *ESPN/ERA-EDTA Registry* The annual report including 2017 pediatric data <http://www.espn-reg.org> Ссылка активна на 09.01.2022.

41. Weaver D.J. Jr, Somers M.J.G., Martz K., Mitsnefes M.M. Clinical outcomes and survival in pediatric patients initiating chronic dialysis: a report of the NAPRTCS registry. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(12): 2319–2330. DOI: 10,1007/s00467–017–3759–4
42. Игнатова М.С., Лебедеженкова М.В. Хроническая болезнь почек. Детская нефрология: Руководство для врачей. Под ред. М.С. Игнатовой. 3-е изд. перераб. и доп. М: Медицинское информационное агентство. 2011; 529–542. [Ignatova M.S., Lebedenkova M.V. Chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology: A Guide for Physicians*. Ed. M.S. Ignatova. 3rd ed. revised and add. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. 2011; 529–542 (in Russ.)]
43. Байко С.В. Хроническая болезнь почек у детей: определение, классификация и диагностика. *Нефрология и диализ* 2020; 22(1): 53–70. [Baiko S.V. Chronic kidney disease in children: definition, classification and diagnosis. *Nefrologija i dializ* 2020; 22(1): 53–70. (in Russ.)] DOI: 10,28996/2618–9801–2020–1–53–70
44. Приказ №712-н от 20 ноября 2018 г. Об утверждении профессионального стандарта «Врач– нефролог» Министерства Труда и социальной защиты РФ. [Prikaz 712-n от 20 noiabria 2018 g Ob utverzhdenii professionalnogo standarta Vrach nefrolog Ministerstva Truda i sotsialnoi zashchity RF (in Russ)]. <https://minjust.consultant.ru /documents/ 41165> Ссылка активна 13.02.2022.

Поступила: 13.01.22

Received on: 2022.01.13

*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.*

## Современные возможности профилактики прогрессирования хронической болезни почек у детей

В.А. Полканова, Е.Н. Воронина, Д.В. Печкуров

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

## Current opportunities for prevention of chronic kidney disease progression in children

V.A. Polkanova, E.N. Voronina, D.V. Pechkurov

Samara State Medical University

Хроническая болезнь почек — актуальная проблема детского возраста, интерес к которой возрастает, с одной стороны, в связи с ростом числа детей с хронической болезнью почек и затрат системы общественного здравоохранения, а с другой стороны — возросшими возможностями ранней диагностики и профилактики прогрессирования этого состояния. В связи с этим актуальны исследования в области ренопротекции — комплексом мер сопроводительной терапии, способствующей сохранению функции почек, а в случае развившейся хронической почечной недостаточности — поддержанию их остаточной функции. Ренопротективная стратегия у детей и взрослых имеет отличия, что связано со своеобразием причин хронической болезни почек и возрастными особенностями физиологии и патологии систем организма.

**Ключевые слова:** дети, хроническая болезнь почек, профилактика прогрессирования, ренопротекция.

**Для цитирования:** Полканова В.А., Воронина Е.Н., Печкуров Д.В. Современные возможности профилактики прогрессирования хронической болезни почек у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 20–27. DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–20–27

Chronic kidney disease is an urgent problem of childhood getting more and more interest on the one hand due to the higher incidence among children and the increased public health expenditures, and on the other hand due to the expanding opportunities for early diagnosis and prevention of the progression of this condition. Renoprotection means a set of measures of accompanying therapy that helps to preserve renal function, and in the case of advanced chronic renal failure — to maintain their residual function. The renoprotective strategy in children differs from that in adults, which is associated with the peculiarity of the causes of chronic kidney disease and the age-related characteristics of the physiology and pathology of body systems.

**Key words:** Children, chronic kidney disease, progression prevention, renoprotection.

**For citation:** Polkanova V.A., Voronina E.N., Pechkurov D.V. Current opportunities for prevention of chronic kidney disease progression in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(2): 20–27 (in Russ). DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–20–27

Распространенность хронической болезни почек во всем мире высока и достигает 12–18% популяции, составляя в среднем, по данным метаанализа, 13,4% [1]. В соответствии с определением хронической болезни почек по NKF-K/DOQI (2002), NKF-K/DOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) и R. Hogg и соавт. (2003), пациенты имеют хроническую болезнь почек, если имеется один из следующих критериев:

1. Повреждение почек в течение 3 мес или более со структурными или функциональными нарушениями почек, с или без снижения скорости клубочковой фильтрации, манифестирующие одним или более из следующих признаков: нарушения в составе крови или мочи;

нарушения при морфологическом исследовании биоптата почки; нарушения при визуализации почек.

2. Снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в течение 3 мес и более, с или без других признаков повреждения почек, описанных выше [2].

Данные литературы свидетельствуют, что в этиологической структуре хронической болезни почек у детей ведущее место занимают врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей, обозначаемые как САКУТ-синдром (congenital anomalies of the kidney and urinary tract), составляя не менее 48–50% [3, 4]. По данным российских авторов, наследственные и врожденные болезни почек — 56,5% [5, 6]. Одним из тяжелых проявлений САКУТ в детском возрасте служит пузырно-мочеточниковый рефлюкс, прогрессирующий в рефлюкс-нефропатию [7].

Прогрессирование хронической болезни почек, часто протекающее с минимальными клинико-лабораторными симптомами, приводит к развитию хронической почечной недостаточности, что влечет за собой необходимость дорогостоящих методов лечения — заместительной терапии или трансплантации почки. По данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии, в нашей стране

© Коллектив авторов, 2022

**Адрес для корреспонденции:** Полканова Валерия Александровна — соискатель кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–1120–4602  
e-mail: valeriy.a.polkanova@mail.ru

Воронина Евгения Николаевна — к.м.н., асс. кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–7943–325X

Печкуров Дмитрий Владимирович — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–5869–2893

443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

диализ получают более 44 тыс. больных с терминальной стадией хронической болезни почек [8].

Профилактика прогрессирования хронической болезни почек в настоящее время представляет чрезвычайно актуальную задачу детской нефрологии. Несмотря на сходный механизм прогрессирования, программа ренопротекции должна быть индивидуализирована в каждом конкретном случае, в зависимости от причины развития хронической болезни почек и сопутствующих факторов риска. К развитию хронической болезни почек может привести широкий круг состояний, в частности гломерулонефрит, пиелонефрит и интерстициальный нефрит, поликистоз, гипоплазия почек, синдром Фанкони, обструктивные нефропатии, токсические и лекарственные поражения, а также ряд экстраренальных причин [9]. Этиотропная и патогенетическая терапия при ее успешности в лечении болезней органов мочевой системы приводит в той или иной степени к репарации патологических изменений в почечной ткани. Однако среди нефрологических заболеваний очень мало таких, которые протекают циклически и заканчиваются выздоровлением [10].

**Патогенез прогрессирования хронической болезни почек и способы профилактики прогрессирования.** Профилактика прогрессирования хронической болезни почек — это предупреждение развития хронической почечной недостаточности, что является приоритетной задачей нефрологии и педиатрии. Несомненно, имеются особенности ее выполнения при хронических болезнях почек у детей [11]. Все известные способы лечения нефропатий по своей сути — метафилактика заболевания, т.е. направлены на предупреждение рецидивов болезни и их лечение; перечень заболеваний почек, при которых метафилактика может полностью предупредить прогрессирование, ограничен. Это положение относится не столько к так называемым приобретенным нефропатиям, но прежде всего к наследственным или связанным с воздействием тератогенных факторов в антенатальный период развития ребенка нефропатиям [12].

По современным представлениям, прогрессирование хронической болезни почек происходит вследствие сочетанного воздействия ряда патологических факторов, таких как системная артериальная гипертензия; гемодинамические нарушения в почке, проявляющиеся в повышенной перфузии почечных клубочков с развитием внутривенечковой гипертензии и гиперфильтрации; нарушение микроциркуляции и дисфункция эндотелия; появление и/или усиление уже возникшей протеинурии [13]. Все указанные факторы находятся во взаимосвязи и служат звеньями одной патогенетической цепи формирования нефросклероза. При развитии гломерулярного и интерстициального склероза, которые в значительной мере обуславливают прогрессирование хронических заболеваний почек, нарушается баланс между пролифе-

рацией и гибелью клеток [14, 15]. В основе потери клеточной массы лежит процесс апоптоза — программируемой гибели клеток. При развитии нефросклероза происходит чрезмерная активация апоптоза гломерулярных и тубулярных эпителиоцитов с потерей в первую очередь таких функционально значимых клеток, как подоциты и тубулярные эпителиоциты. Существует 2 взаимосвязанных и взаимодополняющих пути реализации программируемой гибели клеток. Первый — рецепторный, через активацию системы трансмембранных рецепторов Fas (CD95, APO-1), ФНО-Р1 (рецептор-1 фактора некроза опухоли — tumor necrosis factor receptor-1) и соответствующих им лигандов (Fas-лиганд и ФНО-лиганд) с передачей сигнала через цитоплазматический белок FADD (Fas-associated death domain) с последующей активацией каскада каспаз (цистеиновых аспарат-зависимых протеиназ), что в итоге приводит к гибели клетки. Второй путь запуска апоптоза — внутриклеточный, с активацией митохондрий со снижением мембранного потенциала на внутренней мембране органеллы и набуханием ее матрикса [16].

К индукторам апоптоза относят трансформирующий фактор роста, фактор некроза опухоли, фактор роста сосудистого эндотелия, оксид азота. Молекулярные механизмы апоптоза отражают такие лабораторные показатели сыворотки крови, как растворимая форма Fas-рецептора (sFas) и его лиганда (sFas-L), а также цитохром С — ключевые участники процессов апоптоза. В последние годы при изучении процессов программируемой гибели клеток пристальное внимание стали уделять изучению биологической активности белка аннексина V, относящегося к семейству аннексинов. Это связано с тем, что аннексин V, как и другие члены семейства, не выделяется из нормальных клеток — его источником служат только апоптотические клетки [17]. Таким образом, оценка регуляции и степени выраженности процессов апоптоза при хронической болезни почек дает возможность глубокого анализа молекулярных механизмов нефросклероза [18].

Прогрессирование хронической болезни почек связано не только с основным заболеванием; общим патофизиологическим звеном воздействия факторов, которые способствуют склерозированию почечной ткани, является активация системной и почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышенной продукцией ее мощного вазоконстрикторного гормона ангиотензина II [19]. По данным клинических и экспериментальных исследований, фармакологическая блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы оказывает антипротеинурическое и нефропротективное действие за счет устранения эффектов ангиотензина II [5].

**Ренопротективная стратегия профилактики прогрессирования хронической болезни почек.** Ренопротекция — необходимое условие профилактики прогрессирования хронической болезни почек.

К важной составляющей профилактики относится обучение в нефрологических школах при стационарах и поликлиниках, где детей учат жить с хронической болезнью почек. На данном этапе нефропротекция достигается правильным питанием, контролем массы тела, избавлением от вредных привычек, профилактикой острых и обострений хронических заболеваний, санацией очагов инфекции. Медикаментозная терапия включает назначение антиоксидантов, мембраностабилизаторов, коррекцию дисметаболических состояний [20].

Основными подходами к замедлению прогрессирования хронической болезни почек признаны лечение основного заболевания, если это возможно, устранение обратимых причин почечной недостаточности, что может привести к восстановлению функции почек и вторичных механизмов, которые обуславливают прогрессирование хронической болезни почек, таких как повышенное артериальное давление и протеинурия при выявленном повреждении почек [21]. У взрослых пациентов с хронической болезнью почек применение стратегий позволяет увеличить продолжительность и качество жизни при устранении ряда факторов: артериальной гипертензии, обменных нарушений, нерационального использования лекарственных препаратов. В педиатрии образ жизни ребенка определяется поведением родителей, их компетентностью. Родители должны обеспечить максимально активный образ жизни ребенка, адекватные условия нахождения его в семье, а также хороший уход за пациентом [22].

К современным принципам нефропротективной терапии при хронической болезни почек относят воздействие на общие неиммунные механизмы прогрессирования хронической болезни почек, которые имеют целью замедлить ремоделирование тубулоинтерстициальной ткани почек и эндотелия почечных сосудов [7]. Один из подходов к ренопротекции и профилактике прогрессирования хронической болезни почек заключается в оптимизации блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ренина, ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы синтеза альдостерона). Кроме того, к компонентам ренопротекции относятся такие препараты, как антагонист рецептора эндотелина типа А, ингибитор трансформирующего  $\beta$ -фактора роста, антиоксиданты, сосудистые и противовоспалительные препараты [16–18]. Изучаются перспективы применения лекарственных средств, стимулирующих регенерацию почек (костный морфогенетический белок-7, гемопоэтические стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки; EPCs — эндотелиальные клетки-предшественники) [19].

Существующие представления о ренопротекции предполагают использование ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II, которые, как было показано,

снижают протеинурию и замедляют прогрессирование хронической болезни почек. Перманентно повышенные уровни ангиотензина II и альдостерона ухудшают прогноз при сердечной и почечной недостаточности [21].

В настоящее время можно считать доказанным, что артериальная гипертензия любой степени служит ведущим фактором риска развития терминальной стадии почечной недостаточности, и это должно определять тактику лечения уже на начальных стадиях хронической болезни почек [22]. В качестве гипотензивных препаратов используют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и/или рецептора ангиотензина II (А),  $\beta$ -адреноблокаторы (В), блокаторы кальциевых каналов (С), диуретики (D). Предпочтение отдается препаратам с приемом 1 раз в сутки, используется максимальная дозировка одного, прежде чем добавить другое лекарство, а также комбинация А или В с С или D [23].

Имеются сведения о применении лозартана в качестве средства ренопротекции, в том числе у детей с протеинурией без артериальной гипертензии [8]. Авторы рекомендуют назначать лозартан при микропротеинурии, при выявлении компенсированных и субкомпенсированных нарушений почечной гемодинамики (после проведения фармакологической пробы) и при явлениях нефросклероза по данным статической нефросцинтиграфии. По наблюдениям Г.А. Маковецкой и соавт. [24], терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента позволяла улучшить функцию почек у детей с преимущественным поражением гломерулярного аппарата.

Ренопротекция рассматривается как комплекс мероприятий, например нефропротективная стратегия у глубоко недоношенных новорожденных с острым повреждением почек должна включать устранение повреждающего фактора, мониторинг баланса жидкости, адекватную нутритивную поддержку, разумное применение диуретиков, терапию артериальной гипертензии, отмену нефротоксичных препаратов или коррекцию их доз [25]. Результаты выполнения междисциплинарной программы помощи детям на догоспитальном этапе с использованием нефропротективной терапии (Бразилия, 1999–2006 гг.) свидетельствуют о возможно более выраженном положительном эффекте превентивных мероприятий у детей с врожденными аномалиями по сравнению с детьми с гломерулонефритом: скорость клубочковой фильтрации у детей с гломерулонефритом снижалась в среднем на 10 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в год, тогда как у детей с кистозными изменениями и врожденными нефро- и уропатиями — только на 2,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В последние годы в литературе отмечен интерес к нефропротекции у больных детей с аномалиями почек и обструктивными уропатиями, пузырно-мочеточниковым рефлюксом [26]. Наблюдения О.Б. Кольбе и соавт. [27], выполненные у 32 детей с пороками развития органов

мочевой системы с исследованием внутривисцеральной гемодинамики с помощью доплерографии, позволили определять группы пациентов, которым возможно проведение нефропротективной терапии. Продолжительность этой терапии с учетом почечной гемодинамики должна составлять 6 мес и более.

В настоящее время доказанное замедление прогрессирования недиабетической и диабетической хронической почечной недостаточности достигается применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II. В прогрессировании хронической почечной недостаточности у больных задействованы разнообразные патогенетические схемы, и нет оснований пренебрегать каким-либо воздействием на механизмы, способные затормозить прогрессирование [28].

Установлено, что комбинированная фармакологическая блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II замедляет темпы прогрессирования хронической болезни почек у детей с различными гломерулопатиями и оказывает антипротеинурический эффект у больных как с повышенным, так и с нормальным уровнем артериального давления. Для детей с генетически обусловленным характером болезни (синдром Альпорта, мутация гена подоцина), у которых иммуносупрессивная терапия неэффективна, применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II остается единственным способом лечения, замедляющим темпы прогрессирования болезни [7].

Лечение больных с прогрессирующими нефропатиями не ограничивается использованием ренопротекторов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II). В комплекс терапевтических мероприятий должны быть включены антианемические средства, препараты, улучшающие усвоение белка и препятствующие вторичному воспалительному процессу в почках, лечение сердечно-сосудистых осложнений и вторичного гиперпаратиреоза, что предусматривает воздействие на костно-суставную систему [29, 30].

Существует ряд исследований, доказывающих необходимость нефропротекции для профилактики прогрессирования хронической болезни почек у взрослых, тогда как сходных исследований среди детей немного [30–37]. А.М. Мамбетовой и соавт. [38] проведена оценка влияния нефропротективной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на течение хронической болезни почек у детей с врожденными пороками органов мочевой системы. В исследовании приняли участие 116 детей от 3 до 18 лет с врожденными пороками мочевой системы, которые получали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл). Результаты лечения оценивали на основании клинических

данных, по данным суточного мониторинга артериального давления, определения показателей функционального состояния почек, концентрации ренина, альдостерона в плазме. Продукцию ренина и альдостерона определяли в плазме крови (в положении лежа) иммуноферментным методом. В результате 6-месячного наблюдения установили, что произошли снижение концентрации ренина в плазме, нормализация уровня альдостерона, следствием которых были стабилизация артериального давления как фактора прогрессирования нефросклероза, и улучшение функциональной способности почек.

Проспективное наблюдение за 91 пациентом в возрасте от 1 до 15 лет с врожденной обструктивной уropатией, проведенное Г.А. Маковецкой и соавт. [39], показало, что под влиянием нефропротективной стратегии у пациентов произошло статистически незначимое повышение скорости клубочковой фильтрации. Доказано, что эффект применения нефропротективной стратегии более выражен и наступает быстрее у детей с высокой степенью хронической болезни почек, а показанием к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента может служить скорость клубочковой фильтрации менее 80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Некоторые авторы в своих исследованиях сообщают о низкой приверженности пациентов раннего возраста с хронической болезнью почек к длительной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, что приводит к снижению эффективности нефропротективной стратегии [40]. В исследовании И.В. Барина [41, 42] показано положительное влияние нефропротекции при повреждении почек, вызванном гемолитико-уремическим синдромом.

Л.И. Вакуленко [43] обследованы 93 ребенка в возрасте от 4 до 17 лет с хроническим пиелонефритом с давностью заболевания от 3 до 7 лет, которым назначали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента в максимально разрешенной и переносимой дозе длительно — на протяжении 2–3 лет. Наблюдалось достоверное снижение частоты развития и выраженности артериальной гипертензии по данным суточного мониторирования артериального давления относительно начальных проявлений с 28,5 до 7% в целом ( $p < 0,05$ ). Определены достоверные изменения параметров почечной гемодинамики на уровне сегментарной и стволовой артерий в виде снижения индексов периферического сопротивления и скоростных показателей, свидетельствующих о процессах ремоделирования сосудов в почках в течение заболевания. В динамике на фоне приема ингибитора ангиотензинпревращающего фермента отмечалось улучшение показателей внутривисцеральной гемодинамики [43].

**Диета в профилактике прогрессирования хронической болезни почек.** В настоящее время возрастает роль диетологических мероприятий в терапии детей

с болезнями почек [44]. Задачи диетолога при нефрологической патологии состоят в сохранении нормального нутритивного статуса ребенка, профилактике белково-энергетической недостаточности, повышающей смертность в условиях заместительной почечной терапии, профилактике ожирения, метаболического синдрома, которые служат причинами сердечно-сосудистых осложнений, гармоничном развитии ребенка, сохранении высокого качества жизни, разработке индивидуального режима питания для каждого больного с целью коррекции имеющихся нарушений гомеостаза и нутритивного статуса [45, 46]. Согласно Национальным стандартам по ведению пациентов с хронической болезнью почек больным следует давать рекомендации по изменению образа жизни и питания, в частности сбалансированности рациона по белкам, жирам, поваренной соли, фосфору, калию, железу и количеству жидкости [9, 47].

Малобелковая диета в определенной степени отвечает этой задаче. Основной принцип диетотерапии больных с хронической болезнью почек, сформулированный S. Giovannetti и Q. Maggiore [46], — снижение белкового компонента в питании в зависимости от уровня клубочковой фильтрации. Положительное влияние малобелковых рационов на течение хронической болезни почек связывают с их способностью влиять на клубочковую гемодинамику и, соответственно, замедлять формирование гломерулосклероза [48]. Сокращение белка в рационе до 1 г/кг/сут необходимо для минимизации белкового катаболизма [49]. Аминокислоты, не используемые в белковом метаболизме, увеличивают вклад азота в продукцию мочевины.

Соблюдение малобелковой диеты требует преодоления ряда организационных сложностей, достаточной мотивации больных, четкого представления о достижимых результатах [50]. Если детей с хронической болезнью почек не ограничивать в потреблении белка, то оно превысит 120–150% от рекомендуемых норм потребления, что приведет к прогрессированию болезни. Один из важных аспектов — ацидоз, развивающийся в организме вследствие катаболизма белков, который вреден для костей и роста в целом.

В последние годы появляются убедительные данные в пользу сочетанного применения малобелковой диеты и кетоаналогов незаменимых аминокислот у больных хронической болезнью почек на додиализных стадиях, позволяющего не только удлинить додиализный период и предупреждать белково-энергетическую недостаточность, но и достигать лучшего контроля артериального давления, индекса массы тела; предотвратить нарушения кислотно-щелочного, фосфорно-кальциевого, белкового и липидного обменов; поддерживать приемлемый уровень гемоглобина и эритроцитов при меньшей дозе эритропоэтина; снижать выраженность уремической интоксикации и степень риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В проспектив-

ном наблюдении в течение  $90 \pm 6,3$  мес 102 пациентов с хронической болезнью почек на додиализной стадии (возраст  $62,4 \pm 11,3$  года), получавших строгую малобелковую диету ( $33,4 \pm 24$  мес), показано увеличение выживаемости пациентов и додиализного периода на 15,4 мес [51].

Диетическое питание с обогащением эссенциальными аминокислотами и их кетоаналогами при ограничении белка в дневном рационе до 0,6 г/кг массы тела пациента у детей с хронической болезнью почек III–IV стадии в большинстве случаев способствует сохранению уровня скорости клубочковой фильтрации [52]. Длительное применение малобелковой диеты 0,8 г/кг/сут в сочетании с незаменимыми кетоаналогами аминокислот у детей с хронической болезнью почек IV стадии для максимального продления додиализного периода не отражается негативно на лабораторных показателях, характеризующих состояние нутритивного статуса, а также способствует коррекции метаболического ацидоза и нарушений фосфорно-кальциевого обмена [53]. Однако у детей, в отличие от взрослых, не рекомендуют резко снижать содержание белка в рационе. Диета ребенка в зависимости от возраста и степени тяжести хронической болезни почек должна содержать 0,7–1,7 г/кг белка в сутки, из них 70% — животного происхождения [54].

В процессе приема кетоаналогов аминокислот отмечается отчетливая тенденция к сохранению уровня креатинина и достоверному снижению уровня мочевины в сыворотке крови, что позволяет сохранить уровень азотемии у больных. Динамика скорости клубочковой фильтрации в двух исследуемых группах свидетельствовала о снижении данного показателя в среднем на 2 мл/мин за год у пациентов, получавших малобелковую диету в сочетании с кетоаналогами аминокислот, и на 6 мл/мин за год в группе контроля [55].

Применение малобелковой диеты способствует повышению концентрации в плазме крови уровней альбумина, трансферрина, холестерина, липопротеидов высокой плотности при исходно сниженном уровне альбумина в плазме [55, 56]. В ходе энтерального питания пациентов с хронической болезнью почек необходимо учитывать переносимость и возможность глотать твердую пищу или выбирать в соответствии с возрастом детские формулы, в отдельных случаях возможно парентеральное питание с применением формул с низким содержанием натрия, фосфора и белка [55].

Цель нутритивной поддержки в условиях малобелковой диеты — обеспечить необходимый энергетический и водный и электролитный баланс в организме с минимальным уровнем белка в рационе при надлежащем поступлении минералов, витаминов. Самая уязвимая группа в этом отношении — младенцы и дети раннего возраста. Прикорм детям раннего возраста вводят с ограничением животного белка: мяса, рыбы. Необходимые для роста макро- и микроэлементы и витамины

дети с хронической болезнью почек должны получать с грудным молоком, в последующем с заменителями грудного молока и кашами промышленного приготовления [56]. С ростом ребенка необходимо составлять рацион из продуктов с низким содержанием белка, исключать или ограничивать блюда с высоким содержанием белка. Молочно-растительные блюда в рационе детей должны преобладать, предпочтение должно быть оказано продуктам с низким содержанием белка [57].

Наличие и прогрессирование нарушений липидного обмена у больных хронической болезнью почек являются одними из факторов неблагоприятного исхода как самого заболевания, так и ускоренного возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Выявление нарушений

на начальных этапах и коррекция диеты позволит своевременно определить группы высокого риска с неблагоприятным исходом почечной патологии и назначить терапию [58].

## Заключение

Основой профилактики прогрессирования хронической болезни почек у детей служит стратегия ренопротекции. Она должна включать профилактику рецидивов основного заболевания, медикаментозную коррекцию основных факторов риска прогрессирования, диетотерапию с использованием в питании малобелковой диеты и кетоаналогов, а также привлечение детей и родителей к обучению в нефрологических школах.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., Samuel T., Oke J.L., Hirst J.A. et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease — Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11(7): e0158765. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765
- Hogg R.J., Furth S., Lemley K.V., Portman R., Schwartz G.J., Coresh J. et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification and stratification. *Pediatrics* 2003; 3(6): 1416–1421
- North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NARPTCS) 2008 Annual report. The EMMES Corporation, Rockville, MD. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199206253262602>. Ссылка активна на 15.01.2021.
- Weaver D.J., Somers M.J.G., Martz K., Mitsnefes M.M. Clinical outcomes and survival in pediatric patients initiating chronic dialysis: a report of the NAPRTCS registry. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(12): 2319–2330. DOI: 10.1007/s00467-017-3759-4
- Лысова Е.В. Этиологическая структура хронической болезни почек у детей и подростков *Педиатр* 2016; 7(2): 204–205. [Lysova E.V. The etiological structure of chronic kidney disease in children and adolescents. *Pediatriya* 2016; 7(2): 204–205. (in Russ.)]
- Лысова Е.В., Савенкова Н.Д. САКУТ-синдром в этиологической структуре хронической болезни почек у детей и подростков. *Нефрология* 2017; 21(3): 69–74. [Lysova E.V., Savenkova N.D. SAKUT-syndrome in the etiological structure of chronic kidney disease in children and adolescents. *Nefrologiya* 2017; 21(3): 69–74. (in Russ.)]
- Зорин И.В., Вялкова А.А. Профилактика прогрессирования хронической болезни почек у детей с рефлюкс-нефропатией. *Лечащий врач* 2015; 1: 59. [Zorin I.V., Vyalkova A.A. Prevention of the progression of chronic kidney disease in children with reflux nephropathy. *Lechashhii vrach* 2015; 1: 59. (in Russ.)]
- Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарева М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 г. Отчет по данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Часть первая. *Нефрология и диализ* 2017; 4(19): 1–95. [Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregudova N.G., Shinkareva M.B. Substitution therapy of terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 2010–2015. Report on the data of the All-Russian Register of Renal Substitution Therapy of the Russian Dialysis Society. Part one. *Nefrologiya i Dializ* 2017; 4(19): 1–95. (in Russ.)]
- Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология* 2012; 16(1): 89–115. [National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nefrologiya* 2012; 16(1): 89–115. (in Russ.)]
- Игнатова М.С. Вопросы профилактики развития и прогрессирования хронических болезней почек у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2009; 54(5): 6–13. [Ignatova M.S. Prevention of the development and progression of chronic kidney disease in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2009; 54(5): 6–13. (in Russ.)]
- Вялкова А.А., Зорин И.В., Чеснокова С.А., Плотникова С.В. Ранняя диагностика хронической болезни почек у детей. *Нефрология* 2019; 23(6): 135–136. [Vyalkova A.A., Zorin I.V., Chesnokova S.A., Plotnikova S.V. Early diagnosis of chronic kidney disease in children. *Nefrologiya* 2019; 23(6): 135–136. (in Russ.)]
- Комарова О.В., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Цыгин А.Н. Роль апоптоза в прогрессировании хронической болезни почек у детей. *Нефрология и диализ* 2013; 15(4): 375. [Komarova O.V., Kucherenko A.G., Smirnov I.E., Tsygin A.N. The role of apoptosis in the progression of chronic kidney disease in children. *Nefrologiya i dializ* 2013; 15(4): 375. (in Russ.)]
- Краснов М.В., Макарова Т.А., Краснов В.М. Современные представления о заболеваниях почек у детей и принципы терапии. В сборнике: *Актуальные проблемы детской уронефрологии. Материалы Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 230-летию со дня рождения основателя нефрологии Ричарда Брайта. Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, Чувашское региональное отделение «Союз педиатров России»*. 2019:26–44. [Krasnov M.V., Makarova T.A., Krasnov V.M. Modern concepts of kidney disease in children and the principles of therapy. In the collection: *Actual problems of pediatric uronephrology. Materials of the Interregional Scientific and Practical Conference dedicated to the 230th anniversary of the birth of the founder of nephrology, Richard Bright. Chuvash State University named after I.N. Ulyanova, Chuvash regional branch of the Union of Pediatricians of Russia*. 2019: 26–44. (in Russ.)]
- Отрощенко Е.С., Леонова Л.В., Комарова О.В., Тимофеева А.Г., Цыгин А.Н. Эффективность комбинированной фармакологической блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у детей с хронической болезнью почек. *Педиатрическая фармакология* 2010; 7(2): 105–109. [Otroshchenko E.S., Leonova L.V., Komarova O.V., Timofeeva A.G., Tsygin A.N. Effectiveness of combined pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in children with chronic kidney disease. *Pediatric pharmacology* 2010; 7(2): 105–109. (in Russ.)]

- Timofeeva A.G., Tsygin A.N.* The effectiveness of the combined pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in children with chronic kidney disease. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2010; 7(2): 105–109. (in Russ.)]
15. *Настаушева Т.Л., Жданова О.А., Настаушева Н.С., Минакова О.В., Звягина Т.Г., Стахурлова Л.И. и др.* Физическое развитие детей при хронической болезни почек, обусловленной рецидивирующим пиелонефритом. *Вопросы практической педиатрии* 2016; 11(3): 14–21. [*Nastausheva T.L., Zhdanova O.A., Nastausheva N.S., Minakova O.V., Zvyagina T.G., Stakhurlova L.I. et al.* Physical development of children with chronic kidney disease caused by recurrent pyelonephritis. *Voprosy' prakticheskoi pediatrii* 2016; 11(3): 14–21. (in Russ.)]
  16. *Fried L.F., Emanuele N., Zhang J.H., Brophy M., Conner T.A., Duckworth W. et al.; VA NEPHRON-D Investigators.* Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013; 369(20): 1892–1903. DOI: 10.1056/NEJMoal1303154
  17. *Mann J.F., Schmieder R.E., McQueen M., Dyal L., Schmacher H., Pogue J. et al; ONTARGET investigators.* Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9638): 547–553. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61236-2. PMID: 18707986
  18. *Kohan D.E., Barton M.* Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014; 86(5): 896–904. DOI: 10.1038/ki.2014.143
  19. *Vilayur E., Harris D.C.* Emerging therapies for chronic kidney disease: what is their role? *Nat Rev Nephrol* 2009; 5(7): 375–383. DOI: 10.1038/nrneph.2009.76.
  20. *Аксенова М.Е.* Патология сердечно-сосудистой системы у детей с хроническими болезнями почек: эпидемиология, факторы риска, патогенез. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2015; 60(2): 22–28. [*Aksenova M.E.* Pathology of the cardiovascular system in children with chronic kidney disease: epidemiology, risk factors, pathogenesis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2015; 60(2): 22–28. (in Russ.)]
  21. *Нефрология: национальное руководство под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа 2009: 720 с.* [*Nephrology: national guidelines edited by O.N. Mukhina. M.: GEOTAR-Media, 2009; 720. (in Russ.)]*
  22. *Pediatric Nephrology. Editors Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 1564*
  23. *Pediatric nephrology. Editors Rees L., Webb N., Brogan P. London: Oxford University Press, 2007; 618*
  24. *Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Терехин С.С.* Хроническая болезнь почек у детей с врожденными obstructивными уропатиями: профилактика прогрессирования. *Самара: Ас Гард, 2014; 154.* [*Makovetskaya G.A., Mazur L.I., Terexhin S.S.* Chronic kidney disease in children with congenital obstructive uropathy: prevention of progression. *Samara: As Gard, 2014; 154. (in Russ.)]*
  25. *Аборин С.В.* Острое повреждение почек у недоношенных новорожденных: клиническое значение, механизм развития, возможности ранней диагностики. *Аспирантский вестник Поволжья* 2016; 1(2): 44–50. [*Aborin S.V.* Acute kidney injury in premature infants: clinical significance, mechanism of development, early diagnosis. *Aspirantskii vestnik Povolzh'ya* 2016; 1(2): 44–50. (in Russ.)]
  26. *Чичуга Е.М., Настаушева Т.Л., Звягина Т.Г.* Маркеры хронической болезни почек у детей с obstructией мочевых путей или пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Педиатрическая фармакология* 2015; 12(4): 407–413. [*Chichuga E.M., Nastausheva T.L., Zvyagina T.G.* Markers of chronic kidney disease in children with urinary tract obstruction or vesicoureteral reflux. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2015; 12(4): 407–413. (in Russ.)]
  27. *Кольбе О.Б., Моисеев А.Б., Труфанова А.В., Зубавина М.Н., Бадяева С.А.* Возможности доплерографического исследования почечных сосудов для оптимизации нефропротективной терапии у детей с аномалиями почек и коррегированными obstructивными уропатиями. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2011; 90(3): 29–34. [*Kolbe O.B., Moiseev A.B., Trufanova A.V., Zubavina M.N., Badyaeva S.A. et al.* Possibilities of Doppler study of renal vessels for optimization of nephroprotective therapy in children with renal anomalies and corrected obstructive uropathies. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2011; 90(3): 29–34. (in Russ.)]
  28. *Лысова Е.В., Савенкова Н.Д.* Лечение синдрома анемии у детей с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2015; 19(3): 20–31. [*Lysova E.V., Savenkova N.D.* Treatment of anemia syndrome in children with chronic kidney disease. *Nefrologiya* 2015; 19(3): 20–31. (in Russ.)]
  29. *Avram M.M.* An introduction and overview to new therapeutic approaches to the management of renal disease. *Kidney Int* 2006; 70: 1–3
  30. *Neuen B.L., Jardine M.J., Perkovic V.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition: which patient with chronic kidney disease should be treated in the future? *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(Suppl 1): i48–i55. DOI: 10.1093/ndt/gfz252
  31. *Zhong J., Yang H.C., Fogo A.B.* A perspective on chronic kidney disease progression. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 312(3): F375–F384. DOI: 10.1152/ajprenal.00266.2016
  32. *Chin M.P., Bakris G.L., Block G.A., Chertow G.M., Goldsberry A., Inker L.A. et al.* Bardoxolone Methyl Improves Kidney Function in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 4 and Type 2 Diabetes: Post-Hoc Analyses from Bardoxolone Methyl Evaluation in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes Study. *Am J Nephrol* 2018; 47(1): 40–47. DOI: 10.1159/000486398
  33. *Шавлохова Э.А., Харебова Ф.Ю.* Рамиприл у больных с диабетической нефропротекцией. В книге: *Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема. Сборник тезисов XIII Всероссийского конгресса. ООО «ИнтерМедсервис». Москва. 2017; 83–84.* [*Shavlokhova E.A., Kharebova F.Yu.* Ramipril in patients with diabetic nephroprotection. In the book: *Arterial hypertension 2017 as an interdisciplinary problem. Collection of abstracts of the XIII All-Russian Congress. ООО "InterMedservis". Moskva. 2017; 83–84 (in Russ.)]*
  34. *Иванов Д.Д.* Диуретики и новые возможности в нефропротекции. *Почки* 2019; 8(1): 2–6. [*Ivanov D.D.* Diuretics and new possibilities in nephroprotection. *Pochki* 2019; 8(1): 2–6. (in Russ.)]
  35. *Филипец Н.Д., Иванов Д.Д., Гоженко А.И.* Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как основное патогенетическое направление медикаментозной нефропротекции. *Почки* 2019; 8(1): 34–39. [*Filipets N.D., Ivanov D.D., Gozhenko A.I.* Blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system as the main pathogenetic direction of drug nephroprotection. *Pochki* 2019; 8(1): 34–39. (in Russ.)]
  36. *Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M.* Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2017; 140: 61–75. DOI: 10.1542/peds.2017–1904
  37. *Gallibois C., Jawa N., Noone D.* Hypertension in pediatric patients with chronic kidney disease: management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017; 10: 205–222. DOI: 10.2147/IJNRD.S100891
  38. *Мамбетова А.М., Инарокова А.М., Шабалова Н.Н., Бижева Д.В.* Оценка влияния нефропротективной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента на течение хронической болезни почек у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы. *Нефрология* 2019; 23(3): 59–64. [*Mambetova A.M., Inarokova A.M., Shabalova N.N., Bizheva D.V.* Evaluation of the effect of nephroprotective therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors on the course of chronic kidney disease in children with congenital malformations of the urinary system. *Nefrologiya* 2019; 23(3): 59–64. (in Russ.)]

39. Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Балашова Е.А., Терехин С.С. Врожденные обструктивные уропатии у детей: нефропротективная стратегия. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96(5): 38–43. [Makovetskaya G.A., Mazur L.I., Balashova E.A., Terekhin S.S. Congenital obstructive uropathy in children: nephroprotective strategy. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2017; 96(5): 38–43. (in Russ.)]
40. Приходина Л.С., Захарова И.Н. Прогрессирование заболеваний почек у детей: патогенез, факторы риска, терапия. Москва: РМАНПО, 2019: 77. [Prikhodina L.S., Zakharova I.N. Progression of kidney disease in children: pathogenesis, risk factors, therapy. Moscow: RMANPO, 2019:77. (in Russ.)]
41. Баринов И.В., Маковецкая Г.А., Борисова О.В., Мазур Л.И. Клинико-иммунологические параллели при хронической почечной недостаточности у детей. Аллергология и иммунология в педиатрии 2020; 2(61): 41–48. [Barinov I.V., Makovetskaya G.A., Borisova O.V., Mazur L.I. Clinical and immunological parallels in chronic renal failure in children. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii* 2020; 2(61): 41–48. (in Russ.)]
42. Баринов И.В., Борисова О.В. Прогнозирование формирования хронической болезни почек у детей, перенесших острое повреждение почек. Практическая медицина 2020; 18(3): 70–75. [Barinov I.V., Borisova O.V. Prediction of the formation of chronic kidney disease in children with acute kidney injury. *Prakticheskaya meditsina* 2020; 18(3): 70–75. (in Russ.)]
43. Вакуленко Л.И. Эффективность нефропротекторной терапии у детей с хроническим пиелонефритом в катamnестическом наблюдении. Здоровье ребенка 2018; 13(2): 165–170. [Vakulenko L.I. The effectiveness of nephroprotective therapy in children with chronic pyelonephritis in follow-up observation. *Zdorov'e rebenka* 2018; 13(2): 165–170. (in Russ.)]
44. Сергеева Т.В., Вознесенская Т.С., Картамышева Н.Н., Боровик Т.Э., Кутафина Е.К., Семенова Н.Н. и др. Диетотерапия при хронической болезни почек у детей. Российский педиатрический журнал 2014; 17(6): 23–27. [Sergeeva T.V., Voznesenskaya T.S., Kartamysheva N.N., Borovik T.E., Kutafina E.K., Semenova N.N. et al. Diet therapy for chronic kidney disease in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal* 2014; 17(6): 23–27. (in Russ.)]
45. Смирнова Н.Н., Сергеева К.М. Метаболический синдром и хроническая болезнь почек у детей и подростков. Профилактическая и клиническая медицина 2011; 3(40): 185–191. [Smirnova N.N., Sergeeva K.M. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in children and adolescents. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina* 2011; 3(40): 185–191. (in Russ.)]
46. Aparicio M., Cano N.J.M., Cupisti A., Ecker T., Fouque D., Garneata L. et al. KetoAcid Therapy in Predialysis Chronic Kidney Disease Patients: Consensus Statements. *J Ren Nutr* 2009; 19(5): 33–35. DOI: 10.1053/j.jrn.2011.09.006
47. Giovannetti S., Maggiore Q. A low-nitrogen diet with protein of high biological value for severe chronic uraemia. *Lancet* 1964; 37: 1000(3): 91–119
48. Завьялова А.Н., Гостимский А.В., Федорец В.Н. Диетологические подходы к ведению детей с хронической болезнью почек. Практическая медицина 2019; 17(5): 152–160. [Zavyalova A.N., Gostimsky A.V., Fedorets V.N. Dietary approaches to the management of children with chronic kidney disease. *Prakticheskaya meditsina* 2019; 17(5): 152–160. (in Russ.)]
49. Chauveau P., Couzi L., Vendrely B., de Prècigout V., Combe C., Fouque D., Aparicio M. Long-term outcome on renal replacement therapy in patients who previously received a keto acid-supplemented Very-low-protein diet. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(4): 969–974. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27980
50. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Фомин В.В., Милованов Ю.С. Исследование MDRD: значение для клинической нефрологии. Клиническая нефрология 2013; 4: 4–7. [Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., Fomin V.V., Milovanov Yu.S. MDRD Research: Implications for Clinical Nephrology. *Klinicheskaya nefrologiya* 2013; 4: 4–7. (in Russ.)]
51. Сигитова О.Н., Архипов Е.В., Ким Т.Ю. Анализ эффективности нефропротекции с применением малобелковой диеты и кетоаналогов аминокислот у пациентов с хронической болезнью почек. Кардиология 2015; 55(9): 43–49. [Sigitova O.N., Arkhipov E.V., Kim T.Yu. Analysis of the effectiveness of nephroprotection using a low protein diet and keto analogs of amino acids in patients with chronic kidney disease. *Kardiologiya* 2015; 55(9): 43–49. (in Russ.)]
52. Фомина С., Багдасарова И. Ограничение белка в питании детей с хронической болезнью почек 3–4 стадии. Украинский журнал нефрологии та діалізу. 2013; 3: 84–89. [Fomina S., Bagdasarova I. Protein restriction in the diet of children with stage 3–4 chronic kidney disease. *Ukrains'ki j zhurnal nefrologii ta dializu* 2013; 3: 84–89. (in Russ.)]
53. Куширенко С.В., Иванов Д.Д. Опыт применения незаменимых аминокислот и их кетоаналогов у детей с хронической болезнью почек. Почка. 2013; 1 (3): 35–38. [Kushnirenko S.V., Ivanov D.D. Experience of using essential amino acids and their keto analogs in children with chronic kidney disease. *Pochki* 2013; 1(3): 35–38. (in Russ.)]
54. Петросян Э.К., Молчанова М.С. Хроническая болезнь почек. Детская нефрология. Под ред. В.П. Шумилова, Э.К. Петросян, О.Л. Чугуновой. М: МЕДпресс-информ 2018; 616. [Petrosyan E.K., M.S. Molchanova. Chronic kidney disease. *Pediatric nephrology*. Editors Shumilova V.P., Petrosyan E.K., Chugunova O.L. M: MEDpress-inform, 2018; 616. (in Russ.)]
55. Cianciaruso B., Pota A., Bellizzi V., Di Giuseppe D., Di Micco L., Minutolo R. et al. Effect of a Low Versus Moderate-Protein Diet on Progression of CKD: Follow-up of a Randomized Controlled Trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(5): 1052–1061. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.07.021
56. Шайхова Г.И., Отажонов И.О., Рустамова М.Т. Малобелковая диета для больных с хронической болезнью почек. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2019; 12(172): 135–142. [Shaikhova G.I., Otazhonov I.O., Rustamova M.T. Low-protein diet for patients with chronic kidney disease. *E'ksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2019; 12(172): 135–142. (in Russ.)]
57. Завьялова А.Н., Гостимский А.В., Федорец В.Н. Возможности диетотерапии в коррекции нутритивного статуса детей с хронической болезнью почек (обзор литературы). Медицина: теория и практика 2020; 5(1): 50–61. [Zavyalova A.N., Gostimsky A.V., Fedorets V.N. Possibilities of diet therapy in correcting the nutritional status of children with chronic kidney disease (literature review). *Meditsina: teoriya i praktika* 2020; 5(1): 50–61. (in Russ.)]
58. Kramer H. Diet and Chronic Kidney Disease. *Adv Nutr* 2019; 1: 10(4): 367–379. DOI: 10.1093/advances/nmz011
59. Rysz J., Franczyk B., Ciarkowska-Rysz A., Gluba-Brzózka A. The Effect of Diet on the Survival of Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2017; 9(5): 495. DOI: 10.3390/nu9050495

Поступила: 20.05.21

Received on: 2021.05.20

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

## Клинические проявления и диагностика COVID-19 у детей

А.Я. Саидова, Д.Т. Ашурова, З.З. Хатамова

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Республика Узбекистан

## Clinical manifestations and diagnosis of COVID-19 in children

A.Ya. Saidova, D.T. Ashurova, Z.Z. Khatamova

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

В конце 2019 г. в Китае произошла вспышка заболеваемости новой коронавирусной инфекцией, вызываемой вирусом SARS-CoV-2. Этот очень заразный вирус передается воздушно-капельным и контактным путями, но, вероятно, что среди детей также передается фекально-оральным путем. Острое респираторное заболевание переросло в пандемию, которая продолжается до настоящего времени. Имеющиеся данные предполагают наличие при COVID-19 у взрослого населения симптомов различной степени тяжести: легких, умеренных или тяжелых. При этом течение болезни у детей легче, чем у взрослых. Тяжелое течение COVID-19 было связано с развитием мультисистемного воспалительного синдрома или болезни Kawasaki. В дополнение к эпидемиологическому анамнезу, лабораторно-инструментальным исследованиям «золотым стандартом» этиологической диагностики COVID-19 считается выявление генетического материала — рибонуклеиновой кислоты вируса с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. В связи с риском облучения компьютерная томография грудной клетки у детей рекомендуется только в случае подозрения на COVID-19.

В целях профилактики и предотвращения будущих эпидемий изучение путей передачи SARS-CoV-2 среди детского населения особенно важно, так как большинство бессимптомных случаев болезни встречаются у детей. Целью данного исследования является обзор основных клинических проявлений и диагностических методов при заболевании COVID-19 у детей.

**Ключевые слова:** дети, COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус, симптомы.

**Для цитирования:** Саидова А.Я., Ашурова Д.Т., Хатамова З.З. Клинические проявления и диагностика COVID-19 у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 28–33. DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–28–33

At the end of 2019, an outbreak of a new coronavirus, SARS-CoV-2, occurred in China. This virus is highly contagious, transmitted by different routes, such as airborne and contact, but most likely among children it is also transmitted by the fecal-oral route. The disease caused by a new strain of coronavirus is COVID-19. An acute infectious disease has become a pandemic and persists to this day. Currently available data suggests that symptoms of COVID-19 in the adult population may be mild, moderate, or severe. But among children, the course of the disease is very different from that in adults with a milder course. The severe course of COVID-19 among children has been associated with the development of multisystem inflammatory syndrome or Kawasaki disease. In addition to the epidemiological history, laboratory and instrumental analysis, the gold standard for the etiological diagnosis of COVID-19 is the identification of the genetic material — the ribonucleic acid of the virus using reverse transcription polymerase chain reaction. Due to the risk of radiation, a chest CT scan in the pediatric population is only recommended when there is a suspicion of COVID-19. For the prophylaxis and prevention of future epidemics, studying the transmission of SARS-CoV-2 among children is especially important, since the majority of asymptomatic cases of the disease occur in this population. So, the purpose of our study is to review the main clinical manifestations and diagnostic methods of COVID-19 in children.

**Key words:** Children, COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, symptoms.

**For citation:** Saidova A.Ya., Ashurova D.T., Khatamova Z.Z. Clinical manifestations and diagnosis of COVID-19 in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(2): 28–33 (in Russ). DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–28–33

COVID-19 (coronavirus diseases-2019) — болезнь, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 — тяжелый острый респираторный синдром коронавирус-2), который впервые был обнаружен в декабре 2019 г. в Китае, в городе Ухань. Инфекция COVID-19 может протекать бессимптомно

или вызывать широкий спектр симптомов от слабовыраженной простуды до более тяжелых респираторных заболеваний. Коронавирусная инфекция быстро охватила почти все страны мира и переросла в пандемию. По данным сайта Worldometer (<https://www.worldometers.info/coronavirus>), в мире зарегистрировано больше 124 млн подтвержденных случаев заболевания, из них более 2,5 млн с летальным исходом.

Семейство коронавирусов (*Coronaviridae* — CoV) — одноцепочечные РНК-вирусы, относящиеся к классам оболочечных вирусов [1]. На поверхности этих вирусов имеются выступы — белки-шипы длиной 20 нм, что придает им форму короны и послужило причиной названия «коронавирус» [2]. К семейству *Coronaviridae* относятся четыре рода вирусов: альфа, бета, гамма и дельта. Из них альфа- и бета-коронавирусы служат основными патогенными виру-

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Саидова Азиза Якубжоновна — к.м.н., асс. кафедры пропедевтики детских болезней, гематологии Ташкентского педиатрического медицинского института, ORCID: 0000–0002–3089–4151 e-mail: dr.aziza\_saidova@mail.ru

Ашурова Дилфуза Ташпулатовна — д.м.н., доц., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней, гематологии Ташкентского педиатрического медицинского института, ORCID: 0000–0003–1252–7988

Хатамова Зарина Зокировна — студентка IV курса I педиатрического факультета Ташкентского педиатрического медицинского института, ORCID: 0000–0001–9417–2345

100140 Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223

сами для человека [3]. К альфа-коронавирусам относятся HCoV-229E и HCoV-NL63, к бета-коронавирусам А — HCoV-OC43 и HCoV-HKU1, к бета-коронавирусам Б — SARSCoV и SARS-CoV-2, а MERS-CoV относится к бета-коронавирусам С.

Из всех 7 серотипов SARS-CoV-2, MERS-CoV и SARS-CoV вызывали самые тяжелые респираторные инфекции у людей и стали причиной крупных вспышек смертельной пневмонии в мире [4, 5]. SARS-CoV-2 стал причиной COVID-19, MERS-CoV был причиной респираторного синдрома Среднего Востока (MERS) в 2012 г. в Саудовской Аравии — г. Джидде, и SARS-CoV был возбудителем тяжелого острого респираторного синдрома, выявленного в конце 2002 г. в Китае — городе Фошане [6].

**Цель исследования:** обзор основных клинических проявлений и диагностических методов при заболевании COVID 19 среди детского населения. Использовались опубликованные в интернете источники, содержащие необходимые данные о симптомах, клиническом течении и диагностике COVID-19 у детей. В исследовании использовались ресурсы PubMed Central® (PMC) и Cochrane Library, были выбраны рандомизированные клинические исследования у детей, систематические обзоры и клинические руководства.

### Симптомы и клинические проявления

Вирус SARS-CoV-2 распространяется среди людей при близком, непосредственном контакте с инфицированным человеком или при контакте с предметами и поверхностями, контаминированными вирусом. Капли слюны и выдыхаемый воздух, выделяемые во время разговора или при чихании, — наиболее распространенные пути заражения инфекцией. Примечательно, что в одном из исследований в Китае полимеразная цепная реакция (ПЦР) из ректального мазка была положительной в течение нескольких дней у 8 детей из 10 даже после отрицательного ПЦР-ответа от мазка из глотки [7]. В другом случае у мальчика в отсутствие симптомов обнаруживали РНК вируса в испражнениях в течение 1 мес, тогда как в носоглотке и мокроте результат был отрицательным [8]. Это показывает, что вирус может также передаваться фекально-оральным путем, и это было подтверждено в нескольких других научных исследованиях [9]. По некоторым данным, передача SARS-CoV-2 также может осуществляться со слезами и отделяемым их конъюнктивы. Этот возможный путь заражения подтверждает случай, когда у клинически выздоровевшего пациента при отрицательном тесте на SARS-CoV-2 из носоглотки на 22-й день заболевания на протяжении более 2 нед тест в мазке из глаза оставался положительным [10].

Продолжительный и тесный контакт (на расстоянии менее 2 м) с инфицированным человеком, у которого имеются такие симптомы, как кашель и чихание, представляет наиболее высокий риск

передачи вируса, в то время как передача инфекции маловероятна во время кратковременного контакта с человеком без симптомов. Однако, по некоторым данным, возможно инфицирование за 1–3 дня до появления симптомов заболевания у носителя вируса SARS-CoV-2 [11]. Таким образом, это рассматривается как досимптомное распространение, которое часто считается главным фактором при передаче коронавируса [12]. Люди без симптомов — «тихие разносчики». У них болезнь может быть не диагностирована, но при этом имеется высокий риск распространения вируса среди большого числа здоровых людей. Из-за таких случаев инфицирование SARS-CoV-2 имеет выраженный характер особо быстрого распространения среди членов одной семьи. Это означает, что инфицированный член семьи без признаков заболевания за минимальный промежуток времени передает вирус другим членам семьи [13]. Как показали данные исследования, проведенного в Китае, в 14 из 22 подтвержденных случаев у пациентов с SARS-COV-2 болезнь протекала бессимптомно [14]. При этом поиск источников заражения показал, что 9 человек из них были также инфицированы от бессимптомных носителей.

Исходя из эпидемиологических исследований инкубационный период болезни COVID-19 длится от 1 до 14 дней и симптомы часто проявляются уже на 5-й день после инфицирования [15]. Однако, в отличие от взрослых, у подростков отмечен более длительный инкубационный период, что требует более длительного наблюдения и изоляции [16].

Первыми основными клиническими проявлениями у детей были повышение температуры тела и сухой кашель. У некоторых болезнь сопровождалась такими симптомами, как усталость, миалгия, заложенность носа, насморк, чихание, боль в горле, головная боль, головокружение, рвота и боль в животе [17]. По данным метаанализа, более чем у 50% детей (в возрасте от 1 дня до 17,5 лет) с подтвержденным диагнозом COVID-19 наблюдалась высокая температура тела, у 39% — кашель, а боль в горле или покраснение глотки — у 14% детей [18]. Другие симптомы, такие как тахипноэ/одышка, насморк или заложенность носа, диарея, рвота, утомляемость/слабость и головная боль тоже встречались, но были менее распространенными.

Помимо респираторной системы SARS-CoV-2 вызывает поражения желудочно-кишечного тракта [19]. Описаны случаи, когда у детей диарея или рвота были первыми признаками, которые появились раньше, чем признаки поражения респираторного тракта. Возможно, это связано с тем, что у детей передача вируса часто происходит фекально-оральным путем [10, 20].

Со стороны иммунной системы уровень плазматического хемокина CCL5/RANTES у детей с COVID-19 был значительно выше, чем у здоровых

детей. Кроме того, у детей с COVID-19 уровень цитокинов, интерлейкина-12 (p70) и интерлейкина-1β был значительно выше в плазме крови [21].

В середине апреля 2020 г. у 8 детей был отмечен гипертонический шок, похожий на атипичную болезнь Kawasaki [22]. У многих детей в семье были COVID-19 инфицированные родные. У детей наблюдались лихорадка, сыпь, конъюнктивит, периферические отеки, боли в конечностях и симптомы поражения желудочно-кишечного тракта. Часто развивался теплый вазоплегический шок, но респираторные поражения у этих детей были незначительными. Данные длительного 15-летнего исследования N. Ouldali и соавт. [23] указывают, что вирусы, вызывающие поражение респираторного тракта, в случае эпидемий могут быть триггерами в развитии болезни Kawasaki. В 2009 г. во время пандемии «свиного» гриппа также возросла заболеваемость болезнью Kawasaki среди детей [24, 25].

В период с марта по май 2020 г. в Великобритании и США многие дети попали в отделение интенсивной терапии с диагнозом мультисистемный воспалительный синдром (multisystem inflammatory syndrome — MIS) [26, 27]. Мультисистемный воспалительный синдром — это мультисистемное поражение, напоминающее клиническую картину болезни Kawasaki, длительную лихорадку, сыпь, конъюнктивит, отек конечностей, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта и токсический шок. Помимо этих симптомов, у детей с мультисистемным воспалитель-

ным синдромом выявили выраженную дисфункцию сердца, тахикардию, миокардит, повышение уровня С-реактивного белка, D-димера и тропонина, высокий уровень мозгового натрийуретического пептида и тяжелую энтеропатию [28]. У всех детей антитела к SARS-CoV-2 были положительными. Ввиду сходства клинических признаков и симптомов необходима дифференциация болезни Kawasaki, мультисистемного воспалительного синдрома и COVID-19, чтобы предотвратить осложнения и вовремя начать правильное лечение.

**Диагностика COVID-19**

Диагностика COVID-19 осуществляется по данным эпидемиологического анамнеза, по результатам клинических и лабораторно-инструментальных обследований. Симптомы и течение болезни COVID-19 очень сходны с другими респираторными вирусными инфекциями, что часто затрудняет диагностику (см. таблицу). Большинство респираторных вирусных инфекций сопровождаются гриппоподобными симптомами и лихорадкой.

Среди лабораторных показателей у детей с COVID-19 число тромбоцитов в крови было повышено, а число лейкоцитов и лимфоцитов снижено [34, 35]. Согласно результатам клинических случаев в Китае на рентгенограммах грудных клеток среди детей с подтвержденным диагнозом COVID-19 у 4 из 10 пациентов выявили односторонний инфильтрат, при этом у двоих из них — повышение

**Таблица. Сравнительная характеристика респираторных вирусных инфекций**  
**Table. Comparative characteristics of respiratory viral infections**

Заболевание	Инкубационный период	Характеристика возбудителя	Начало болезни	Клинические симптомы
Грипп [29]	1–2 сут	РНК-вирусы А, В, С	Острое	Лихорадка, ломота, боль в глазах, интоксикация, саднение за грудиной, заложенность носа
Парагрипп [30]	1–7 сут	Парамиксовирусы, содержат РНК	Постепенное	Лихорадка, першение в горле, осиплость голоса, грубый, лающий кашель
Аденовирусная инфекция [31]	1–12 сут	Аденовирусы, содержат ДНК	Острое	Лихорадка, ломота, чувство инородного тела в глазах, ринорея, боль и першение в горле, фарингит
Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция [32]	3–5 сут	Респираторно-синцитиальный вирус, содержат РНК	Постепенное	Лихорадка, кашель
Энтеровирусная инфекция [33]	2–35 сут	Энтеровирусы, содержат РНК	Острое	Лихорадка, ломота, интоксикация
COVID-19	1–14 сут	Коронавирус, содержит РНК	Постепенное	Лихорадка, ломота, интоксикация, насморк, заложенность носа, кашель сухой или со скудной мокротой, потеря обоняния и вкуса, одышка, боль в горле

уровня С-реактивного белка и у 3 — высокий уровень креатинкиназы [36]. Уровень креатинкиназы в общей сложности был повышен у 5 пациентов из 10. По результатам других исследователей, уровень прокальцитонина также был повышен ( $>0,05$  мг/л) у 80% детей с положительным SARS-CoV-2 [37]. Прокальцитонин служит маркером бактериальных инфекций, таким образом, повышение его уровня свидетельствует о тяжести течения болезни и присоединении бактерий [38]. Однако, по обзорной статье, результаты лабораторных исследований у зарегистрированных детей с диагнозом COVID-19 не выявили сходства между исследованиями разных групп и в лейкоцитарной формуле у этих детей также не наблюдались значительные изменения [39].

«Золотым стандартом» этиологической диагностики COVID-19 признана оценка нуклеиновых кислот с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени. Этот метод позволяет выявить генетический материал — рибонуклеиновую кислоту вируса. Кроме того, его можно оценить, используя технологию секвенирования нового поколения (NGS — next generation sequencing), которая также дает возможность определить новые мутации возбудителя [40, 41]. Для исследований необходимо взять биоматериал из носоглотки и/или ротоглотки, а также можно использовать мокроту, кал или кровь [42]. Помимо этого, пробы из нижних дыхательных путей (бронхоальвеолярная жидкость) характеризуются высоким процентом положительных результатов и расцениваются как более чувствительные, чем образцы других биоматериалов, для тестирования. Это подтверждается в результате систематического обзора и метаанализа, в котором бронхоальвеолярная жидкость показала положительный результат в 91,8% случаев, мазок отделяемого из прямой кишки — в 87,8%, мазок мокроты — в 68,1%, а самый низкий уровень обнаружения показал мазок из носоглотки — в 45,5% [9].

В качестве инструментальной диагностики помимо рентгенологического исследования было использовано ультразвуковое исследование легких [43]. Несомненно, этот метод без применения

рентгеновского излучения был бы более щадящим, но из-за недостатка научных данных пока широко не применяется. Среди рентгенологических исследований компьютерная томография является более чувствительной и специфичной для оценки поражения легких при инфицировании с SARS-CoV-2, так как при рентгенографии грудной клетки типичные изменения могут быть не выявлены. Однако по сравнению со взрослыми (учитывая легкое течение заболевания у детей) компьютерная томография обычно проводится при подозрении на болезнь или только при наличии SARS-CoV-2-инфекции.

Как показало клиническое исследование в детской больнице Ухани, у 111 (65%) детей с подтвержденным SARS-CoV-2 и диагнозом пневмонии при компьютерной томографии грудной клетки были отмечены следующие визуальные проявления: симптом «матового стекла» у 56 (32,7%) детей, ограниченное неоднородное затемнение у 32 (18,7%), двустороннее неоднородное затемнение у 21 (12,3%) и интерстициальные изменения у 2 (1,2%) [44]. В другом исследовании на начальных стадиях пневмонии у детей с COVID-19 типичными проявлениями при компьютерной томографии были участки «матового стекла» и консолидации с окружающим симптомом «гало» [37].

## Заключение

Проведенный нами обзор показал, что дети менее подвержены инфицированию вирусом SARS-CoV-2. По сравнению со взрослыми у детей COVID-19 протекает в большинстве случаев бессимптомно или без развития клинически значимых состояний. С учетом полученных данных более длительное обнаружение вируса SARS-CoV-2 в кале даже при отрицательных результатах в образцах из респираторного тракта свидетельствует о возможности использования кала как биоматериала для диагностики COVID-19. Для контроля за распространением заболевания очень важно уточнение потенциала передач бессимптомных носителей. Раннее выявление случаев инфицирования и своевременная диагностика даст возможность предотвратить распространение вируса среди других членов семьи и окружающего населения.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Weiss S.R. Forty years with coronaviruses. *J Exp Med* 2020; 217 (5): e 20200537. DOI: 10,1084/jem.20200537
2. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8): 727–733. DOI: 10,1056/NEJMoa2001017
3. Zumla A., Chan J.F., Azhar E.I., Hui D.S., Yuen K.Y. Coronaviruses — drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 15(5): 327–347. DOI: 10,1038/nrd.2015,37
4. Gralinski L.E., Menachery V.D. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* 2020; 12(2): 135. DOI: 10,3390/v12020135
5. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Haque S., Sah R., Tiwari R., Malik Y.S. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A comparative overview. *Infez Med* 2020; 28(2): 174–184
6. Tang D., Comish P., Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog* 2020; 16(5): e1008536. DOI: 10,1371/journal.ppat.1008536
7. Xu Y., Li X., Zhu B., Liang H., Fang C., Gong Y. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med* 2020; 26(4): 502–505. DOI: 10,1038/s41591-020-0817-4
8. Tang A., Tong Z.D., Wang H.L., Dai Y.X., Li K.F., Liu J.N. et al. Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool

- Specimen from Asymptomatic Child, China. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(6): 1337–1339. DOI: 10,3201/eid2606,200301
9. Bwire G.M., Majigo M.V., Njiro B.J., Mawazo A. Detection profile of SARS-CoV-2 using RT-PCR in different types of clinical specimens: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021; 93(2): 719–725. DOI: 10,1002/jmv.26349
  10. Hu Y., Chen T., Liu M., Zhang L., Wang F., Zhao S. et al. Positive detection of SARS-CoV-2 combined HSV1 and HHV6B virus nucleic acid in tear and conjunctival secretions of a non-conjunctivitis COVID-19 patient with obstruction of common lacrimal duct. *Acta Ophthalmol* 2020; 98(8): 859–863. DOI: 10,1111/aos.14456
  11. Wei W.E., Li Z., Chiew C.J., Yong S.E., Toh M.P., Lee V.J. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(14): 411–415
  12. Buitrago-Garcia D., Egli-Gany D., Counotte M.J., Hossmann S., Imeri H., Ipekci A.M. et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2020; 17(9): e1003346. DOI: 10,1371/journal.pmed.1003346
  13. Qian G., Yang N., Ma A.H.Y., Wang L., Li G., Chen X. et al. COVID-19 Transmission Within a Family Cluster by Presymptomatic Carriers in China. *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 861–862. DOI: 10,1093/cid/ciaa316
  14. Zhang H., Hong C., Zheng Q., Zhou P., Zhu Y., Zhang Z. et al. A multi-family cluster of COVID-19 associated with asymptomatic and pre-symptomatic transmission in Jixi City, Heilongjiang, China, 2020. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1): 2509–2514. DOI: 10,1080/22221751,2020,1837015
  15. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021 Mar; 19(3): 141–154. DOI: 10,1038/s41579–020–00459–7
  16. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223): 507–513. DOI: 10,1016/S0140–6736(20)30211–7
  17. She J., Liu L., Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol* 2020; 92(7): 747–754. DOI: 10,1002/jmv.25807
  18. Zhang L., Peres T.G., Silva M.V.F., Camargos P. What we know so far about Coronavirus Disease 2019 in children: A meta-analysis of 551 laboratory-confirmed cases. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55(8): 2115–2127. DOI: 10,1002/ppul.24869
  19. Chiappini E., Licari A., Motisi M.A., Manti S., Marseglia G.L., Galli L. et al. Gastrointestinal involvement in children with SARS-CoV-2 infection: An overview for the pediatrician. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31 Suppl 26(Suppl 26): 92–95. DOI: 10,1111/pai.13373
  20. Zhou M.Y., Xie X.L., Peng Y.G., Wu M.J., Deng X.Z., Wu Y. et al. From SARS to COVID-19: What we have learned about children infected with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020; 96: 710–714. DOI: 10,1016/j.ijid.2020.04.090
  21. Moratto D., Giacomelli M., Chiarini M., Savarè L., Sacconi B., Motta M. et al. Immune response in children with COVID-19 is characterized by lower levels of T-cell activation than infected adults. *Eur J Immunol* 2020; 50(9): 1412–1414. DOI: 10,1002/eji.202048724
  22. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., Wilkinson N., Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395(10237): 1607–1608. DOI: 10,1016/S0140–6736(20)31094–1
  23. Ouldali N., Pouletty M., Mariani P., Beyler C., Blachier A., Bonacorsi S. et al. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4(9): 662–668. DOI: 10,1016/S2352–4642(20)30175–9
  24. Joshi A.V., Jones K.D., Buckley A.M., Coren M.E., Kampmann B. Kawasaki disease coincident with influenza A H1N1/09 infection. *Pediatr Int* 2011; 53(1): e1–2. DOI: 10,1111/j.1442–200X.2010.03280.x
  25. Wang J., Sun F., Deng H.L., Liu R.Q. Influenza A (H1N1) pdm09 virus infection in a patient with incomplete Kawasaki disease: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(15):e15009. DOI: 10,1097/MD.00000000000015009
  26. Whittaker E., Bamford A., Kenny J., Kafrou M., Jones C.E., Shah P. et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *Jama* 2020; 324(3): 259–269. DOI: 10,1001/jama.2020,10369
  27. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., Collins J.P., Newhams M.M., Son M.B.F. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New Engl J Med* 2020; 383(4): 334–346. DOI: 10,1056/NEJMoa2021680
  28. Chiotos K., Bassiri H., Behrens E.M., Blatz A.M., Chang J., Diorio C. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020; 9(3): 393–398. DOI: 10,1093/jpids/piaa069
  29. Kumar V. Influenza in Children. *Indian J Pediatr* 2017; 84(2): 139–143. DOI: 10,1007/s12098–016–2232-x
  30. Fox T.G., Christenson J.C. Influenza and parainfluenza viral infections in children. *Pediatr Rev* 2014;35(6):217–227; quiz 228. DOI: 10,1542/pir.35–6–217
  31. Chuang Y., Chiu C.H., Wong K.S., Huang J.G., Huang Y.C., Chang L.Y. et al. Severe adenovirus infection in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36(1): 37–40
  32. Dawson-Caswell M., Muncie H.L. Jr. Respiratory syncytial virus infection in children. *Am Fam Physician* 2011; 83(2): 141–146
  33. Messacar K., Spence-Davison E., Osborne C., Press C., Schreiner T.L., Martin J. et al. Clinical characteristics of enterovirus A71 neurological disease during an outbreak in children in Colorado, USA, in 2018: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(2): 230–239. DOI: 10,1016/S1473–3099(19)30632–2
  34. Consiglio C.R., Cotugno N., Sardh F., Pou C., Amodio D., Rodriguez L. et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell* 2020; 183(4): 968–981.e7. DOI: 10,1016/j.cell.2020.09.016
  35. Wang D., Ju X.L., Xie F., Lu Y., Li F.Y., Huang H.H. et al. [Clinical analysis of 31 cases of 2019 novel coronavirus infection in children from six provinces (autonomous region) of northern China]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020; 58(4): 269–274. DOI: 10,3760/cma.j.cn112140–20200225–00138
  36. Jiehao C., Jin X., Daojiong L., Zhi Y., Lei X., Zhenghai Q. et al. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features. *Clin Infect Dis* 2020; 71(6): 1547–1551. DOI: 10,1093/cid/ciaa198
  37. Xia W., Shao J., Guo Y., Peng X., Li Z., Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55(5): 1169–1174. DOI: 10,1002/ppul.24718
  38. Simon L., Gauvin F., Amre D.K., Saint-Louis P., Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(2): 206–217. DOI: 10,1086/421997
  39. Henry B.M., Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(7): 1135–1138. DOI: 10,1515/cclm-2020–0272
  40. Pillay S., Giandhari J., Tegally H., Wilkinson E., Chimukanga-ra B., Lessells R. et al. Whole Genome Sequencing of SARS-CoV-2: Adapting Illumina Protocols for Quick and Accurate

- Outbreak Investigation during a Pandemic. Genes (Basel) 2020; 11(8): 949. DOI: 10,3390/genes11080949
41. Nagy P.L., Worman H.J. Next-Generation Sequencing and Mutational Analysis: Implications for Genes Encoding LINC Complex Proteins. Methods Mol Biol 2018; 1840: 321–336. DOI: 10,1007/978-1-4939-8691-0\_22
42. Chen Z.M., Fu J.F., Shu Q., Chen Y.H., Hua C.Z., Li F.B. et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. World J Pediatr 2020; 16(3): 240–246. DOI: 10,1007/s12519-020-00345-5
43. Musolino A.M., Supino M.C., Buonsenso D., Ferro V., Valentini P., Magistrelli A. et al. Lung Ultrasound in Children with COVID-19: Preliminary Findings. Ultrasound Med Biol 2020; 46(8): 2094–2098. DOI: 10,1016/j.ultrasmed-bio.2020.04.026
44. 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: 10,1056/NEJMc2005073

Поступила: 11.05.21

Received on: 2021.05.11

*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.*

*Благодарность*

*Благодарим Саидову Нодиру за критическое прочтение и советы к рукописи и Расулову Нодире за критическое прочтение и коррекции грамматических и орфографических ошибок.*

*Acknowledgement*

*We thank Saidov Nodir for critical reading and advice on the manuscript and Rasulova Nodira for critical reading and correction of grammatical and spelling errors.*

## Причины и варианты профилактики саркопении у детей

А.Н. Завьялова<sup>1</sup>, А.И. Хавкин<sup>2,3</sup>, В.П. Новикова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, 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;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный исследовательский университет», Белгород, Россия

## Causes and prevention options for sarcopenia in children

A.N. Zavyalova<sup>1</sup>, A.I. Khavkin<sup>2,3</sup>, V.P. Novikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

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

<sup>3</sup>Belgorod National Research University, Belgorod, Russia

Саркопения — состояние прогрессирующей потери мышечной массы, наиболее изучена у пациентов старческого возраста. Описывают саркопению у детей с онкологическими заболеваниями, тяжелой хирургической патологией, в периоперационном периоде при трансплантации печени, при малоподвижности детей с детским церебральным параличом. Наличие саркопении связывают с неблагоприятными исходами заболеваний. В статье рассматривается проблема саркопении на примере пациентов со стабильным нарушением моторики и поддержания позы. Среди причин саркопении, помимо ограничения мобильности, нарушение способности к принятию пищи, обеспеченности основными нутриентами и витамином D, изменение микробиома кишки. Нутритивная поддержка в сочетании с физической реабилитацией показали эффективность для устранения саркопении.

**Ключевые слова:** дети, саркопения, остеопения, кисломолочные продукты.

**Для цитирования:** Завьялова А.Н., Хавкин А.И., Новикова В.П. Причины и варианты профилактики саркопении у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 34–42. DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–34–42

Sarcopenia is a condition of progressive loss of muscle mass, most studied in patients of senile age. Sarcopenia is described in children with oncological diseases, severe surgical pathology, in the perioperative period with liver transplantation, immobility in children with cerebral palsy. Sarcopenia is associated with adverse disease outcomes. This article discusses the problem of sarcopenia using the example of patients with stable dysmotility and posture. In addition to limited mobility, among the causes of sarcopenia are impairment of the ability to eat, the availability of basic nutrients and vitamin D, and a change in the intestinal microbiome. Nutritional support combined with physical rehabilitation has been shown to be effective in reversing sarcopenia.

**Key words:** Children, sarcopenia, osteopenia, dairy products.

**For citation:** Zavyalova A.N., Khavkin A.I., Novikova V.P. Causes and prevention options for sarcopenia in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(2): 34–42 (in Russ). DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–34–42

Нутритивная недостаточность — распространенное осложнение у детей с хроническими заболеваниями [1–3]. В последние годы широкое внедрение в клиническую педиатрическую практику методов оценки нутритивного статуса, таких как изу-

чение компонентного состава тела с помощью импедансометрии, высветило новую проблему в педиатрии — проблему саркопении [4–6].

Саркопения — один из компонентов недостаточности питания, характеризующейся снижением массы скелетных мышц и качества их функций [7, 8]. Наиболее изучена саркопения у пожилых лиц [7–10]. У детей наличие саркопении связывают с неблагоприятными исходами заболеваний [11]. Описывают саркопению у детей с онкологическими заболеваниями, ожирением, тяжелой хирургической патологией, в периоперационном периоде при трансплантации печени, при малоподвижности детей с детским церебральным параличом [2, 3, 11–14]. В последнее время мышечная слабость описана как симптом в структуре постковидного синдрома [15]. Однако, по-видимому, проблема саркопении шире. Так, существует ряд заболеваний или состояний, при которых возможна саркопения (хронические заболевания желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции, хроническая болезнь почек, ожирение,

© Коллектив авторов, 2022

**Адрес для корреспонденции:** Завьялова Анна Никитична — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, доц. кафедры общей медицинской практики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,  
ORCID: 0000–0002–9532–9698

Новикова Валерия Павловна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, зав. лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии, НИЦ ФГБОУ ВО СПбГПМУ,  
ORCID: 0000–0002–0992–1709

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

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

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

врожденные нарушения метаболизма и др.), однако алгоритм обследования в этих случаях не предусматривает изучение состояния мышечной системы и, соответственно, саркопении не диагностируется. В статье изложены данные литературы о причинах развития саркопении у детей на примере пациентов с детским церебральным параличом.

Саркопении — прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, которое связано с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, физическую инвалидность и смертность. Согласительный документ по диагностике саркопении рассматривали ряд научных сообществ. В выработке этого документа по саркопении принимали участие члены EWG-SOP2 (Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей), EuGMS (Европейское общество гериатрической медицины), ESCEO (Европейское общество клинических и экономических аспектов остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата), ESPEN (Европейское общество клинического питания и метаболизма), IAGG-ER (Международная ассоциация геронтологов, Европейский регион гериатрии) и IOF (Международный фонд остеопороза) [7–10].

Первоначальное рабочее определение саркопении, данное EWG-SOP2, изменено, и на первый план в диагностике выступает мышечная функция, поскольку признается, что сила мышц служит одним из основных критериев при прогнозировании неблагоприятных исходов [10]. Функциональные характеристики мышц ухудшаются при саркопении, поэтому этот термин использовался для описания микро- и макроскопических аспектов архитектуры и состава мышц. Ограничения существующих методов диагностики не позволяют точно определять массу и качество мышечной ткани [10, 16, 17].

В 2016 г. саркопении была введена как диагноз в Международную классификацию болезней десятого пересмотра (МКБ-10) [7, 8, 10]. Одновременно с саркопенией может развиваться остеопороз, а объединяет эти состояния термин «остеосаркопении» [18–20]. Саркопению в старческом возрасте, как правило, сопровождает хрупкость костной ткани.

Нелеченая саркопении сопряжена с высокими личными, социальными и экономическими трудностями: повышается риск падений и переломов, ухудшается способность к выполнению повседневной деятельности, снижается качество жизни из-за потери независимости, возможности самостоятельного передвижения или необходимости длительного размещения в отделениях сестринского ухода [10]. В литературе саркопению чаще всего описывают у пациентов с сочетанной патологией, прогрессирующим ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, при тяжелых соматических заболеваниях, хронической болезни почек в прогрессирующих стадиях,

при ревматоидном артрите, т.е. состояниях, влияющих на двигательную активность пациентов [17, 18, 21, 22]. В детском возрасте саркопении описана при тяжелом, осложненном течении хирургического или онкологического процесса, а также у детей с детским церебральным параличом [3, 12, 23–26].

### Эпидемиология

Данные о распространенности саркопении в детской популяции очень скудные. В связи с тем, что это состояние позиционируется как преимущественно гериатрическая проблема, все изменения в механике движения трактуют как старческую дряхлость. Однако в последнее время идет сбор данных о распространенности саркопении среди детей и подростков как коморбидного состояния.

Наиболее наглядно модель саркопении у детей можно проследить по развитию мышечной слабости у пациентов с детским церебральным параличом, который характеризуется стабильным нарушением моторики и поддержания позы, ведущим к двигательным дефектам [27]. Детский церебральный паралич служит наиболее распространенной причиной физической инвалидности у детей, с распространенностью 1,7–3,8 на 1000 живорождений в странах с высоким уровнем дохода [27–29]. Ухудшение нутритивного статуса и моторной активности связано с прогрессированием мышечной атрофии в условиях малой мобильности [12, 27, 30]. Мышечная масса у детей с детским церебральным параличом намного меньше, чем у нормально развивающихся сверстников [12, 31]. В случае малой мобильности дефицит мышечной массы и мышечная атрофия развиваются уже в юном возрасте, функциональные возможности мышц значительно снижены [12, 30, 31].

В исследовании корейских ученых у пациентов с церебральным параличом (средний возраст  $42,8 \pm 8,86$  года) саркопении выявлена в 47,9% случаев [13]. При этом саркопении была в значительной степени связана с мужским полом, более высокими оценками по шкале больших моторных функций (GMFCS) и системе классификации мануальных способностей (MACS), более низким индексом массы тела и большим уровнем жировой ткани туловища. Авторы делают вывод, что распространенность саркопении у взрослых с церебральным параличом выше, чем у населения в целом, несмотря на молодой возраст выбранной группы [13]. Почти 75% людей с церебральным параличом, которые были подвижны в детстве, перестают ходить во взрослом возрасте [27, 30, 32].

### Диагностика

Критерии диагностики саркопении представлены в согласительном документе [10]. У взрослых используется опросник SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rising from chair, Climbing stairs and Falls), по которому оценивают следующие показатели: возможность паци-

ента в подъеме груза, ходьбы по комнате, вставание с кровати, подъема по лестнице, произвольные падения. Саркопению диагностируют при наличии 4 баллов и более, при этом следует признать, что опросник SARC-F в большей степени подходит для скринингового обследования амбулаторных больных пожилого и старческого возраста. Объективная диагностика саркопении переключается с оценкой нутритивного статуса и основывается или на двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA) и компьютерной и магнитно-резонансной томографии или на менее инвазивных методах: биоимпедансометрии и ультразвуковой диагностике с определенной степенью градации экзогенности мышц по J.Z. Neckmatt и соавт. [4, 6, 8, 9, 16, 23].

Изучение трабекулярной структуры кости позволяет косвенно оценить ее микроархитектуру путем измерения вариаций уровня серого двумерных (2D) изображений DEXA. Хотя оценка трабекулярной структуры кости хорошо зарекомендовала себя у взрослых, существует только несколько публикаций, посвященных детям. Наиболее уязвимой по развитию низкой минеральной плотности кости является группа детей с детским церебральным параличом из-за нарушения подвижности [33]. Саркопения сопровождается остеопенией с более глубоким поражением — IV–V уровнем моторной активности по шкале GMFCS. Хрупкость костей при детском церебральном параличе вторична по отношению к сложному взаимодействию функциональных, гормональных факторов и факторов питания, которые влияют на ремоделирование кости [33]. При оценке минеральной плотности костей у детей и подростков с детским церебральным параличом без предшествующих переломов или заболеваний костей, несмотря на ограниченную подвижность, выявлена нормальная однородная микроархитектура позвоночника. Отмечены изменения трабекулярной структуры кости с возрастом, обусловленные наличием половых различий и связанные с началом полового созревания, что сильнее выражено у девушек [14].

При ретроспективном анализе трабекулярной структуры костей у детей и подростков с церебральным параличом было оценено влияние различных параметров и на реальную минеральную плотность костей, и на взаимосвязь между трабекулярной структурой и минеральной плотностью костей. Анализ результатов 472 рентгеновских абсорбциометрий поясничного отдела позвоночника (LS-DEXA) у детей и подростков с детским церебральным параличом показал, что трабекулярная структура костей у них не отличалась от эталонной. Был сделан вывод, что дети с детским церебральным параличом имеют такое же однородное распределение трабекулярной микроархитектуры, как и группа здоровых детей. Однако выявлена более низкая минеральная плотность кости по сравнению с таковой у условно

здоровых, даже в отсутствие данных о переломах. Таким образом, на минеральную плотность костей влияют различные факторы, такие как интенсивность роста, масса тела, степень подвижности [14, 33, 34].

Общепринятая антропометрия в сочетании с оценкой толщины четырехглавой мышцы бедра, окружности плеча в средней трети нерабочей руки, окружности мышц плеча, кожно-жировой складки над трицепсом, площади мышц предплечья также позволяют оценить количество соматического белка в организме [23]. Однако этот подход имеет ограничения в диагностике у детей. Для количественной оценки скелетных мышц можно использовать биоимпедансометрию — неинвазивный анализ состава тела человека с оценкой жировой, безжировой, активной клеточной массы тела, скелетно-мышечной массы и водного баланса организма, основанный на измерении электрической проводимости различных тканей организма. Метод используется наравне с ранее описанными [16].

Ультразвуковое исследование площади поперечного сечения прямой мышцы бедра может быть выполнено у постели больного [16]. Однако и этот малоинвазивный метод не имеет нормативов, поэтому можно только сравнить данные исследований в динамике.

Динамическое развитие детей, накопление костно-мышечной массы в процессе роста и развития вносят коррективы в диагностику саркопении у детей. Разные возможности двигательной активности в процессе роста, разные навыки, формируемые под влиянием физической нагрузки и упражнений, делают невозможным применение «взрослых» критериев диагностики. В настоящее время нет стандартизированных диагностических методов определения состава тела, используемых для измерения массы скелетных мышц и тестов мышечной функции у детей. При этом у детей с детским церебральным параличом диагностика усложняется в зависимости от глубины поражения нервной системы и уровня его мобильности по шкале GMFCS.

### Патофизиология

На ультраструктурном уровне скелетные мышцы состоят как из сократительной (актин и миозин), так и из неконтрактильной ткани (в основном коллагена). Сократительная ткань, или мышечные волокна, отвечают за генерацию моментов, которые приводят к движению суставов и функциональной деятельности, такой как походка. Эти волокна состоят из пучков миофибрилл — субклеточных органелл из последовательно расположенных саркомеров, каждый из которых содержит актиновые (тонкие) и миозиновые (толстые) миофиламенты, которые скользят друг по другу во время сокращения мышц. Сократительные элементы обладают высокой степенью метаболизма и способствуют метаболическому балансу в организме. Неконтрактильная ткань, в основном

коллагеновая, есть как внутри мышечной структуры, так и в апоневрозах и сухожилиях; именно высокий уровень коллагена — фактор риска развития статических мышечных контрактур у пациентов с церебральным параличом [12, 27]. Исследования, касающиеся структуры и физиологии скелетных мышц детей и молодых людей с детским церебральным параличом, выявили несколько аномалий. В исследованиях мышц *in vivo* выявлены структурные различия между мышечной тканью пациента с детским церебральным параличом и типично развитой мышцей здорового человека, выражающейся в уменьшенном размере мышц и аномальных пропорциях сократительной и несокращающейся ткани [10].

Мышцы нижних конечностей при детском церебральном параличе имеют большую соединительнотканную фракцию и больше межмышечного и внутримышечного жира по данным магнитно-резонансной и компьютерной томографии, а также измененные параметры интенсивности эхо-сигнала при ультразвуковом исследовании, свидетельствующие об увеличении несокращающейся ткани по сравнению с таковой у здоровых сверстников. Поэтому доля мышечного объема, в которую входит сократительная ткань, может быть меньше у пациента с детским церебральным параличом [12]. У детей с церебральным параличом аномалии в скелетных мышцах включают уменьшение толщины и объема мышц, снижение моментогенерирующей мощности и слабость. Есть доказательства уменьшения длины мышц живота, объема мышц и площади поперечного сечения в паретических мышцах по сравнению с непаретическими мышцами. Основные результаты включали изменения в длине саркомера, типе волокон, жесткости пучка, концентрации внеклеточного матрикса и количестве стволовых клеток. Причины мышечной слабости у детей с детским церебральным параличом можно сгруппировать в 3 основные категории: потеря мышечной массы, снижение сократительного материала с большим количеством соединительной ткани и жира, перенапряженные саркомеры [12, 29].

Размер мышц (площадь или объем поперечного сечения) — важное морфологическое свойство, они служат показателем способности производить мышечную силу, а также количества метаболически активной мышечной ткани, доступной для хранения глюкозы. У пациентов с детским церебральным параличом мышечная масса в поврежденной конечности меньше, чем в неповрежденной, и обе меньше, чем у здорового ребенка. Отмечено, что размер икроножных мышц у детей с детским церебральным параличом в возрасте 15 мес меньше на 22% с прогрессированием до 45% в дошкольном возрасте по сравнению с таковым у здоровых сверстников. У пациентов с односторонним поражением мышцы «незатронутой конечности» больше похожи на мышцы поврежденной конечности: имеют меньший объем и измененное

качество по сравнению с мышцами у здоровых сверстников. Между больными с детским церебральным параличом и их здоровыми сверстниками также отмечены различия по объему девяти крупных мышц нижних конечностей у подростков и области поперечного сечения поясничной мышцы у взрослых. При этом объективное исследование последней с использованием компьютерной томографии показало большую инфильтрацию мышечного жира и более низкое качество мышц у пациентов с детским церебральным параличом [30]. Исследования *ex vivo* мышц у амбулаторных и маломобильных детей с детским церебральным параличом, по сравнению со здоровыми детьми, выявили снижение площади поперечного сечения миофибрилл, меньшее распределение волокон саркомера, более короткие и жесткие мышечные клетки [30].

У детей с церебральным параличом мышечная слабость — преобладающий отрицательный фактор синдрома верхних двигательных нейронов и детерминанта грубой двигательной дисфункции [3, 12, 30].

Уменьшение мышечного объема и одновременное увеличение объема соединительной ткани и жировой инфильтрации у лиц с детским церебральным параличом значительно снижает сократительную способность мышцы, а также уменьшает количество ее метаболитов по сравнению с таковыми у здоровых лиц [35]. Кроме того, измененное мышечное волокно и структура саркомера еще больше снижают силу и двигательные способности. До сих пор не определены количественная структура мышц и состав верхней конечности у пациентов с детским церебральным параличом, не изучены мышечные изменения на протяжении взрослой жизни этих больных [30]. Более того, конкретные причины снижения продольного роста мышц, развития контрактур и периферических факторов, ответственных за мышечную слабость, также остаются малоизученными. Вполне вероятно, что это может быть связано с поражением головного мозга, вызывающим детский церебральный паралич, либо с эффектом уменьшения общего количества мышечных волокон в поврежденной мышце. Кроме того, в спастических мышцах при детском церебральном параличе были выявлены генетические изменения, которые приводят к гипертрофии мышц и снижению анаболических факторов роста. Эффективность поглощения и синтеза белка (среди других строительных процессов) при детском церебральном параличе остается неизвестной [29, 30, 35, 36]. В связи с тем что дети с церебральным параличом часто достигают взрослой жизни с существенными нарушениями объема и функциональной способности важных мышц, они подвергаются большему риску развития возрастной саркопении, чем здоровые, и у них наблюдается сопутствующая потеря функциональной способности мышц в более раннем возрасте [12, 27].

Потеря мышечной массы и функции очевидна в более взрослом возрасте в общей популяции, малый размер мышц и ранняя атрофия уже имеются в молодом возрасте у людей с детским церебральным параличом. Индивидуальные различия в мышечной массе определяют степень, в которой это влияет на физическую работоспособность, подвижность и функциональные способности [10, 12, 37].

Что же способствует прогрессивному развитию саркопении у детей в случае малой мобильности? Мышечная масса определяется балансом между непрерывным синтезом и деградацией белков скелетных мышц. Чистый белковый баланс определяется как разница между синтезом белка скелетных мышц и распадом. Положительный белковый баланс, или анаболизм, когда синтез преобладает над распадом, может привести к синтезу белков скелетных мышц; и наоборот, отрицательный белковый баланс приведет к потере белка скелетных мышц, или катаболизму. Во время старения метаболизм белка снижается и реакция на анаболические стимулы во время еды притупляются. Предполагается, что эта так называемая анаболическая резистентность служит основным фактором, способствующим потере мышечной массы у взрослых и пожилых людей, этому также способствуют бездействие или обездвиженность, хроническое воспаление и окислительный стресс [18, 26, 38].

Таким образом, анаболическая резистентность не всегда связана с возрастом. У молодых людей, которые развиваются обычно, снижение физической активности путем гипс-индуцированной иммобилизации ног притупляет базальные и аминокислотные стимулированные показатели синтеза мышечной массы. Очевидно, что отсутствие движения в мышце вызывает анаболическое сопротивление в скелетных мышцах независимо от возраста. Есть данные, что даже длительное пребывание в положении сидя приводит к снижению относительной нагрузки скелетных мышц и потере мышечной массы в ногах. Кроме того, окислительный стресс и хроническое воспаление играют важную роль в процессе атрофии мышц. Таким образом, состояние окислительного стресса, по-видимому, запускает патогенез мышечной атрофии при хронических заболеваниях, когда высвобождение воспалительных цитокинов приводит к снижению чувствительности мышц к анаболическому действию лейцина [18, 26, 38]. При этом надо отметить, что не у всех пациентов с сочетанной патологией и малоподвижным образом жизни развивается саркопения.

По данным GWAS, для полиморфных вариантов 369 генов установлены ассоциации с фенотипом «мышечная масса». Согласно информации, представленной в базе DisGeNet об ассоциированных с саркопенией генах и в Gene Ontology — о генах, участвующих в регуляции процессов атрофии (GO:0014737, GO:0014732, GO:0014736) и регенерации

(GO:0014839) мышц, 69 генов могут рассматриваться в качестве генов — кандидатов саркопении. Гены, ассоциированные с мышечной массой, и гены — кандидаты саркопении обладают плеiotропными свойствами, вовлечены в регуляцию широкого спектра биологических процессов (включая метаболизм гормонов, углеводов, липидов, протеина), ответ на стимулы (половые гормоны, нутриенты) [39].

Адекватное потребление белка с пищей может быть критическим ключевым фактором для поддержания массы скелетных мышц. Данное обстоятельство доказано в моделях на экспериментальных животных и у пациентов с нутритивной недостаточностью [19, 23, 26, 40]. Так, достаточное потребление витамина D имеет важное значение для сохранения мышечной силы и функции. Риск развития вторичных осложнений значительно выше при сочетании дефицита витамина D, малоподвижного образа жизни и ожирения [18]. Получены данные о положительных корреляциях уровня витамина D и показателей силы нижних конечностей, включая мощность, скорость и высоту прыжка. Мышечная масса положительно коррелировала с уровнем  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  у женщин. Уровни сывороточного  $25\text{OHD}_3$  и неактивного  $24,25$ -дигидроксивитамина  $\text{D}_3$  имели обратную связь с массой жировой ткани [41]. Анализ массива результатов, полученных при полимеразной цепной реакции (ПЦР), 92 мышечных генов выявил мРНК рецептора витамина D во всех биоптатах мышц, причем эта экспрессия отрицательно коррелировала с сывороточным  $25\text{OHD}_3$  и положительно коррелировала с массой жировой ткани. Эти данные показывают, что, хотя  $25\text{OHD}_3$  оказывает мощное действие на экспрессию мышечных генов, циркулирующие концентрации этого метаболита более тесно связаны с массой жира в организме, и это позволяет предположить, что  $25\text{OHD}_3$  может влиять на функцию мышц посредством косвенного воздействия на жировую ткань [41].

Взаимосвязь между мышцами и костью широко изучена в последние годы на моделях экспериментальных животных. Инъекции ботулотоксина (BoNT-A) стали стандартной моделью в исследованиях на мышцах для изучения остеопении. Выявлено, что паралич, вызванный BoNT-A, ускоряет катаболическое воздействие на соседнюю кость с длительным и неполным восстановлением плотности кости после возвращения мышечной функции. Во-первых, потере костной массы предшествует наступление индуцированного BoNT-A паралича мышц, во-вторых, возвращению костной массы предшествует восстановление мышечной функции. Таким образом, на животных моделях любой фактор, который ставит под угрозу мышечную функцию, будет оказывать вредное воздействие на соседнюю кость [20, 31].

Таким образом, у пациентов, в силу различных причин ведущих малоподвижный образ жизни,

развивается саркопения, которая может сопровождаться остеосаркопенией [13, 42]. При этом обнадеживающие результаты получены в случае использования фактора роста фибробластов 19-го типа (FGF19), который оказывает гипертрофическое воздействие на скелетные мышцы и улучшает мышечную массу и силу в экспериментальных моделях с атрофией мышц [43].

Рост и развитие ребенка невозможны без правильного питания. Тем более когда снижена анаболическая реакция на пищевые аминокислоты и белки, в аналогичной степени наблюдаемая у пожилых людей с саркопенией [30]. Однако рекомендации по питанию при саркопении в основном касаются учета адекватного потребления белка и адекватного статуса витамина D. Ввиду роли недостаточного питания в патофизиологии саркопении также важно адекватное поступление энергии (калорий) [30]. Мышцы служат крупнейшим резервуаром белка в организме, при этом мышечные белки заменяются со скоростью 1–2% в день. Исследование рациона в большой когорте показало, что потребление белка уменьшается с возрастом. У лиц с саркопенией наблюдается более низкое, чем у лиц без саркопении, потребление диетического белка [30].

Среди большого количества теорий, объясняющих развитие саркопении, наиболее часто обсуждается вопрос влияния микробиоты кишечника. Кишечная микрофлора участвует в метаболизме и всасывании аминокислот, расщеплении и ферментации углеводов в толстой кишке, синтезе витаминов и короткоцепочечных жирных кислот. Соотношение микрофлоры в кишечнике может изменяться при наличии воспалительных и хронических заболеваний. Особый интерес представляет анализ соотношения видов бактерий в кишечнике у пациентов с саркопенией: наблюдается тенденция в виде роста патогенной микрофлоры за счет *Ruminococcus* (12,7%), *Atopobium* (4,3%), *Enterobacteriaceae* (0,3%) и уменьшения содержания здоровой микрофлоры за счет *Faecalibacterium* (0,7%), *Lactobacillus* (0,01%), *Bacteroides/Prevotella* (9,4%), *Eubacterium/Clostridium* (13,2%) [44]. Микробиота пациентов с саркопенией характеризуется уменьшением разнообразия за счет сокращения видов *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Faecalibacterium* и *Actinobacteria* и усиления колонизации оппортунистическими видами *Proteobacteria*, *Proteobacteria*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*. К сожалению, пока не сформировано единое мнение по поводу взаимосвязи кишечной микрофлоры и прогрессирования саркопении. Возможно, это обусловлено тем, что в исследования включались пациенты с разной степенью тяжести саркопении. Тем не менее очевидно, что уменьшение количества бактерий *Faecalibacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium* связано с прогрессированием заболевания [44]. Изменение микрофлоры кишечника

и увеличение количества патогенных бактерий приводят к повышению уровня эндотоксина. Таким образом, патогенная микробиота кишечника вызывает хроническое воспаление, повреждающее мышечную ткань, и в результате способствует развитию саркопении. Установлено, что микробиота кишечника влияет на прогрессирование саркопении за счет развития системного воспаления. К сожалению, тактика ведения таких пациентов остается неясной. Для изучения влияния кишечной микрофлоры на саркопению требуются дальнейшие исследования [44]. При этом запатентован способ увеличения мышечной массы, включающий введение млекопитающему композиции, содержащей бактерию из рода *Bifidobacterium* или смесь таких бактерий и один или несколько пребиотиков и/или волокон, где за счет введения композиции мышечная масса у млекопитающего увеличивается [45].

Одно из направлений в профилактике развития саркопении — диетологическая коррекция с использованием специальных кисломолочных продуктов. В молочном ферментированном продукте содержатся легкоусвояемый белок, ферментированная лактоза и пробиотические бактерии [46]. Этим и объясняется эффективность использования специальных функциональных кисломолочных продуктов в рационах как здоровых детей, так и лиц с различными патологиями, включая саркопению [47–53]. В эксперименте, помимо улучшения общего состояния ребенка, обнаружен повышенный уровень кишечного IgA и лизоцима после введения в рацион продукта, содержащего *Bifidobacterium Lactis*, а также инулина и олигофруктозы в качестве пребиотиков [48, 50]. Сопоставимые результаты получены и при введении в рацион кисломолочного продукта содержащего инулин, *Streptococcus thermophilus* и *Lactobacillus acidophilus*. При этом применение диеты, обедненной ферментированными продуктами, вызывало значительное снижение содержания лактобактерий и короткоцепочечных жирных кислот в кале [54, 55]. Еще одна группа продуктов, которая может представлять интерес, — питьевые детские каши, обогащенные пробиотиком инулином, который оказывает положительное влияние на состав микрофлоры.

## Заключение

Таким образом, представлены доказательства раннего и ускоренного старения опорно-двигательного аппарата у детей с гиподинамией, которое может быть сопоставимо с саркопенией у пожилых людей. Пищевые вмешательства (в сочетании с физической реабилитацией) дают многообещающие эффекты при увеличении мышечной массы и функции. Вопрос стандартов диагностики саркопении в детском возрасте еще открыт. Однако появляются данные о создании гендерно-ориентированных эталонных

диаграмм для общей и нормализованной по росту площади мышц поясничного отдела позвоночника у здоровых детей в зависимости от возраста по данным компьютерной томографии у здорового детского населения. Эти результаты могут быть использованы

в будущих исследованиях для установления последствий саркопении у педиатрических пациентов. Профилактика саркопении у детей с применением диетических функциональных молочных и кисломолочных продуктов в настоящее время наиболее осуществима.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Ooi P.H., Thompson-Hodgetts S., Pritchard-Wiart L., Gilmour S.M., Mager D.R. Pediatric Sarcopenia: A Paradigm in the Overall Definition of Malnutrition in Children? JPEN J Parenter Enteral Nutr 2020; 44(3): 407–418. DOI: 10.1002/jpen.1681
- Перфилова О.В., Храмова Е.Б., Шайтарова А.В. Методы оценки нутритивного статуса у детей с церебральным параличом. Вестник СурГУ. Медицина. 2018; 2: 8–11. [Perfilova O.V., Khratova E.B., Shaitarova A.V. Methods for assessing nutritional status in children with cerebral palsy. Vestnik SurGU. Meditsina. 2018; 2:8–11. (in Russ.)]
- Рахмаева Р.Ф., Камалова А.А., Аюпова В.А. Оценка антропометрических показателей и компонентного состава тела у детей с детским церебральным параличом. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64(5): 204–208. [Rakhmaeva R.F., Kamalova A.A., Ayupova V.A. Assessment of anthropometric indicators and body composition in children with cerebral palsy. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2019; 64(5): 204–208. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–201964–5–204–208
- Chula de Castro J.A., Lima T.R., Silva D.A.S. Bodycomposition estimation in children and adolescents by bioelectrical impedance analysis: A systematic review. J Bodyw Mov Ther 2018; 22(1): 134–146. DOI: 10.1016/j.jbmt.2017.04.010
- Metzger G.A., Sebastião Y.V., Carsel A.C., Nishimura L., Fisher J.G., Deans K.J., Minnici P.C. Establishing Reference Values for Lean Muscle Mass in the Pediatric Patient. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2021; 72(2): 316–323. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002958
- Van Eyck A., Eerens S., Trouet D., Lauwers E., Wouters K., De Winter B.Y. et al. Bodycomposition monitoring in children and adolescents: reproducibility and reference values. Eur J Pediatr 2021; 180(6): 1721–1732. DOI: 10.1007/s00431–021–03936–0
- Хорошилов И.Е. Саркопения у больных: возможности диагностики и перспективы лечения. Лечащий врач. 2017; 8:36–40. [Khoroshilov I.Ye. Sarcopenia in patients: diagnostic possibilities and treatment prospects. Lechashii vrach 2017; 8: 36–40 (in Russ.)]
- Григорьева И.И., Раскина Т.А., Летаева М.В., Малышенко О.С., Аверкиева Ю.В., Масенко В.Л., Кокков А.Н. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики. Фундаментальная и клиническая медицина 2019; 4(4): 105–116. [Grigorieva I.I., Raskina T.A., Letaeva M.V., Malyschenko O.S., Averkieva Yu.V., Masenko V.L., Kokov A.N. Sarcopenia: pathogenesis and diagnosis. Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina. 2019; 4(4): 105–116. (in Russ.)] DOI: 10.23946/2500–0764–2019–4–4–105–116
- Закревский А.И., Федорова А.А., Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е. Саркопения: как ее диагностировать? Клиническое питание и метаболизм 2021; 2(1): 13–22. [Zakrevsky A.I., Fedorova A.A., Pasechnik I.N., Kutepov D.E. Sarcopenia and its diagnosis. Klinicheskoe pitaniye i metabolism 2021; 2(1): 13–22. (in Russ.)] DOI: 10.17816/clinutr71107
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm T. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age and Ageing 2019; 48(1): 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
- Noble J.J., Fry N.R., Lewis A.P., Keevil S.F., Gough M., Shortland A.P. Lower limb muscle volumes in bilateral spastic cerebral palsy. Brain Dev 2014; 36(4): 294–300. DOI: 10.1016/j.braindev.2013.05.008
- Клочкова О.А., Куренков А.Л. Мышечная слабость и утрата двигательных навыков у пациентов с детским церебральным параличом. Вопросы современной педиатрии 2020; 19(2): 107–115. [Klochkova O.A., Kurenkov A.L. Muscular Weakness and Loss of Motor Skills in Patients with Cerebral Palsy. Voprosy sovremennoy peditrii 2020; 19(2): 107–115. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v19i2.2103
- Jeon I., Bang M.S., Lim J.Y., Shin H.I., Leigh J.H., Kim K. et al. Sarcopenia among Adults with Cerebral Palsy in South Korea. PM R. 2019; 11(12): 1296–1301. DOI: 10.1002/pmrj.12134
- Rehberg M., Azim M., Martakis K., Winzenrieth R., Hoyer-Kuhn H., Schoenau E. et al. Bone Microarchitecture Assessed by Trabecular Bone Score Is Independent of Mobility Level or Height in Pediatric Patients with Cerebral Palsy. J Bone Miner Res 2020; 35(9): 1685–1694. DOI: 10.1002/jbmr.4047
- Сабиров И.С., Кожоева М.З., Ибадуллаев Б.М., Мадаминов Ж.Б., Абдыманап Кызы А. Саркопения и новая коронавирусная инфекция (COVID-19). The Scientific Heritage 2021; 63–2(63): 39–46. [Sabirov I.S., Kozhoeva M.Z., Ibadullaev B.M., Madaminov Zh.B., Abdymanap Kyzy A. Sarcopenia and new coronavirus infection (COVID-19). The Scientific Heritage 2021; 63–2(63): 39–46. (in Russ.)] DOI: 10.24412/9215–0365–2021–63–2–39–46
- Gilligan L.A., Towbin A.J., Dillman J.R., Somasundaram E., Trout A.T. Quantification of skeletal muscle mass: sarcopenia as a marker of overall health in children and adults. Pediatr Radiol 2020; 50(4): 455–464. DOI: 10.1007/s00247–019–04562–7
- Voisin S., Jacques M., Landen S., Harvey N.R., Haupt L.M., Griffiths L.R. et al. Meta-analysis of genome-wide DNA methylation and integrative omics of age in human skeletal muscle. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2021; 12(4): 1064–1078. DOI: 10.1002/jcsm.12741
- Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Володичева В.Л., Мирная С.С., Мельниченко Г.А. Саркопения глазами эндокринолога. Ожирение и метаболизм 2018; 15(3): 21–27. [Mokrysheva N.G., Krupinova Yu.A., Volodicheva V.L., Mirnaya S.S., Mel'nicenko G.A. Sarcopenia through the eyes of an endocrinologist. Ozhirenie i metabolism 2018; 15(3): 21–27. (in Russ.)] DOI: 10.14341/OMET9792
- Davis J.A., Mohebbi M., Collier F., Loughman A., Staudacher H., Shivappa N. et al. The role of diet quality and dietary patterns in predicting muscle mass and function in men over a 15-year period. Osteoporos Int 2021; 32(11): 2193–2203. DOI: 10.1007/s00198–021–06012–3
- Tang M.J., Graham H.K., Davidson K.E. Botulinum Toxin A and Osteosarcopenia in Experimental Animals: A Scoping Review. Toxins (Basel) 2021; 13(3): 213. DOI: 10.3390/toxins13030213
- Park J.H., Kang M., Jun D.W., Kim M., Kwak J.H., Kang B.K. Determining Whether Low Protein Intake (<1,0 g/kg) Is a Risk Factor for Malnutrition in Patients with Cirrhosis. J Clin Med 2021; 10(10): 2164. DOI: 10.3390/jcm10102164

22. Soto R., Díaz L.A., Rivas V., Fuentes-López E., Zalaquett M., Bruera M.J. et al. Frailty and reduced gait speed are independently related to mortality of cirrhotic patients in long-term follow-up. *Ann Hepatol* 2021; 25: 100327. DOI: 10.1016/j.aohep.2021.100327
23. de Figueiredo R.S., Nogueira R.J.N., Springer A.M.M., Melro E.C., Campos N.B., Batalha R.E. et al. Sarcopenia in critically ill children: A bedside assessment using point-of-care ultrasound and anthropometry. *Clin Nutr* 2021; 40(8): 4871–4877. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.07.014
24. López J.J., Cooper J.N., Albert B., Adler B., King D., Minneci P.C. Sarcopenia in children with perforated appendicitis. *J Surg Res* 2017; 220: 1–5. DOI: 10.1016/j.jss.2017.05.059
25. Safer U., Kaplan M., Binay Safer V. Evaluation of Sarcopenia in Children. *J Surg Res* 2019; 237: 112. DOI: 10.1016/j.jss.2018.03.008
26. Orsso C.E., Tibaes J.R.B., Oliveira C.L.P., Rubin D.A., Field C.J., Heymsfield S.B. et al. Low muscle mass and strength in pediatrics patients: Why should we care? *Clinical Nutrition* 2019; 38(5): 2002–2015. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.04.012
27. Graham H.K., Rosenbaum P., Paneth N., Dan B., Lin J.P., Damiano D.L. et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 15082 DOI: 10.1038/nrdp.2015.82
28. Орей В.И., Середя В.М., Ким А.В., Шарафутдинова Л.Л., Беженар С.И., Булдакова Т.И. и др. Здоровье детей Санкт-Петербурга. *Педиатр* 2017; 8(1): 112–119. [Orel V.I., Sereda V.M., Kim A.V., Sharafudinova L.L., Bezhenar S.I., Buldakova T.I. et al. Children's health of Saint Petersburg. *Pediatr* 2017; 8(1): 112–119. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED81112–119
29. Строчкова Т.В., Камалова А.А., Завьялова А.Н., Таран Н.Н., Иванов Д.О., Александрович Ю.С. и др. Принципы нутритивной поддержки у детей с детским церебральным параличом. В сборнике: Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Материалы XXVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Под ред. С.В. Белмер и Л.И. Ильенко. 2021; 290–335. [Strozkova T.V., Kamalova A.A., Zavyalova A.N., Taran N.N., Ivanov D.O., Aleksandrovich Yu.S. et al. Principles of nutritive support in children with children's cerebral paralysis. In the collection: Actual problems of abdominal pathology in children. Materials of the XXVIII Congress of Pediatric Gastroenterologists in Russia and the CIS. Editors S.V. Belmer and L.I. Ilyenko. 2021; 290–335. (in Russ.)]
30. Verschuren O., Smorenburg A.R.P., Luiking Y., Bell K., Barber L., Peterson M.D. Determinants of muscle preservation in individuals with cerebral palsy across the lifespan: a narrative review of the literature. *J Cachexia, Sarcopenia Muscle* 2018; 9(3): 453–464. DOI: 10.1002/jcsm.12287
31. Multani I., Manji J., Tang M.J., Herzog W., Howard J.J., Graham H.K. Sarcopenia, Cerebral Palsy, and Botulinum Toxin Type A. *JBJS Rev* 2019; 7(8): e4. DOI: 10.2106/JBJS.RVW.18.00153
32. Yi Y.G., Jung S.H., Bang M.S. Emerging Issues in Cerebral Palsy Associated With Aging: A Physiatrist Perspective. *Ann Rehabil Med* 2019; 43(3): 241–249. DOI: 10.5535/arm.2019.43.3.241
33. Trinh A., Wong P., Fahey M.C., Ebeling P.R., Fuller P.J., Milat F. Trabecular bone score in adults with cerebral palsy. *Bone* 2018; 117: 1–5. DOI: 10.1016/j.bone.2018.09.001
34. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Саркопения: помогут ли только протеиновое питание и физическая активность? Роль половых стероидных гормонов в механизмах регуляции синтеза мышечного белка. *Вопросы диетологии* 2017; 7(2): 41–50. [Tuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu. Sarcopenia: will only protein nutrition and physical activity help? The role of sex steroid hormones in the mechanisms of synthesis of muscle protein regulation. *Voprosy dietologii* 2017; 7(2): 41–50. (in Russ.)] DOI: 10.20953/2224–5448–2017–2–41–50
35. Peterson M.D., Zhang P., Haapala H.J., Wang S.C., Hurvitz E.A. Greater Adipose Tissue Distribution and Diminished Spinal Musculoskeletal Density in Adults With Cerebral Palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96(10): 1828–33. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.06.007
36. Peterson M.D., Gordon P.M., Hurvitz E.A. Chronic disease risk among adults with cerebral palsy: the role of premature sarcopenia, obesity and sedentary behaviour. *Obes Rev* 2013; 14(2): 171–182. DOI: 10.1111/j.1467–789X.2012.01052.x
37. Cichero J.A.Y. Age-Related Changes to Eating and Swallowing Impact Frailty: Aspiration, Choking Risk, Modified Food Texture and Autonomy of Choice. *Geriatrics (Basel)* 2018; 3(4): 69. DOI: 10.3390/geriatrics3040069
38. Geng J., Deng L., Qiu S., Bian H., Cai B., Jin K. et al. Dietary inflammatory potential and risk of sarcopenia: data from national health and nutrition examination surveys. *Aging* 2020; 13(2): 1913–1928. DOI: 10.18632/aging.202141
39. Кучер А.Н. Молекулярно-генетические маркеры саркопении. *Молекулярная медицина* 2021; 19(1): 17–29. [Kucher A.N. Molecular genetic markers of sarcopenia. *Molekulyarnaya meditsina* 2021; 19(1): 17–29. (in Russ.)] DOI: 10.29296/24999490–2021–01–03
40. Silva K.O., Pereira S.C., Portovedo M., Milanski M., Galindo L.C., Guzmán-Quevedo O. et al. Effects of maternal low-protein diet on parameters of locomotor activity in a rat model of cerebral palsy. *Int J Dev Neurosci* 2016; 52: 38–45. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2016.05.002
41. Hassan-Smith Z.K., Jenkinson C., Smith D.J., Hernandez I., Morgan S.A., Crabtree N.J. et al. 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 exert distinct effects on human skeletal muscle function and gene expression. *PLoS One* 2017; 12(2): e0170665. DOI: 10.1371/journal.pone.0170665
42. Ostojic K., Paget S., Kyriagis M., Morrow A. Acute and Chronic Pain in Children and Adolescents With Cerebral Palsy: Prevalence, Interference, and Management. *Arch Phys Med Rehabil* 2020; 101(2): 213–219. DOI: 10.1016/j.apmr.2019.08.475
43. Pereira S.D.C., Benoit B., de Aguiar Jr F.C.A., Chanon S., Vieille-Marchiset A., Pesenti S. et al. Fibroblast growth factor 19 as a countermeasure to muscle and locomotion dysfunctions in experimental cerebral palsy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021; 12(6): 2122–2133. DOI: 10.1002/jcsm.12819
44. Николайчук А.В., Соколова А.В., Драгунов Д.О., Тихомирова М.А., Дуванов И.А. Изменение микробиоты кишечника и риск прогрессирования саркопении. *Лечебное дело* 2020; 1: 18–22. [Nikolaichuk A.V., Sokolova A.V., Dragunov D.O., Tichomirova M.A., Duvanov I.A. Changes in Intestinal Microbiota and the Risk of Sarcopenia Progression. *Lechebnoe delo* 2020; 1: 18–22. (in Russ.)] DOI: 10.24411/2071–5315–2020–12188
45. Хавкин А.И., Васина М.Н., Завьялова А.Н., Новикова В.П. Переваривание белков, казоморфины и кисломолочные продукты. *Вопросы практической педиатрии* 2021; 16(5): 125–133. [Khavkin A.I., Vasina M.N., Zavyalova A.N., Novikova V.P. Protein digestion, casomorphins, and fermented dairy products. *Voprosy prakticheskoi pediatrii (Clinical Practice in Pediatrics)* 2021; 16(5): 125–132. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817–7646–2021–5–125–132
46. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Кисломолочные продукты в питании детей: пищевая и биологическая ценность. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(5): 80–86. [Komarova O.N., Khavkin A.I. Fermented milk products in children's nutrition: nutritional and biological value. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2017; 62(5): 80–86. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–80–86

47. Хавкин А.И., Федотова О.Б., Вольнец Г.В., Кошкарлова Ю.А., Пенкина Н.А., Комарова О.Н. Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. Вопросы детской диетологии 2019; 17(1): 29–37. [Khavkin A.I., Fedotova O.B., Volynets G.V., Koshkarova Yu.A., Penkina N.A., Komarova O.N. The results of a prospective comparative openlabel randomised study of the effectiveness of a probiotic- and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. Voprosy detskoi dietologii 2019; 17(1): 29–37 (in Russ.)] DOI: 10,20953/1727–5784–2019–1–29–37
48. Богданова Н.М., Хавкин А.И., Колобова О.Л. Перспективы использования ферментированных молочных продуктов у детей с первичной гиполактазией взрослого типа. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(3): 160–168. [Bogdanova N.M., Khavkin A.I., Kolobova O.L. Prospects of fermented milk products in children with primary hypolactasia of the adult type. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2020; 65(3): 160–168 (in Russ.)] DOI: 10,21508/1027–4065–2020–65–3–160–168
49. Хавкин А.И., Вольнец Г.В., Федотова О.Б., Соколова О.В., Комарова О.Н. Применение кисломолочных продуктов в питании детей: опыт и перспективы. Трудный пациент 2019; 17(1–2): 28–36. [Khavkin A.I., Volynets G.V., Fedotova O.B., Sokolova O.V., Komarova O.N. The use of dairy products in children's nutrition: experience and prospects. Trudnyi patsient 2019; 17(1–2): 28–36. (in Russ.)] DOI: 10,24411/2074–1995–2019–10005
50. Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Кисломолочные продукты и здоровье ребенка. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(6): 155–165. [Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Fermented Milk Products and Child Health. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2020; 65(6): 155–165. (in Russ.)] DOI: 10,21508/1027–4065–2020–65–6–155–165
51. Хавкин А.И. Lactobacillus rhamnosus GG и кишечная микробиота. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(2): 42–51. [Khavkin A.I. Lactobacillus rhamnosus GG and intestinal microbiota. Voprosy detskoi dietologii 2018; 16(2): 42–51. (in Russ.)] DOI: 10,20953/1727–5784–2018–2–42–51
52. Комарова О.Н., Хавкин А.И. Влияние пребиотиков на пищеварительный тракт. Вопросы практической педиатрии 2018; 13(5): 33–39. [Komarova O.N., Khavkin A.I. Effect of prebiotics on the gastrointestinal tract. Voprosy prakticheskoi pediatrii 2018; 13(5): 33–39. (in Russ.)] DOI: 10,20953/1817–7646–2018–5–33–39
53. Хавкин А.И., Блат С.Ф. Микробиоценоз кишечника и иммунитет. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2011; 56(1): 159–174. [Khavkin A.I., Blat S.F. Intestinal microbiocenosis and immunity. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii 2011; 56(1): 159–174. (in Russ.)]
54. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Новикова В.П. Биологическая роль зонulina и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 66(1): 31–38. [Khavkin A.I., Bogdanova N.M., Novikova V.P. Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2021; 66(1): 31–38 (in Russ.)] DOI: 10,21508/1027–4065–2021–66–1–31–38
55. Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Кисломолочные пробиотические продукты — пища или лекарство? Вопросы детской диетологии 2021; 19(3): 58–68. [Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Probiotic fermented dairy products — food or medication? Voprosy detskoi dietologii (Pediatric Nutrition) 2021; 19(3): 58–68. (in Russ.)] DOI: 10,20953/1727–5784–2021–3–58–68

Поступила: 16.03.21

Received on: 2021.03.16

Работа выполнена в рамках НИР (номер госучета НИОКТР АААА-А18–118113090077–0 от 30.11.18) «Скрининг нутритивного статуса у детей с соматической, хирургической и неврологической патологией, возможности коррекции».

The work was carried out as part of the research work (number of state registration of NIOKTR АААА-А18–118113090077–0 dated 11/30/18) «Screening of the nutritional status in children with somatic, surgical and neurological pathology, the possibility of correction».

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Conflict of interest:

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported. The authors are responsible for providing the final version of the manuscript for publication. The final version of the manuscript was approved by all authors.

## Сравнительная характеристика пациентов с синдромом Альпорта с разными типами наследования

К.В. Шебалкина<sup>1,2</sup>, Э.К. Петросян<sup>1,2</sup>, П.В. Шумилов<sup>2</sup><sup>1</sup>ОСП «Российская детская клиническая больница» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Comparative characteristics of patients with different types of Alport syndrome inheritance

K.V. Shebalkina<sup>1,2</sup>, E.K. Petrosyan<sup>1,2</sup>, P.V. Shumilov<sup>2</sup><sup>1</sup>Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Цель исследования.** Сравнительная характеристика клинических проявлений и исходов у пациентов с синдромом Альпорта с разными типами наследования.

**Характеристика пациентов и методы исследования.** Проведено ретроспективное контролируемое сравнительное нерандомизированное одноцентровое продольное исследование 60 пациентов, наблюдавшихся в нефрологическом отделении РДКБ с 2004 по 2020 г.: 22 (37%) девочки и 38 (63%) мальчиков, возраст которых варьировал от 2 до 18 лет. Медиана возраста (Me) 8,7 [5,4; 13,7] года. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа получала терапию циклоспорином А и нефропротекторами, 2-я группа — нефропротекторы.

**Результаты.** У 75% наших пациентов выявили X-сцепленный, у 20% — аутосомно-рецессивный и у 5% — аутосомно-доминантный типы наследования. 45% дебютировали с сочетанной гематурии с протеинурией, 43% пациентов с изолированной гематурии и 12% с изолированной протеинурии. Поражение органов слуха отмечалось у 45% пациентов, поражение глаз — у 5%. Нефротический синдром развился у 22% пациентов, артериальная гипертензия у 15%. У пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта отмечалось статистически значимое ( $p=0,002$ ) снижение протеинурии в первые 6 мес. лечения в 1-й группе по сравнению со 2-й группой. В дальнейшем уровень протеинурии у пациентов менялся незначительно и был практически сопоставимым в обеих группах и с разными типами наследования. Согласно данным по выживаемости у пациентов с аутосомно-рецессивным типом наследования заболевание протекает более тяжело, чем с другими типами наследования ( $p=0,065$ ).

**Заключение.** Своевременная диагностика и правильная тактика ведения пациентов с синдромом Альпорта могут улучшить его прогноз. Однако в настоящее время для определения прогноза заболевания необходимы не только тщательный сбор анамнеза, морфологическое исследование, но и генетическое обследование с точным определением типа наследования.

**Ключевые слова:** дети, синдром Альпорта, наследственный нефрит, коллаген IV типа.

**Для цитирования:** Шебалкина К.В., Петросян Э.К., Шумилов П.В. Сравнительная характеристика пациентов с синдромом Альпорта с разными типами наследования. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 43–50. DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–43–50

**Purpose.** A comparative characterization of clinical forms and outcomes in patients with Alport syndrome with different types of inheritance.

**Characteristics of patients and research methods.** We have conducted a retrospective controlled comparative non-randomized single-center longitudinal study that included 60 patients who were admitted to nephrology department of the Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University from 2004 to 2020: there were 22 (37%) girls and 38 (63%) boys from 2 to 18 years of age. The median age (Me) was 8,7 [5,4; 13,7] years old. The patients were divided into 2 groups: Group 1 received with cyclosporine A and nephroprotectors, Group 2 received nephroprotectors only.

**Results.** We identified 75% X-linked, 20% autosomal recessive, and 5% autosomal dominant types of inheritance among our patients. 45% manifested with combined hematuria with proteinuria, 43% of patients — with isolated hematuria, and 12% — with isolated proteinuria. Hearing damage was detected in 45% of patients, eye damage — in 5%. Nephrotic syndrome developed in 22% of patients, arterial hypertension — in 15%. In patients with X-linked Alport syndrome, there was a statistically significant ( $p=0,002$ ) reduction of proteinuria during the first 6 months of treatment in Group 1 compared to Group 2. The difference in proteinuria decrease during therapy is not statistically significant among different types of inheritance. According to survival data, patients with autosomal recessive inheritance of disease proceed more severely in comparison with other types of inheritance, and this difference tends to be statically significant ( $p=0,065$ ).

**Conclusion.** Timely diagnosis and proper management of patients with Alport syndrome can improve the disease outcome. To determine the prognosis, it is important not only to collect detailed patient's history and conduct morphological examination, but also to provide genetic testing to determine the type of inheritance.

**Key words:** Children, Alport syndrome, hereditary nephritis, type IV collagen.

**For citation:** Shebalkina K.V., Petrosyan E.K., Shumilov P.V. Comparative characteristics of patients with different types of Alport syndrome inheritance. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(2): 43–50 (in Russ). DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–43–50

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Шебалкина Кира Валерьевна — асп. кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; врач-педиатр дежурной группы Российской детской клинической больницы, ORCID: 0000–0002–8664–8056  
e-mail: shakira1000@yandex.ru

Петросян Эдита Константиновна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина Российского национального исследо-

вательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. нефрологическим отделением Российской детской клинической больницы, ORCID: 0000–0002–5160–4512

Шумилов Петр Валентинович — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–9567–6761  
119571, Москва, Ленинский пр-т, д. 117

Синдром Альпорта — неиммунная генетически детерминированная гломерулопатия, обусловленная мутацией генов, кодирующих коллаген IV типа базальных мембран и проявляющаяся гематурией и/или протеинурией, прогрессирующим снижением функций почек, нередко сочетающаяся с патологией слуха и зрения [1]. В мире данное заболевание встречается реже, чем у 1 из 5000 человек. Согласно данным Ю.Е. Вельтищева и М.С. Игнатовой частота синдрома Альпорта у детей в Российской Федерации составляет 17:100 тыс. населения [2].

Причина заболевания лежит в мутации одного из генов: *Col4A5*, *Col4A4*, *Col4A3* [1]. Следует отметить, что для синдрома Альпорта характерно три типа наследования: X-сцепленный синдром Альпорта, аутосомно-рецессивный синдром Альпорта и аутосомно-доминантный синдром Альпорта. X-сцепленный синдром Альпорта обусловлен патогенными вариантами в гене *COL4A5* и встречается в 80% случаев, в то время как причинами аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного типов служат патогенные варианты в генах *COL4A3*/*COL4A4*, которые встречаются в 5 и 15% случаев соответственно. [3].

Синдром Альпорта встречается чаще, чем описывается, в связи с различной пенетрантностью и экспрессивностью гена, патогенные варианты в котором приводят к развитию заболевания. В настоящее время известно более 160 патогенных вариантов гена *Col4A5* [4]. Данный ген расположен на хромосоме Xq22 и кодирует цепочку  $\alpha 5$  коллагена IV типа [5]. Патогенные варианты в генах *Col4A3* или *Col4A4*, расположенных на хромосоме 2q35–37, кодируют цепи  $\alpha 3$  и  $\alpha 4$  коллагена IV соответственно [6].

Первый симптом, обращающий внимание при синдроме Альпорта, — гематурия. При неблагоприятном течении заболевания развивается протеинурия. Нефротический синдром развивается примерно у 40% всех пациентов [7]. Согласно европейским статистическим данным терминальная стадия почечной недостаточности у данных пациентов в среднем наступает в 22 года [8]. Синдром Альпорта служит причиной 0,5% случаев терминальной стадии хронической почечной недостаточности у взрослых и 12,9% случаев у детей [3]. Терапия синдрома Альпорта разработана не до конца. Наиболее часто применяют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина [9].

**Цель исследования:** сравнительная характеристика клинических проявлений и исходов у пациентов с синдромом Альпорта с разными типами наследования.

#### Характеристика пациентов и методы исследования

Исследование выполнено на базе Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в нефрологическом отделении. Проведено ретроспективное

контролируемое сравнительное нерандомизированное одноцентровое продольное исследование у 60 пациентов, наблюдавшихся в нефрологическом отделении РДКБ с 2004 по 2020 г. Из 60 человек, принявших участие в нашем исследовании, было 22 (37%) девочки и 38 (63%) мальчиков, возраст которых варьировал от 2 до 18 лет, медиана возраста (*Me*) 8,7 [5,4; 13,7] года. Обследование включало изучение анамнеза, физикальное обследование, общепринятую лабораторную и инструментальную диагностику, в том числе определение концентрации циклоспорина А в крови в точке  $C_0$ , аудиометрию, нефробиопсию с последующим гистологическим исследованием ткани, осмотры отоларинголога и офтальмолога. Кроме того, обследованы родители пациентов (общий анализ мочи).

Диагноз устанавливали на основании анамнеза пациентов, характерной клинической картины (гематурия, снижение слуха, аномалии органов зрения), результатов лабораторно-инструментального обследования и гистологической картины, проведенной при нефробиопсии (утолщение и истончение гломерулярной базальной мембраны, расщепление *lamina densa*). Морфологическое исследование проводилось в виде световой, иммуногистохимической и электронной микроскопии.

Осуществлена подробная оценка наследственного анамнеза путем составления генеалогического древа без молекулярно-генетического обследования у больных с синдромом Альпорта и клинического течения для определения типа наследования.

Пациенты ( $n=30$ ), которые получали комбинированную терапию нефропротекторами и циклоспорином А в дозе 3–5 мг/кг/сут (средняя доза  $3,4 \pm 0,8$  мг/кг/сут), составили 1-ю группу. Эффективность назначенной терапии оценивали на основании снижения протеинурии в отсутствие нефротоксичности. За снижение протеинурии у пациентов принимали изменение ее на 25% от предыдущего уровня, аналогичным образом оценивали увеличение протеинурии. Достигнутая концентрация циклоспорина А в крови в точке  $C_0$  составляла 40–80 нг/мл ( $53,7 \pm 14,7$  нг/мл). Концентрацию препарата в крови в среднем оценивали 1 раз в 6 мес. В случае выраженного увеличения азотемии лечение циклоспорином А прекращали. У 2 (6,7%) пациентов развились нежелательные реакции в виде нефротоксичности, в связи с чем они были исключены из исследования.

Пациенты ( $n=30$ ), которые получали только нефропротективную терапию (эналаприл в дозе 0,1–0,3 мг/кг/сут и лозартан 0,7–1 мг/кг/сут), составили 2-ю группу. За снижение или увеличение скорости клубочковой фильтрации мы принимали изменения на 10% и более от предыдущего уровня.

Статистическую обработку данных проводили при помощи прикладной статистической программы Statistica 10,0 — статистический анализ и обработку данных выполняли в среде Windows. Размер выборки

предварительно не рассчитывали. Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению. Для этого использовался критерий Шапиро—Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова—Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае нормального распределения переменных рассчитывали среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ), в случае ненормального — медиану ( $Me$ ) и квартили [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для проверки статистической значимости различий частотных показателей использовали критерий  $\chi^2$  по Пирсону, двусторонний точный или критерий Фишера с поправкой Йетса при количестве менее 5. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Оценку почечной выживаемости проводили с помощью метода Каплана—Мейера, конечной точкой была хроническая болезнь почек III стадии (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

Проведение данного исследования, в том числе использование препаратов не по назначению (off label) одобрено локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Информированное добровольное согласие на обследование и лечение пациентов от законных представителей получено.

## Результаты и обсуждение

Анализ типа наследования наблюдаемых нами пациентов выявил, что у 44 (75%) детей с синдромом Альпорта имеет X-сцепленный тип наследования, из них 28 мальчиков и 16 девочек. С аутосомно-рецессивным типом наследования было 12 (20%) детей: 7 мальчиков и 5 девочек, с аутосомно-доминантным типом наследования — 4 (5%): 3 мальчика и 1 девочка.

Согласно полученным данным медиана возраста выявления заболевания составила 2 года [1 год; 3 года] года при X-сцепленном синдроме Альпорта, 4 года [6 мес; 8,5 года] при аутосомно-рецессивном и 3 года

[2 мес; 4,3 года] при аутосомно-доминантном синдроме Альпорта. Однако стоит отметить, что у отдельных детей диагноз устанавливался крайне поздно в связи с поздним обращением в медицинские организации. Поэтому нам трудно дифференцировать у них возраст дебюта и возраст выявления заболевания.

Анализ клинических проявлений дебюта заболевания выявил, что у всех пациентов оно впервые проявляется изолированным мочевым синдромом в различных его вариациях, а именно у 26 (43%) пациентов наблюдалась изолированная гематурия, у 27 (45%) — сочетанная гематурия с протеинурией, изолированная протеинурия выявлена у 7 (12%) детей. Различные варианты дебюта в зависимости от типа наследования представлены в табл. 1.

Как известно, основная характеристика синдрома Альпорта — это сочетание нефрита с поражением органов слуха или зрения. Однако известно, что у ряда детей имеются типичные морфологические характеристики синдрома Альпорта без сочетанного поражения с данными органами. Анализ частоты поражения обеих систем у наших пациентов выявил, что поражение органов слуха отмечалось у 27 (45%) пациентов, из них 19 (43%) с X-сцепленным, 5 (42%) с аутосомно-рецессивным и 3 (75%) с аутосомно-доминантным синдромом Альпорта. Статистически значимых различий поражения органов слуха у детей с разными типами наследования при синдроме Альпорта не выявлено ( $p > 0,05$ ). Поражение глаз отмечалось у 3 (5%) больных в виде гиперметропии, миопии, астигматизма, ангиопатии сетчатки, кератопатии. Так как они нередко встречаются у детей и без синдрома Альпорта, их частоту в данной статье мы не приводим. К типичным поражениям глаз при синдроме Альпорта относится катаракта, которую мы выявили у трех пациентов с X-сцепленным типом заболевания.

Известно, что ряд пациентов с синдромом Альпорта могут развивать нефротический синдром. Мы оценили частоту развития данного осложнения

Таблица 1. Форма дебюта синдрома Альпорта у пациентов с разными типами наследования

Table 1. Clinical forms of Alport's syndrome manifestation among patients with different types of inheritance

Вариант мочевого синдрома	XLAS (n=44)	ARAS (n=12)	ADAS (n=4)
Микрогематурия, протеинурия $< 0,5$ г/л	12 (27%)	4 (33%)	—
Макрогематурия, протеинурия $< 0,5$ г/л	4 (9%)	—	—
Микрогематурия, протеинурия $> 0,5$ г/л	2 (5%)	—	—
Макрогематурия, протеинурия $> 0,5$ г/л	3 (7%)	2 (17%)	—
Микрогематурия	11 (25%)	1 (8%)	4 (100%)
Макрогематурия	7 (16%)	3 (25%)	—
Протеинурия $< 0,5$ г/л	1 (2%)	—	—
Протеинурия $> 0,5$ г/л	4 (9%)	2 (17%)	—

Примечание. XLAS — X-сцепленный синдром Альпорта; ARAS — аутосомно-рецессивный синдром Альпорта; ADAS — аутосомно-доминантный синдром Альпорта.

у наших пациентов. Нефротический синдром отмечался у пациентов с X-сцепленным и аутосомно-рецессивным синдромом Альпорта у 10 (23%) и 3 (25%) больных соответственно. Кроме того, синдром Альпорта может осложняться развитием артериальной гипертензии, которая отмечалась у 6 (14%) наших пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта, у 2 (17%) с аутосомно-рецессивным и у 1 (25%) с аутосомно-доминантным синдромом Альпорта.

Уровень гематурии при разных типах наследования был приблизительно одинаковым у всех наших пациентов: *Me* 192 [62; все п/зрения]. Макрогематурия отмечалась у 17 (28%) человек. У большинства из них макрогематурия отмечалась на фоне острых респираторных заболеваний.

Оценку клинического течения заболевания проводили по уровню протеинурии и скорости клубочковой фильтрации в первую госпитализацию и на фоне терапии в течение 24 мес. По представленным данным мы не выявили статистически значимых различий эффективности различной терапии у больных с разными типами наследования (табл. 2–5).

Однако при сравнении динамики протеинурии у больных с X-сцепленным синдромом Альпорта на фоне лечения циклоспорином А в сочетании с нефропротекторами и на фоне изолированной терапии нефропротекторами отмечалось статистически значимое увеличение числа больных со снижением уровня протеинурии через 6 мес по сравнению с исходной. У пациентов с аутосомно-рецессивным синдромом Альпорта такой динамики мы не наблюдали (табл. 6).

Одно из тяжелых осложнений синдрома Альпорта — формирование хронической почечной недо-

статочности уже в детском возрасте. Нами проведен сравнительный анализ выживаемости почек с разными типами наследования. В сравниваемые группы вошли только пациенты с X-сцепленным и аутосомно-рецессивным синдромом Альпорта, поскольку с аутосомно-доминантным синдромом Альпорта был всего у 4 детей (см. рисунок). Легко увидеть по представленному рисунку, что течение заболевания у детей с аутосомно-рецессивным синдромом Альпорта носило более прогрессирующий характер и формирование хронической почечной недостаточности у данных детей происходило раньше.

В нашем исследовании у 75% пациентов мы предполагаем X-сцепленный синдром Альпорта (самый часто встречающийся вариант), из них 64% мальчиков. Почти все пациенты из данной категории имели отягощенный наследственный анамнез (гематурию и/или протеинурию, терминальную стадию хроническую почечную недостаточность, тугоухость или патологию органов зрения). Заболевание дебютировало в среднем с 2 лет. У 48% детей заболевание дебютировало с гематурии и протеинурии; если в дебюте протеинурия не отмечалась, то в дальнейшем она наблюдалась почти у всех наших пациентов. На втором месте по частоте в дебюте заболевания была изолированная гематурия (у 41%), и у 11% синдром Альпорта дебютировал с изолированной протеинурией. У 50% пациентов с X-сцепленным типом наследования в нашем исследовании наблюдались тугоухость и патология зрения. У 23% пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта мы наблюдали развитие нефротического синдрома и у 14% — артериальной гипертензии. Статистически значимых

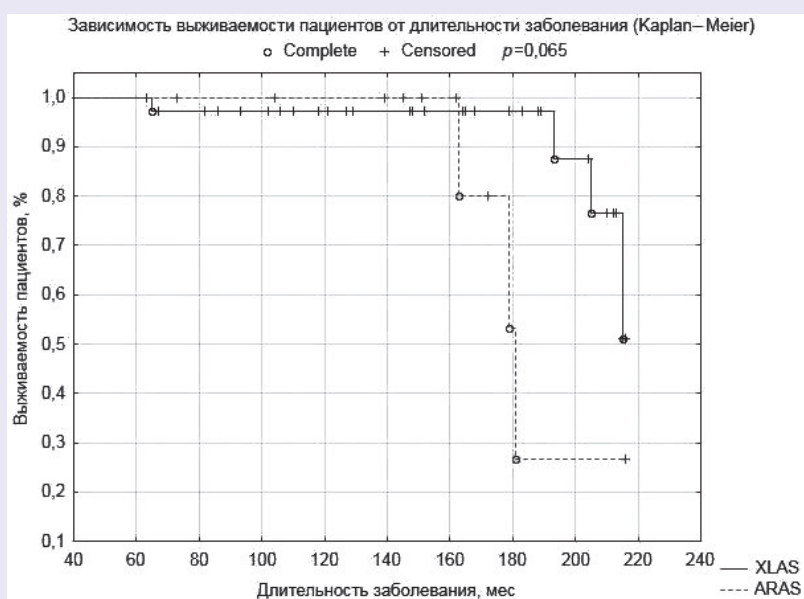


Рисунок. Зависимость выживаемости пациентов с разными типами наследования от длительности заболевания (составлено автором).

XLAS — X-сцепленный синдром Альпорта; ARAS — аутосомно-рецессивный синдром Альпорта.

Figure. The dependence of patient survival rate with different types of inheritance on duration of the disease (by the author).

различий в снижении протеинурии на фоне терапии у пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта, по сравнению с пациентами с другими типами наследования, выявлено не было. У 2 мальчиков достигнута IV стадия хронической болезни почек в течение периода наблюдения.

Согласно данным литературы при X-сцепленном синдроме Альпорта часто имеется семейный анамнез гематурии (с протеинурией или без нее) или почечной недостаточности. Микроскопическая гематурия наблюдается у всех мужчин. У пациенток женского пола наблюдается примерно в 98% случаев гематурия и в 73% случаев как гематурия, так и протеинурия [10]. У пациентов мужского пола протеинурия распознается в раннем детстве, иногда проявляясь нефротическим синдромом; сообщается также, что у 90% пациентов развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности в возрасте 40 лет, при этом медиана возраста ее развития составляет 25 лет [11]. У женщин терминальная стадия хронической почечной недостаточности к 40 годам развивается в 12% случаев [12]. Нейросенсорная тугоухость часто возникает в подростковом возрасте; у 90% пациентов мужского пола и около 12% пациенток

женского пола к 40 годам наблюдается потеря слуха. При синдроме Альпорта встречаются офтальмологические патологии, такие как передний лентиконус, задняя субкапсулярная катаракта, задняя полиморфная дистрофия сетчатки и пятна; нарушение зрения встречается редко [13].

У 20% наших пациентов мы предполагаем аутомно-рецессивный синдром Альпорта. К данному типу наследования мы относили синдром у пациентов без данных наследственного анамнеза, соответствующих проявлениям синдрома Альпорта. Однако, несмотря на это, синдром Альпорта был подтвержден результатами нефробиопсии. Из данной группы у 5 пациентов имеются кровные братья и сестры с подобными проявлениями. Заболевание дебютировало в среднем с 4 лет, как правило, с сочетанной гематурии с протеинурией. Тугоухость отмечалась у 42% пациентов с аутомно-рецессивным синдромом Альпорта. Нефротический синдром развился у 3 (25%) больных, артериальная гипертензия — у 2 (17%). Согласно нашим данным аутомно-рецессивный синдром Альпорта протекает одинаково тяжело у мальчиков и девочек. По данным литературы, аутомно-рецессивный синдром Альпорта

Таблица 2. Динамика уровня протеинурии на фоне сочетанной терапии нефропротекторами и циклоспорином А при различных типах наследования синдрома Альпорта

Table 2. Dynamics of the level of proteinuria in patients with combined therapy (nephroprotectors and Cyclosporine A) in different types of inheritance of Alport's syndrome

Параметр	6 мес			12 мес			18 мес			24 мес		
	XLAS n=24	ARAS n=3	ADAS n=3	XLAS n=21	ARAS n=2	ADAS n=2	XLAS n=18	ARAS n=2	ADAS n=2	XLAS n=16	ARAS n=1	ADAS n=1
Снижение протеинурии	21 <sup>a</sup> (88%)	2 (67%)	3 (100%)	11 <sup>b</sup> (52%)	1 (50%)	1 (50%)	8 <sup>c</sup> (44%)	—	2 (100%)	5 <sup>d</sup> (31%)	1 (100%)	—
Увеличение протеинурии или без изменений	3 (12%)	1 (33%)	—	10 (48%)	1 (50%)	1 (50%)	10 (56%)	2 (100%)	0	11 (69%)	—	1 (100%)

Примечание. XLAS — X-сцепленный синдром Альпорта; ARAS — аутомно-рецессивный синдром Альпорта; ADAS — аутомно-доминантный синдром Альпорта; a, b, c, d —  $p > 0,05$  (различия статистически незначимы).

Таблица 3. Динамика уровня протеинурии на фоне терапии нефропротекторами при различных типах наследования синдрома Альпорта

Table 3. Dynamics of the level of proteinuria in patients with nephroprotective therapy in different types of inheritance of Alport's syndrome

Параметр	6 мес			12 мес			18 мес			24 мес		
	XLAS n=21	ARAS n=8	ADAS n=1	XLAS n=19	ARAS n=5	ADAS n=1	XLAS n=17	ARAS n=5	ADAS n=1	XLAS n=14	ARAS n=3	ADAS n=1
Снижение протеинурии	8 <sup>a</sup> (38%)	4 (50%)	—	12 <sup>b</sup> (63%)	2 (40%)	—	8 <sup>c</sup> (47%)	3 (60%)	1 (100%)	8 <sup>d</sup> (57%)	1 (33%)	1 (100%)
Увеличение протеинурии или без изменений	13 (62%)	4 (50%)	1 (100%)	7 (37%)	3 (60%)	1 (100%)	9 (53%)	2 (40%)	—	6 (43%)	2 (67%)	—

Примечание. XLAS — X-сцепленный синдром Альпорта; ARAS — аутомно-рецессивный синдром Альпорта; ADAS — аутомно-доминантный синдром Альпорта; a, b, c, d —  $p > 0,05$  (различия статистически незначимы).

клинически сходен с X-сцепленным синдромом Альпорта у мальчиков [14, 15]. Нет гендерных различий в клинических симптомах и распространенности, и это состояние спорадически встречается в одном поколении. В семьях с носителями моноаллельного варианта заболевание часто протекает бессимптомно

или проявляется только микроскопической гематурией (и легкой протеинурией). По данным Н. Storey и соавт. [15], средний возраст развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности составляет 21 год, а нейросенсорная тугоухость развивается к 20 годам.

Таблица 4. Динамика скорости клубочковой фильтрации на фоне сочетанной терапии нефропротекторами и циклоспорином А при разных типах наследования синдрома Альпорта

Table 4. Dynamics of the level of glomerular filtration rate in patients with combined therapy (neuroprotectors and Cyclosporine A) and different types of inheritance of Alport's syndrome

Параметр	6 мес			12 мес			18 мес			24 мес		
	XLAS n=24	ARAS n=3	ADAS n=3	XLAS n=21	ARAS n=2	ADAS n=2	XLAS n=18	ARAS n=2	ADAS n=2	XLAS n=16	ARAS n=1	ADAS n=1
Снижение СКФ	12 <sup>a</sup> (50%)	2 (67%)	2 (67%)	10 <sup>b</sup> (48%)	1 (50%)	2 (100%)	11 <sup>c</sup> (61%)	0	1 (50%)	9 <sup>d</sup> (56%)	1 (100%)	1 (100%)
Увеличение СКФ или без изменений	12 (50%)	1 (33%)	1 (33%)	11 (52%)	1 (50%)	0	7 (39%)	2 (100%)	1 (50%)	7 (44%)	0	0

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации; XLAS — X-сцепленный синдром Альпорта; ARAS — аутосомно-рецессивный синдром Альпорта; ADAS — аутосомно-доминантный синдром Альпорта; a, b, c, d —  $p > 0,05$  (различия статистически незначимы).

Таблица 5. Динамика скорости клубочковой фильтрации на фоне терапии нефропротекторами при разных типах наследования синдрома Альпорта

Table 5. Dynamics of the level of glomerular filtration rate in patients with nephroprotective therapy in different types of inheritance of Alport's syndrome

Параметр	6 мес			12 мес			18 мес			24 мес		
	XLAS n=21	ARAS n=8	ADAS n=1	XLAS n=19	ARAS n=5	ADAS n=1	XLAS n=17	ARAS n=5	ADAS n=1	XLAS n=14	ARAS n=3	ADAS n=1
Снижение СКФ	15 <sup>a</sup> (71%)	3 (37%)	1 (100%)	9 <sup>b</sup> (47%)	4 (80%)	1 (100%)	8 <sup>c</sup> (47%)	4 (80%)	1 (100%)	9 <sup>d</sup> (64%)	2 (67%)	1 (100%)
Увеличение СКФ или без изменений	6 (29%)	5 (63%)	0	10 (53%)	1 (20%)	0	9 (53%)	1 (20%)	0	5 (36%)	1 (33%)	0

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации; XLAS — X-сцепленный синдром Альпорта; ARAS — аутосомно-рецессивный синдром Альпорта; ADAS — аутосомно-доминантный синдром Альпорта; a, b, c, d —  $p > 0,05$  (различия статистически незначимы).

Таблица 6. Сравнительная характеристика динамики уровня протеинурии в 1-й и 2-й группах при различных типах наследования синдрома Альпорта

Table 6. Comparative characteristics of the dynamics of changes in the level of proteinuria in the 1st and 2nd groups with different types of inheritance of Alport's syndrome

Параметр	6 мес				12 мес				18 мес			
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
	XLAS n=24	XLAS n=21	ARAS n=3	ARAS n=8	XLAS n=21	XLAS n=19	ARAS n=2	ARAS n=5	XLAS n=18	XLAS n=17	ARAS n=2	ARAS n=5
Снижение протеинурии	21 <sup>a</sup> (88%)	8 (38%)	2 <sup>b</sup> (67%)	4 (50%)	11 <sup>c</sup> (52%)	12 (63%)	1 <sup>d</sup> (50%)	2 (40%)	8 <sup>e</sup> (44%)	8 (47%)	0 <sup>f</sup>	3 (60%)
Увеличение протеинурии или без изменений	3 (12%)	13 (62%)	1 (33%)	4 (50%)	10 (48%)	7 (37%)	1 (50%)	3 (60%)	10 (56%)	9 (53%)	2 (100%)	2 (40%)

Примечание. XLAS — X-сцепленный синдром Альпорта; ARAS — аутосомно-рецессивный синдром Альпорта; ADAS — аутосомно-доминантный синдром Альпорта; a —  $p = 0,002$  (различия статистически значимы); b, c, d, e, f —  $p > 0,05$  (различия статистически незначимы).

У 5% наших пациентов мы предполагаем ауто-сомно-доминантный синдром Альпорта. В данных семьях отмечались сходные симптомы как минимум у одного из родителей. Все пациенты дебютировали с изолированной гематурии в среднем в возрасте 3 года. У  $\frac{3}{4}$  наших пациентов отмечалось развитие нейросенсорной тугоухости, что не согласуется с данными зарубежной литературы. Скорее всего, это обусловлено тем, что у нас была небольшая группа детей с данным типом наследования. Описано, что при аутосомно-доминантном синдроме Альпорта терминальная стадия хронической почечной недостаточности развивается к 70 годам. Кроме того, известно, что потеря слуха и поражение глаз происходят довольно редко [3].

По данным, продемонстрированным в табл. 2–6, обращает внимание статистически значимое снижение протеинурии в первые 6 мес на фоне терапии циклоспорином А и нефропротекторами в сравнении с изолированной терапией нефропротекторами у пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта. При этом у больных с аутосомно-рецессивным синдромом Альпорта такой динамики мы не наблюдали. В дальнейшем уровень протеинурии у пациентов менялся незначительно и был практически идентичен в обеих группах и с разными типами наследования. Следует отметить, что использование циклоспоринона А было продемонстрировано в более ранних работах с неоднозначными выводами [7, 16–18]. Так, в работе L. Callís и соавт. [16, 17] в 1992 г., которые впервые использовали циклоспорин А в лечении больных с синдромом Альпорта продемонстрирована высокая эффективность данного лечения. Однако M. Charbit и соавт. [7] в 2007 г. получили противоположный эффект. В исследовании L. Massella и соавт. [18] в 2010 г. было про-

демонстрировано, что циклоспорин А эффективен только у детей с нормальной функцией почек. При этом оценка эффективности терапии у детей с разными типами наследования синдрома Альпорта ранее не проводилась. В нашем исследовании достоверную разницу по эффективности мы получили у пациентов с X-сцепленным синдромом Альпорта в первые 6 мес лечения, в дальнейшем значимой разницы между X-сцепленным и аутосомно-рецессивным синдромом Альпорта не было. Однако, учитывая, что выбранный нами период наблюдения 24 мес не позволил оценить динамику протеинурии у всех пациентов ввиду их выбывания по разным причинам (развитие нефротоксичности, прекращение наблюдения в нашем центре, переход во взрослую сеть), мы не можем сделать однозначного вывода об эффективности терапии циклоспорином А у детей с разными типами наследования синдрома Альпорта.

## Заключение

Синдром Альпорта — тяжелое редкое (орфанное) заболевание, своевременная диагностика и правильная тактика ведения которого могут улучшить его прогноз. Однако в настоящее время для определения прогноза заболевания необходимы не только тщательный сбор анамнеза, морфологическое исследование, но и генетическое обследование с точным определением типа наследования. Исходя из нашего опыта, мы считаем возможным применение циклоспоринона А в дозе 3 мг/кг/сут на протяжении 2 лет в сочетании с нефропротекторами у детей с синдромом Альпорта, имеющих протеинурию нефротического уровня и скорость клубочковой фильтрации  $>60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, в случае неэффективности у них монокомпонентной терапии нефропротекторами.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Игнатова М.С., Длин В.В. Наследственные заболевания почек, протекающие с гематурией. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(3): 82–90. [Ignatova M.S., Dlin V.V. Hereditary kidney diseases with hematuria. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2014; 59(3): 82–90. (in Russ.)]
- Вельтищев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и экпатологические факторы развития нефропатий). М., 1996; 61. [Veltischev Yu.E., Ignatova M.S. Prophylactic and preventive nephrology (genetic and pathological factors of the development of nephropathies). M., 1996; 61. (in Russ.)]
- Nozu K., Nakanishi K., Abe Y., Udagawa T., Okada S., Okamoto T. et al. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. Clin Exp Nephrol 2019; 23(2): 158–168. DOI: 10.1007/s10157-018-1629-4
- Lemmink H.H., Schröder C.H., Monnens L.A., Smeets H.J. The clinical spectrum of type IV collagen mutations. Hum Mutat 1997; 9(6): 477–499. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:6<477::AID-HUMU1>3.0.CO;2-#
- Sigmundsson T.S., Palsson R., Hardarson S., Edvardsson V. Resolution of proteinuria in a patient with X-linked Alport syndrome treated with cyclosporine. Scand J Urol Nephrol 2006; 40(6): 522–525. DOI: 10.1080/00365590600830417
- Heidet L., Gubler M.C. Syndrome d'Alport: néphropathie héréditaire associée à des mutations dans les gènes codant les chaînes de collagène de type IV [Alport syndrome: Hereditary nephropathy associated with mutations in genes coding for type IV collagen chains]. Nephrol Ther 2016; 12(7): 544–551. French. DOI: 10.1016/j.nephro.2016.09.001
- Charbit M., Gubler M.C., Dechaux M., Gagnadoux M.F., Grünfeld J.P., Niaudet P. Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome. Pediatr Nephrol 2007; 22(1): 57–63. DOI: 10.1007/s00467-006-0227-y
- Gross O., Tönshoff B., Weber L.T., Pape L., Latta K., Fehrenbach H. et al; German Pediatric Nephrology (GPN) Study Group and EARLY PRO-TECT Alport Investigators. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind phase 3 trial with open-arm comparison indicates safety and efficacy of nephroprotective therapy with ramipril in children with

- Alport's syndrome. *Kidney Int* 2020; 97(6): 1275–1286. DOI: 10,1016/j.kint.2019.12.015
9. Длин В.В., Игнатова М.С., Конькова Н.Е. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Альпорта у детей. *Нефрология* 2015; 19(3): 86–89. [Dlin V.V., Ignatova M.S., Konkova N.E. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Alport syndrome in children. *Nefrologiya* 2015; 19(3): 86–89 (in Russ.)]
  10. Yamamura T., Nozu K., Fu X.J., Nozu Y., Ye M.J., Shono A. et al. Natural History and Genotype-Phenotype Correlation in Female X-Linked Alport Syndrome. *Kidney Int Rep* 2017; 2(5): 850–855. DOI: 10,1016/j.ekir.2017.04.011
  11. Jais J.P., Knebelmann B., Giatras I., Marchi M., Rizzoni G., Renieri A. et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(4): 649–657. DOI: 10,1681/ASN.V114649
  12. Torra R., Furlano M. New therapeutic options for Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(8): 1272–1279. DOI: 10,1093/ndt/gfz131
  13. Savage J., Sheth S., Leys A., Nicholson A., Mack H.G., Colville D. Ocular features in Alport syndrome: pathogenesis and clinical significance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10(4): 703–709. DOI: 10,2215/CJN.10581014
  14. Oka M., Nozu K., Kaito H., Fu X.J., Nakanishi K., Hashimura Y. et al. Natural history of genetically proven autosomal recessive Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(9): 1535–1544. DOI: 10,1007/s00467–014–2797–4
  15. Storey H., Savage J., Sivakumar V., Abbs S., Flinter F.A. COL4A3/COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(12): 1945–1954. DOI: 10,1681/ASN.2012100985
  16. Callis L., Vila A., Nieto J., Fortuny G. Effect of cyclosporin A on proteinuria in patients with Alport's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992; 6(2): 140–144. DOI: 10,1007/BF00866293
  17. Callis L., Vila A., Carrera M., Nieto J. Long-term effects of cyclosporine A in Alport's syndrome. *Kidney Int* 1999; 55(3): 1051–1056. DOI: 10,1046/j.1523–1755,1999,0550031051.x
  18. Massella L., Muda A.O., Legato A., Di Zazzo G., Giannakakis K., Emma F. Cyclosporine A treatment in patients with Alport syndrome: a single-center experience. *Pediatr Nephrol* 2010; 25(7): 1269–1275. DOI: 10,1007/s00467–010–1484–3

Поступила: 16.03.22

Received on: 2022.03.16

**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.

# Особенности содержания магния, селена и стронция в компонентах крови новорожденных и матерей при угрозе прерывания текущей беременности

В.В. Софронов<sup>1</sup>, А.В. Волошин<sup>2</sup>, Г.Ш. Скворцова<sup>2</sup>, Б.И. Гареев<sup>2</sup>, Г.А. Баталин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет Министерства образования России, Казань, Россия

## Features of the content of magnesium, selenium, and strontium in the blood components of newborns and mothers at a risk of miscarriage

V.V. Sofronov<sup>1</sup>, A.V. Voloshin<sup>2</sup>, G.Sh. Skvortsova<sup>2</sup>, B.I. Gareev<sup>2</sup>, G.A. Batalin<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

**Цель исследования.** Изучить изменения концентрации элементов (магний, селен, стронций) в плазме и эритроцитах периферической крови у рожениц и их новорожденных при наличии угрозы прерывания беременности в анамнезе, а также определить различие индексов проницаемости клеточной мембраны для каждого элемента.

**Характеристика детей и методы исследования.** Под наблюдением находились 97 пар доношенных новорожденных и их матерей. Основную (1-ю) группу составили 57 пар с угрозой прерывания в текущей беременности, контрольную (2-ю) группу — 40 условно здоровых пар мать—ребенок. Концентрации химических элементов в плазме и эритроцитах крови определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Статистическая обработка полученных данных состояла из двух этапов. Вначале определяли параметры с достоверным изменением концентрации элементов при наличии угрозы прерывания беременности. Затем рассчитывали величины связей между всеми параметрами для каждого элемента.

**Результаты.** В организме рожениц, перенесших угрозу прерывания беременности, наблюдается увеличение концентраций магния и селена по сравнению с таковой у здоровых рожениц. При этом концентрация стронция не меняется. У новорожденных 1-й группы концентрация магния также возрастает, а стронция уменьшается. Концентрация селена у новорожденного не изменяется.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют, что угроза прерывания текущей беременности сопровождается изменением элементного статуса у матерей и их новорожденных.

**Ключевые слова:** новорожденный, угроза прерывания беременности, роженица, элементы.

**Для цитирования:** Софронов В.В., Волошин А.В., Скворцова Г.Ш., Гареев Б.И., Баталин Г.А. Особенности содержания магния, селена и стронция в компонентах крови новорожденных и матерей при угрозе прерывания текущей беременности. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 51–55. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-51-55

**Purpose.** This study analyzes changes in the concentration of elements — magnesium, selenium, strontium — in plasma and RBCs of peripheral blood in parturient women with a history of threatened miscarriage and their newborns. In addition, the difference in cell-membrane permeability indices for each element was determined.

**Characteristics of children and research methods.** 97 pairs of full-term newborns and their mothers were under observation. The main cohort (Group 1) consisted of 57 mother-child pairs under a threat of miscarriage. The control group (Group 2) consisted of 40 conditionally healthy pairs. Concentrations of chemical elements were determined in plasma and RBCs using mass spectrometry with inductively coupled plasma. Statistical processing consisted of two stages. Initially, the authors determined parameters with a significant change in the concentration of elements, in the presence of a threat of abortion. Then the values of the relationships between all parameters for each element were calculated.

**Results.** There is an increase in the concentrations of magnesium and selenium in the body of parturient women with a history of threatened miscarriage in comparison with healthy women in labor. The concentration of strontium does not change. In newborns, the concentration of magnesium also increases, and strontium decreases. The concentration of selenium in newborns does not change.

**Conclusion.** The study findings indicate that the threat of termination of the current pregnancy is accompanied by a change in the elemental status of mothers and their newborns.

**Key words:** Newborn, threatened miscarriage, parturient woman, microelements.

**For citation:** Sofronov V.V., Voloshin A.V., Skvortsova G.Sh., Gareev B.I., Batalin G.A. Features of the content of magnesium, selenium, and strontium in the blood components of newborns and mothers at a risk of miscarriage. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(2): 51–55 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-51-55

© Коллектив авторов, 2022

**Адрес для корреспонденции:** Софронов Валерий Викторович — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-1773-4794  
e-mail: vvsofronov@mail.ru

420009 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Волошин Александр Викторович — к.физ.-мат.н., доц. кафедры общей физики Института физики Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-7044-2782

Скворцова Галия Шакировна — к.физ.-мат.н., доц. кафедры математическо-

го анализа Института математики и механики Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-1581-3843  
420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Гареев Булат Ирекович — инженер-исследователь Научно-исследовательского центра Института геологии и нефтегазовых технологий Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-7346-3722  
Баталин Георгий Александрович — инженер-исследователь Научно-исследовательского центра Института геологии и нефтегазовых технологий Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0001-7763-238

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

**П**роблема биологической роли элементов — составная часть основанного трудами академика В.И. Вернадского учения о биосфере, рассматривающего взаимосвязь между геохимической средой и совокупностью живых организмов («живое вещество») как двуединый процесс. С одной стороны, «живое вещество» участвует в концентрировании атомов химических элементов, а с другой — атомы, включаясь в обмен в процессе дыхания и питания организмов, оказывают мощное влияние на течение биохимических процессов, составляющих материальную основу физиологических отклонений [1].

Медицинская элементология располагает значительным фактическим материалом о болезнях и синдромах, патохимическую основу которых составляет дисбаланс определенных элементов [2, 3]. Магний — важный элемент для нормальной функции многих ферментов, участвующих в углеводном обмене, таких как гексокиназа и оксидаза пировиноградной кислоты в мозговой ткани, для фосфорилирования и других процессов, где в качестве ко-фактора выступает тиамин пиродифосфат. Дефицит магния в организме беременной женщины может провоцировать развитие множества различных осложнений, приводящих как к отягощенному течению, так и к прерыванию беременности [4]. Селен входит в состав активного центра глутатионпероксидазы, в результате чего дает отчетливый антиоксидантный эффект. Избыточный окислительный стресс оказывает существенное влияние на формирование патологий беременности: ускоряет гибель клеток различных тканей организма беременной и плода [5]. Кроме того, селен является синергистом йода. Стронций содержится во всех органах и тканях, оказывает влияние на процессы костеобразования, активность ферментов каталазы, карбоангидразы и щелочной фосфатазы. При избытке стронция его ионы могут включаться вместо кальция в структуру кости, постепенно нарушая нормальную кальцификацию скелета [2]. Однако низкий уровень стронция рассматривается как фактор, который вносит вклад в нарушение качества кости [6].

**Цель исследования:** изучение содержания элементов магния (Mg), селена (Se) и стронция (Sr) в сыворотке и эритроцитах периферической крови, а также соответствующих индексов проницаемости клеточной мембраны у рожениц и их новорожденных при угрозе прерывания беременности в анамнезе.

#### Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 97 пар доношенных новорожденных и их матерей. Основную (1-ю) группу составили 57 пар, в которых матери перенесли угрозу прерывания во время текущей беременности. Контрольную (2-ю) группу составили 40 условно

здоровых пар мать—ребенок. Указано максимальное число наблюдений для каждой группы, но ввиду выпадения данных для некоторых параметров число в группах варьирует.

Образцы крови брали при поступлении в отделение патологии новорожденных или в роддоме в первые 3 дня жизни с письменного согласия родителей. Анамнестические данные собирали из выписных эпикризов из родильного дома. Диагноз угрозы прерывания беременности устанавливали при наличии в анамнезе вагинального кровотечения или наличия схваткообразных болей внизу живота. При этом, независимо от этиологии угрозы прерывания беременности при различных сроках гестации, одними из основных препаратов терапии служат соединения магния [7]. При выборе группы испытуемых не учитывали соматическое здоровье женщин, течение их беременности, за исключением угрозы прерывания. Кроме того, информация о приеме ими лекарственных препаратов, поливитаминов и микроэлементов отсутствовала.

Концентрацию химических элементов определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой на оборудовании центра коллективного пользования Казанского федерального университета [8]. Используя полученные количественные значения концентрации элементов в плазме и эритроцитах периферической крови, вычисляли индекс проницаемости клеточной мембраны (ИПКМ) эритроцита как отношение концентрации элемента в эритроцитах к концентрации элемента в плазме.

Статистическую обработку полученных данных проводили в институте математики и механики Казанского федерального университета, в программной среде Excel. Проведено сравнение групповых средних количественных признаков для двух указанных групп по элементам: магний, селен и стронций, а также соответствующих индексов проницаемости клеточной мембраны. Для выбора критериев сравнения выполнена проверка всех массивов данных на нормальность распределения. По полученным результатам сделан вывод об отсутствии нормальности распределения для большинства групп элементов. Поэтому для доказательства однородности выборок был использован непараметрический метод — критерий Колмогорова—Смирнова. В качестве характеристики средних величин приводятся значения медиан. Этот статистический критерий подтверждает гипотезу о равенстве распределений, если достигнутые уровни значимости ( $p$ ) более 5%, т.е.  $p > 0,05$ . В противном случае гипотеза отвергается.

Полученные результаты дают информацию об общем изменении концентрации элементов при угрозе прерывания беременности, кроме того, рассмотрение связей для каждого эле-

мента в отдельности дает подробную информацию о происходящих при этом процессах. Расчет сил связей проводился для каждого элемента внутри группы. Для построения плеяд использовали только силы связей от 0,5 и выше (средняя 0,5–0,69; сильная 0,70–0,89; очень сильная 0,90–1,0). На рис. 1–3 приведены корреляционные плеяды антенатального анамнеза. В колонке 1 приводятся данные для 1-й группы с угрозой прерывания в текущей беременности, в колонке 2 — для 2-й группы условно здоровых пар мать–ребенок.

## Результаты и обсуждение

В табл. 1–3 представлены результаты сравнения распределений количественных признаков химических элементов с соответствующими уровнями значимости выбранных критериев. В таблицах в столбцах «группа 1, 2» приводятся количественные значения элемента (медианы). Как видно из табл. 1, приведенные статистические критерии для магния в плазме и эритроцитах матери/ребенка имеют достигнутые уровни значимости менее 5%, т.е. гипотезы равенства распределений отвергаются, количество магния в плазме и эритроцитах матери/ребенка достоверно увеличивается в случае наличия угрозы прерывания беременности.

Корреляционный анализ 2-й группы установил наличие положительных связей средних сил между параметрами «эритроциты матери»–«ИПКМ матери», «эритроциты ребенка»–«ИПКМ ребенка», отрицательной средней силы связь «плазма матери»–«ИПКМ матери», а также сильную положительную связь «эритроциты матери»–«эритроциты ребенка». В 1-й группе исчезли связи между параметрами «плазма матери»–«ИПКМ матери» и «эритроциты ребенка»–«ИПКМ ребенка». При этом сильная связь «эритроциты матери»–«эритроциты ребенка» стала средней силы. Появились новые связи средней силы: положительные «плазма матери»–«эритроциты матери», «плазма матери»–«эритроциты ребенка» и отрицательная связь «плазма ребенка»–«ИПКМ ребенка». Появление связи «плазма матери»–«эритроциты матери» может свидетельствовать о необходимости дополнительного количества элемента для участия в адаптационных процессах у матери в случае угрозы прерывания беременности. Наличие связи «плазма матери»–«эритроциты ребенка» и «плазма ребенка»–«ИПКМ ребенка» косвенно свидетельствует о включении механизма компенсации матерью потребности данного элемента у ребенка.

Увеличение количества магния в плазме матери, скорее всего, связано с поддерживающей терапией при угрозе прерывания беременности [7], поскольку «... в настоящее время доказано снижение риска невынашивания, плацентарной недостаточности, угрозы прерывания беременности... на фоне дотации

препаратов магния в период прегравидарной подготовки и во время беременности» [9].

Приведенные выше статистические критерии для селена в плазме и индекса проницаемости клеточной мембраны у матери имеют достигнутые уровни значимости менее 5%, т.е. гипотезы равен-

**Таблица 1. Результаты сравнения распределения признаков элемента магний**

**Table 1. The results of the comparison of the distribution characteristics of the element magnesium**

Элемент: магний, мкг/л	Группа		p
	1	2	
Плазма крови матери	17582,25	14586,90	<0,001
Эритроциты матери	43837,40	36681,10	<0,001
ИПКМ матери	2,45	2,50	>0,10
Плазма крови ребенка	21351,15	16415,40	<0,001
Эритроциты ребенка	37682,55	34054,00	<0,001
ИПКМ ребенка	1,91	1,90	>0,10

*Примечание.* ИПКМ — индекс проницаемости клеточной мембраны.

**Таблица 2. Результаты сравнения распределения признаков элемента селен**

**Table 2. The results of the comparison of the distribution characteristics of the element selenium**

Элемент: селен, мкг/л	Группа		p
	1	2	
Плазма крови матери	92,15	74,55	<0,001
Эритроциты матери	178,95	165,3	>0,10
ИПКМ матери	1,903	2,467	<0,005
Плазма крови ребенка	64,8	57,9	>0,10
Эритроциты ребенка	176,65	148,65	<0,10
ИПКМ ребенка	2,71	2,56	>0,10

*Примечание.* ИПКМ — индекс проницаемости клеточной мембраны.

**Таблица 3. Результаты сравнения распределения признаков элемента стронций**

**Table 3. The results of the comparison of the distribution characteristics of the element strontium**

Элемент: стронций, мкг/л	Группа		p
	1	2	
Плазма крови матери	47,1	52,25	<0,10
Эритроциты матери	3,98	4,65	<0,10
ИПКМ матери	0,09	0,10	>0,10
Плазма крови ребенка	38,42	44,6	<0,005
Эритроциты ребенка	3,32	4,77	<0,025
ИПКМ ребенка	0,10	0,13	<0,10

*Примечание.* ИПКМ — индекс проницаемости клеточной мембраны.

ства распределений отвергаются. Следовательно, при угрозе прерывания текущей беременности происходит увеличение концентрации селена в плазме матери. Однако несмотря на уменьшение индекса проницаемости клеточной мембраны у матери изменения концентрации элемента в эритроците не происходит. У ребенка, исходя из статистических критериев, изменения количества селена при угрозе прерывания текущей беременности отсутствуют.

Корреляционный анализ 2-й группы установил две сильные положительные связи между параметрами «плазма матери»—«ИПКМ матери», «эритроциты матери»—«эритроциты ребенка», и три средней силы связи между параметрами «плазма матери»—«эритроциты матери», «плазма матери»—«эритроциты ребенка», «эритроциты ребенка»—«ИПКМ ребенка». В случае 1-й группы эти связи либо ослабевают, либо исчезают. Однако при этом возникает новая положительная средней силы связь «эритроциты матери»—«плазма ребенка», что косвенно свидетельствует о включении механизма компенсации матерью потребности данного элемента у ребенка.

Как видно из табл. 2, избыток селена в плазме матери возникает на фоне уменьшения проницаемости клеточной мембраны. Поскольку при этом концентрация селена у новорожденного достоверно не изменяется, возможно, происходит депонирование этого элемента в плаценте с целью обеспечения адаптационных процессов, снижающих вероятность развития нарушений [10]. Это косвенно подтверждается изменением количества и сил связей между плазмой/эритроцитами матери и новорожденного.

Приведенные в табл. 3 статистические критерии для стронция с параметрами «плазма и эритроциты ребенка» имеют достигнутые уровни значимости менее 5%, т.е. гипотезы равенства распределений отвергаются. В плазме ребенка при угрозе прерывания беременности количество селена уменьшается. При этом изменений величин параметров у матери не наблюдается. Стоит обратить внимание на индексы проницаемости клеточной мембраны у матерей и новорожденных. В обоих случаях клетка вытесняет стронций.

Проведенный корреляционный анализ во 2-й группе установил положительные сильные связи «плазма матери»—«плазма ребенка», «эри-

троциты матери»—«ИПКМ матери», «ИПКМ матери»—«эритроциты ребенка», «эритроциты ребенка»—«ИПКМ ребенка» и связи средней силы «эритроциты матери»—«плазма ребенка», «эритроциты матери»—«эритроциты ребенка», «ИПКМ матери»—«ИПКМ ребенка». В случае угрозы прерывания беременности связи 2-й группы в основном остаются, но изменяются силы связей. Связь «эритроциты матери»—«плазма ребенка» исчезает. Из приведенных данных видно, что стронций не оказывает заметного влияния на патогенез невынашивания беременности. Снижение концентрации стронция в плазме и эритроцитах новорожденного, возможно, связано с процессом остеогенеза и селективностью транспорта плаценты [6]. Косвенным доказательством изменения селективности транспорта стронция служит изменение сил связей между параметрами матери и плода.

### Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что угроза прерывания текущей беременности сопровождается изменением элементного статуса матерей и их новорожденных. Увеличение концентрации магния в плазме и эритроцитах рожениц и новорожденных, вероятнее всего, связано с поддерживающей терапией при угрозе прерывания беременности, а именно: в организме рожениц наблюдается бóльшая, чем у здоровых рожениц, концентрация магния в плазме и эритроцитах, а концентрация селена возрастает только в плазме. Концентрация стронция остается неизменной.

Рост концентрации селена у рожениц связан с уменьшением транспортной функции клеточной мембраны, а стабильность концентрации селена у новорожденного, возможно, свидетельствует о депонировании этого элемента в плаценте. На фоне стабильности концентрации стронция у рожениц наблюдается снижение ее в плазме и эритроцитах новорожденных. Возможно, это связано с процессом остеогенеза и селективностью транспорта плаценты.

### Ограничения исследования

При выборе группы испытуемых не учитывались соматическое здоровье женщин и течение их беременности, за исключением факта угрозы прерывания беременности. Кроме того, информация о приеме ими лекарственных препаратов, поливитаминов и микроэлементов отсутствовала.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Вернадский В.И. Живое вещество. М.: Наука, 1978; 358. [Vernadsky V.I. Living substance. Moscow: Nauka, 1978; 358. (in Russ.)]
2. Радыш И.В., Скальный А.В., Нотова С.В., Маршинская О.В., Казакова Т.В. Введение в элементологию: учебное пособие. Оренбург: Оренбургский гос. ун-т, 2017; 183. [Radysh I.V., Skalny A.V., Notova S.V., Marshinskaya O.V., Kazakova T.V. Introduction to elementology: study guide. Orenburg: Orenburg State. un-t, 2017; 183. (in Russ.)]
3. Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Детков В.Ю. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография

- и проблема управления здоровьем нации. Экология человека 2013; 11: 3–12. [Agajanyan N.A., Skal'nyi A.V., Detkov V.Yu. Elementary portrait of man: morbidity, demography and the problem of health management of the nation. *Ekologiya cheloveka* 2013; 11: 3–12. (in Russ.)]
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тапильская Н.И. Протеомный анализ магниевых-зависимых белков в системе «мать–плод–ребенок». Медицинский совет 2017; 1: 66–76. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tapil'skaya N.I. Proteome analysis of magnesium-dependent proteins in the mother–fruit–child system. *Meditsinskii sovet* 2017; 1: 66–76. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2017–1–66–76
  5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Серов В.Н., Гришина Т.Р., Тетруашвили Н.К. Хром, селен, молибден: значимость в нутрициальной поддержке беременности. Гинекология 2015; 17(6): 32–36. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Serov V.N., Grishina T.R., Tetruashvily N.K. Chromium, selenium, molybdenum: importance in the nutritional support of pregnancy. *Ginekologiya* 2015; 17(6): 32–36. (in Russ.)]
  6. Корж Н.А., Дедух Н.В., Побел Е.А. Стронция ранелат: механизм действия на кость, профилактика и лечение переломов. Ортопедия, травматология и протезирование 2013; 1: 104–112. [Korz N.A., Dedukh N.V., Pobel E.A. Strontiya ranelate: mechanism of action on bone, prevention and treatment of fractures. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye* 2013; 1: 104–112. (in Russ.)] DOI: 10.15674/0030–598720131104–112
  7. Доброхотова Ю.Э., Козлов П.В., Мандрыкина Ж.А., Степанян А.С. Угроза прерывания беременности в различные сроки гестации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 144. [Dobrokhotova Yu.E., Kozlov P.V., Mandrykina Zh.A., Stepanyan A.S. The threat of termination of pregnancy at different gestational periods. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; 144. (in Russ.)]
  8. МУК 4.1.1482–03 «Методы контроля. Химические факторы. Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, поливитаминных препаратах с микроэлементами, в биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргоновой плазмой». [Determination of chemical elements in biological fluids and drugs by inductively coupled plasma mass spectrometry: Methodical guidelines MUK 4.1.1483–03 (in Russ.)] <http://docs.cntd.ru/document/1200032531>. Ссылка активна на 17.02.2022 г
  9. Лисицына О.И., Хилькевич Е.Г. Применение препаратов магния во время беременности. Медицинский совет 2018; 7: 50–53. [Lisicyna O.I., Khilkevich E.G. Magnesium supplementation during pregnancy. *Meditsinskii sovet* 2018; 7: 50–53. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2018–7–50–53
  10. Сенькевич О.А., Комарова З.А., Ковальский Ю.Г., Голубкина Н.А., Пучкова Ю.Л. Содержание в плаценте меди, цинка, селена как предиктор неблагоприятного исхода беременности. Дальневосточный медицинский журнал 2011; 1: 47–50. [Senkevich O.A., Komarova Z.A., Koval'ski Yu.G., Golubkina N.A., Puchkova Yu.L. Content of copper, zinc, selenium in placenta as predictor of adverse pregnancy outcome. *Dal'nevostochnyi meditsinskii zhurnal* 2011; 1: 47–50. (in Russ.)]

Поступила: 30.03.21

Received on: 2021.03.30

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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

## Особенности показателей липидного обмена у новорожденных от многоплодной беременности в раннем неонатальном периоде

С.А. Перепелица

ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», Калининград, Россия;  
Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ «ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

## Lipid profile features of newborns from multiple pregnancy in the early neonatal period

S.A. Perepelitsa

Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;  
V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology of the Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitologia, Moscow, Russia

**Цель.** Исследование некоторых показателей липидного обмена у новорожденных, рожденных от многоплодной беременности. **Характеристика пациентов и методы исследования.** В исследование включены 99 новорожденных, родившихся от многоплодной беременности. В выборке 36 двоен и 9 троен. Проводилось определение количества триглицеридов и холестерина в крови. **Результаты.** Содержание триглицеридов в крови у детей, рожденных от многоплодной беременности, варьирует в широких пределах. Выявлено, что 32% новорожденных из двойни и тройни имеют низкую перинатальную продукцию триглицеридов. Для 12,5% недоношенных детей, рожденных 2-м или 3-м ребенком из двойни или тройни, характерно критически низкое содержание триглицеридов (0,01–0,1 ммоль/л). Не всегда при рождении у детей содержание триглицеридов в крови одинаковое. Гипотриглицеридемия ассоциирована с перинатальной гипоксией, острой дыхательной недостаточностью и развитием осложнений в раннем неонатальном периоде.

**Заключение.** Для детей, родившихся от многоплодной беременности, при рождении характерны нарушения обмена триглицеридов и холестерина в крови различной степени. Наиболее характерны пары: у одного ребенка очень низкое содержание триглицеридов (менее 0,2 ммоль/л), у другого — среднее (0,21–0,5 ммоль/л). У всех детей из тройни определяются разные уровни триглицеридов крови независимо от порядка рождения. Течение раннего неонатального периода характеризуется стабилизацией содержания триглицеридов и холестерина в крови, но скорость продукции триглицеридов различная. Наиболее интенсивный ее рост отмечается у детей из двоен с низким содержанием триглицеридов при рождении.

**Ключевые слова:** новорожденные, многоплодие, триглицериды, холестерин.

**Для цитирования:** Перепелица С.А. Особенности показателей липидного обмена у новорожденных от многоплодной беременности в раннем неонатальном периоде. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 56–62. DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–56–62

**Purpose.** The study aims at testing selected lipid metabolism indicators in newborns born to multiple pregnancies.

**Characteristics of children and research methods.** The study included 99 newborns born to multiple pregnancies. The study set comprised 36 twins and 9 triplets. Triglycerides and cholesterol were measured.

**Results.** The content of blood triglycerides in children born of multiple pregnancies varies widely. The study found that 32% of newborns from twins and triplets have low perinatal TG production. For 12,5% of premature babies born 2nd or 3rd from twins or triplets, a critically low TG content (0,01–0,1 mmol/l) is characteristic. The TG content in the blood is not always the same in children at birth. Hypotriglyceridemia is associated with perinatal hypoxia, acute respiratory failure and the development of complications in the early neonatal period.

**Conclusion.** Children born of a multiple pregnancy, at birth, tend to present with metabolic disorders of triglycerides and blood cholesterol of various degrees. The most characteristic pairs are: a very low TG content (less than 0,2 mmol/L) in one child and an average (0,21–0,5 mmol/L) in the other. All children from the triplet have different blood triglycerides, regardless of the order of birth. In the course of the early neonatal period the contents of triglycerides and blood cholesterol stabilize, but the triglyceride production rates are different. The most intensive rise is observed in twins with a low content of triglycerides at birth.

**Key words:** Newborns, multiple births, triglycerides, cholesterol.

**For citation:** Perepelitsa S.A. Lipid profile features of newborns from multiple pregnancy in the early neonatal period. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(2): 56–62 (in Russ). DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–56–62

В последние десятилетия разработаны современные методы профилактики и лечения осложнений многоплодной беременности, но, несмотря

на применение современных технологий вынашивания, частота развития гестационных осложнений, перинатальная заболеваемость и смертность новорожденных остаются высокими [1–4]. Многоплодная беременность, полученная в том числе с помощью экстракорпорального оплодотворения — фактор высокого риска преждевременных родов, плацентарной недостаточности. Течение гестационного периода осложняется нарушением микрореологических параметров крови, которые связаны преимущественно с эритроцитарным звеном гиперкоагуляции [5, 6].

© Перепелица С.А., 2022

**Адрес для корреспонденции:** Перепелица Светлана Александровна — д.м.н., проф. кафедры хирургических дисциплин медицинского института Балтийского федерального университета им. И. Канта; вед. науч. сотр. научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, ORCID: 0000–0002–4535–9805,236041 236016 Калининград, ул. А. Невского д. 14

Анализ перинатальных исходов показал, что при индуцированной беременности у новорожденных достоверно чаще развиваются перинатальная гипоксия, респираторный дистресс-синдром, неонатальная желтуха [3, 7]. У недоношенных новорожденных во время неблагоприятно протекающей многоплодной беременности происходит антенатальное повреждение наноструктуры мембран эритроцитов [3, 8].

Липидный обмен играет важную роль в метаболической адаптации организма в физиологических условиях и подвержен значительным изменениям при беременности, развитии различных заболеваний у новорожденных [9, 10]. Холестерин необходим для развития эмбриона и плода. В транспорте холестерина роль играют плацентарные эндотелиальные клетки [11–13]. Гестоз сопровождается дисбалансом липидов в ткани хориона: снижением уровня фосфолипидов и холестерина и повышением удельного веса свободных жирных кислот [14, 15].

Гипертриглицеридемия у матери — физиологическое состояние в III триместре беременности, которое обеспечивает эффективный транспорт питательных веществ плоду. Липаза липопротеинов плаценты участвует в начальной стадии трансплацентарного переноса жирной кислоты [16]. Триглицериды переносятся в кровь к плоду как липопротеины [17]. Транспорт триглицеридов через синцитиотрофобласт плаценты сложен, для этого необходим их гидролиз в свободные жирные кислоты [18, 19]. Наибольший интерес представляет состояние липидного обмена у новорожденных в раннем периоде адаптации. Понимание того, как происходит перестройка обмена триглицеридов и холестерина, позволят улучшить раннюю диагностику и лечение этого контингента пациентов.

**Цель исследования:** изучение некоторых показателей липидного обмена у новорожденных, рожденных от многоплодной беременности, сравнительный анализ изменений концентрации триглицеридов и холестерина у детей различных групп в раннем неонатальном периоде.

#### **Характеристика пациентов и методы исследования**

В исследование включены 99 новорожденных, родившихся от многоплодной беременности. В выборке 22 бихориальных биамниотических, 14 монохориальных биамниотических двоен, 9 трихориальных триамниотических троен. Методом экстракорпорального оплодотворения получены 15 двоен и 9 троен.

Во всех случаях зарегистрировано неблагоприятное течение беременности: угроза прерывания в различные сроки, истмико-цервикальная недостаточность, хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, сахарный диабет различного

типа, преэклампсия тяжелой степени, артериальная гипертензия и другие соматические заболевания, влияющие на течение гестационного процесса. Как правило, имело место сочетание нескольких неблагоприятных факторов у одной беременной. Практически все беременные родоразрешены оперативным путем.

Основные клинические характеристики новорожденных представлены в табл. 1. Клиническая оценка состояния ребенка при рождении включала оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения. При рождении всем новорожденным оказана первичная или реанимационная помощь, в соответствии с порядком оказания медицинской помощи по профилю «неонатология» [20]. Новорожденные получали комплексное лечение, направленное на обеспечение жизненно важных функций: искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), инфузионную, кардиотоническую и симптоматическую терапию. Новорожденные, включенные в исследование, не получали препараты, которые могли бы влиять на продукцию триглицеридов и холестерина.

Количество триглицеридов и холестерина в центральной венозной крови новорожденных определяли в первые часы постнатальной жизни и на 5-е сутки на аппарате SAPPHIR 400, версия 1,8 (Tokyo Boeki LTD, Japan). Использовали ферментативный фотометрический тест с глицерол-3-фосфатоксидазой (набор реагентов Triglycerides DiaS) для определения уровня триглицеридов и ферментативный фотометрический тест CHOD-PAP (набор реагентов Cholesterol DiaS) при определении уровня холестерина.

Первый образец крови для оценки концентрации триглицеридов и холестерина брали до начала энтерального питания, второй — на 5-сутки, после 6-часового ночного интервала между кормлениями. Энтеральное питание начинали через 4–6 ч после рождения специализированной молочной смесью, предназначенной для кормления недоношенных детей, согласно гестационному возрасту. Кормление детей осуществляли согласно стратегии раннего трофического энтерального питания с постепенным увеличением разового объема, с учетом срока гестации, функциональной зрелости желудочно-кишечного тракта. Признаков дисфункции желудочно-кишечного тракта, некротического энтероколита в исследуемых группах не было. Парентеральное питание аминокислотами и глюкозой начинали в первые сутки жизни. Жировые эмульсии не применяли.

Критериями включения в исследование были неблагоприятное течение многоплодной беременности, в том числе полученной с помощью экстракорпорального оплодотворения, и прогнозируемое тяжелое состояние ребенка при рождении. Критериями исключения — врожденные пороки развития у новорожденного, здоровые новорожденные.

При рождении у новорожденных выявили различия в перинатальном содержании триглицеридов в крови, в связи с чем пациенты были разделены на 3 группы:

- группа А – 32 новорожденных с содержанием триглицеридов в крови менее 0,2 ммоль/л;
- группа В – 46 детей с содержанием триглицеридов в крови 0,21–0,5 ммоль/л;
- группа С – 21 ребенок с содержанием триглицеридов в крови 0,51–1,1 ммоль/л.

Статистически значимых различий между группами по сроку гестации, массе тела и росту не выявлено (табл. 1). У большинства новорожденных были светлые околоплодные воды ( $p>0,05$ ).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft Inc., США). Цель статистического исследования – выявить вероятную закономерность влияния некоторых показателей липидного обмена на течение раннего неонатального периода у новорожденных. При сравнении полученных данных использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Для данных, распределение которых в вариационном ряду носило нормальный характер, использовали среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ). Для количественных признаков, отличных от нормального распределения, определяли медиану ( $Me$ ) и межквартильный размах [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]. В исследуемой выборке качественные данные анализировали путем вычисления доли наблюдений (в процентах). Сравнение групп по качественному признаку проводили с помощью критерия  $\chi^2$  или точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p\leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

У детей групп А и В медиана оценки по шкале Апгар статистически значимо ниже, чем в группе С ( $p=0,0005$ ;  $p=0,01$ ). Клинические признаки острой

дыхательной недостаточности и необходимость искусственной вентиляции легких у новорожденных групп А и В встречались статистически значимо чаще, чем в группе С ( $p=0,0008$ ;  $p=0,009$ ). При рождении у всех новорожденных, включенных в исследование, были признаки гипоксии различной степени тяжести.

Содержание триглицеридов в крови новорожденных представлено на рис. 1. При рождении у детей группы А содержание триглицеридов в крови было статистически значимо ниже, чем у детей групп В и С ( $p<0,001$ ). Средняя величина исследуемого показателя в этих группах выше в 2 и 4,6 раза соответственно по сравнению с группой А. В группе А было 9 полных двоен, из них 6 – бихориальные биамниотические и 3 – монохориальные биамниотические, т.е. у обоих детей из этих двоен в крови выявлена низкая продукция триглицеридов. В остальных случаях низкая продукция триглицеридов при рождении выявлена у 4 (12,5%) детей – первых из двойни, у 6 (18,8%) детей – вторых из двойни, по одному (3,1%) ребенку – первому и второму из тройни и 2 (6,2%) ребенка – третьи из тройни. У других детей из двойни и тройни содержание триглицеридов в крови превышало 0,2 ммоль/л, и они находятся в разных группах исследования: большинство из них – в группе В, один новорожденный, 2-й из двойни – в группе С.

Таким образом, низкая продукция триглицеридов при рождении характерна для 40,6% детей, родившихся первыми из двойни, для 46,9% детей, родившихся вторым из двойни, и 12,5% новорожденных из тройни. Кроме того, в исследовании установлено, что для 12,5% недоношенных детей, рожденных 2-м или 3-м ребенком из двойни или тройни, характерно критически низкое содержание триглицеридов (0,01–0,1 ммоль/л).

В группе В при рождении содержание триглицеридов у детей в крови было статистически значимо ниже, чем в группе С ( $p<0,001$ ). В этой группе

Таблица 1. Основные клинические характеристики новорожденных, % ( $M\pm SD$ ;  $Me [Q_1; Q_3]$ )

Table 1. The main clinical characteristics of newborns, % ( $M\pm SD$ ;  $Me [Q_1; Q_3]$ )

Показатель	Группа А (n=32)	Группа В (n=46)	Группа С (n=21)	$P_{A-B}$	$P_{A-C}$	$P_{B-C}$
Срок гестации, нед	32,9±2,9	33,6±2,3	34,1±1,5	0,2	0,07	0,4
Масса тела, г	1883,7±498	1986,7±380	1786,7±437	0,3	0,7	0,06
Рост, см	42,4±4	42,5±3	41,8±3,4	0,9	0,6	0,4
Светлые околоплодные воды, %	93,8	97,7	90,5	0,4	0,7	0,2
Оценка по шкале Апгар, баллы						
на 1-й минуте жизни	5 [4; 7]*	5 [4; 7]**	7 [5,5; 7]	0,9	0,004	0,003
на 5-й минуте жизни	7 [6; 7]	7 [6; 7]	7 [7; 7]	0,2	0,5	0,2
Необходимость ИВЛ, %	68,8*	54,3**	19	0,19	0,0008	0,009

Примечание. Различия статистически значимы между группами \* – А и С; \*\* – В и С.

13 полных двоен, из них 7 — бихориальные биамниотические, 6 — монохориальные биамниотические, и 1 — трихориальная триамниотическая тройня, т.е. у 63% детей продукция триглицеридов при рождении одинаковая, независимо от порядка рождения. В остальных случаях в зависимости от порядка рождения дети в группе распределились следующим образом: 1-й ребенок из двойни — 9 (19,6%), 2-й ребенок из двойни — 3 (6,5%); 1-й и 2-й новорожденные из тройни — по 2 (4,3%), 3-й ребенок — 1 (2,2%). У остальных детей из двойни и тройни содержание триглицеридов в крови выходит за референсные значения показателя, и эти дети находятся в других статистических группах. Установлено, что в группе В у 47,8% 1-х детей из двойни, у 34,8% 2-х детей из двойни, по 6,5% детей, рожденных 2-м и 3-м из тройни, и 4,3% детей, рожденных 3-м из тройни, продукция триглицеридов находится в пределах референсного диапазона.

При рождении у новорожденных группы С содержание триглицеридов в крови было максимальным по сравнению с таковым в группах А и В. В группе С 1 полная бихориальная биамниотическая двойня, 2 трихориальных триамниотических тройни, т.е. 38% детей имеют одинаковое содержание триглицеридов при рождении. Остальные новорожденные распределились следующим образом: 1-й ребенок из двойни — 1 (4,8%), 2-й ребенок — 5 (23,8%); 1-й ребенок из тройни — 3 (14,3%), 2-й и 3-й дети — по 2 (9,5%).

Таким образом, максимальное число полных двоен, у которых выявлена одинаковая продукция триглицеридов при рождении, соответствующая определенным референтным значениям, находятся в группах А и В. В группах А и В 1-х детей из двойни больше, чем в группе С ( $p=0,02$ ;  $p=0,006$  соответственно). В группе А по сравнению с группой В преобладают 2-е дети из двойни ( $p=0,05$ ). Новорожденные из тройни в 66,7% случаев находятся в разных статистических группах, т.е. содержание триглицеридов в крови при рождении у них различное.

К 5-м суткам жизни у новорожденных всех групп произошло статистически значимое увеличение концентрации триглицеридов в крови ( $p<0,001$ ): у новорожденных группы А — в 6 раз, в группе В — в 3,1 раза, в группе С — 2,1 раза. Таким образом, наиболее интенсивная продукция триглицеридов в крови характерна для детей группы А, у которых исходно был низкий уровень триглицеридов. У этих детей в раннем периоде выявлена напряженная метаболическая адаптация. Однако, несмотря на интенсивный рост продукции триглицеридов в крови, в конце раннего неонатального периода у новорожденных группы А содержание триглицеридов оставалось статистически значимо ниже, чем у детей групп В ( $p=0,01$ ) и С ( $p=0,002$ ). Низкое содержание триглицеридов в крови при рождении свидетельствует о глубоких расстройствах метаболизма в перинатальном периоде.

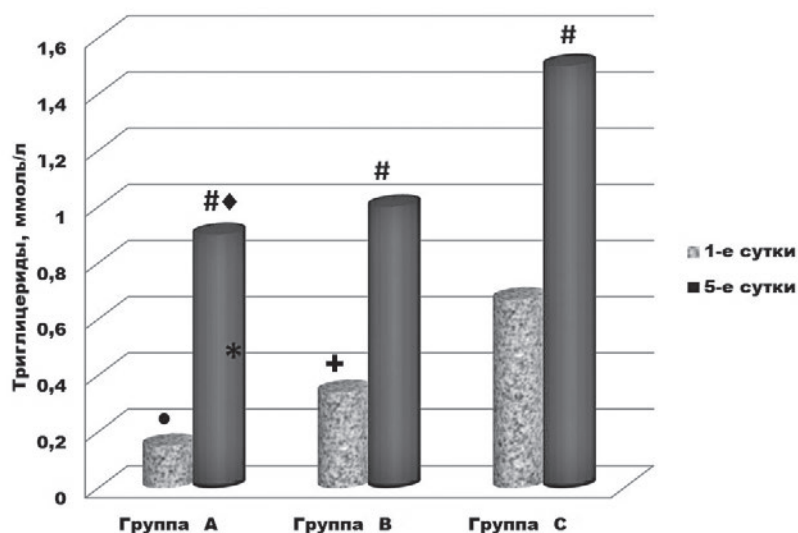


Рис. 1. Динамика концентрации триглицеридов в процессе лечения.

Различия статистически значимы ( $p\leq 0,05$ ): • — в группе А по сравнению с группами В и С в 1-е сутки жизни; + — в группе В по сравнению с группой С в 1-е сутки жизни; # — в группах на 5-е сутки жизни по сравнению с первыми сутками; ♦ — в группе А по сравнению с группами В и С на 5-е сутки жизни.

Fig. 1. Dynamics of triglycerides during treatment.

• — statistically significant differences in group “A”, compared with groups “B” and “C” on the first day of life,  $p\leq 0,05$ ; + — statistically significant differences in group “B”, compared with group “C” on the first day of life,  $p\leq 0,05$ ; # — statistically significant differences in groups on the 5th day of life, compared with the first day,  $p\leq 0,05$ ; ♦ — statistically significant differences in group “A”, compared with groups “B” and “C” on the fifth day of life,  $p\leq 0,05$ .

Другим важным показателем липидного обмена служит холестерин, содержание которого в крови новорожденных представлено на рис. 2. При рождении у детей всех групп имелась гипохолестеринемия. Статистически значимых различий между группами не выявлено. К 5-м суткам жизни у новорожденных всех групп содержание холестерина в крови статистически значимо увеличилось, т.е. ранний период адаптации характеризуется нормализацией продукции холестерина у детей всех групп.

Гипотриглицеридемия при рождении ассоциирована с перинатальной гипоксией, острой дыхательной недостаточностью и развитием осложнений в раннем неонатальном периоде (табл. 2). При рождении у новорожденных групп А и В, по сравнению с группой С имелись признаки гипоксии и низкая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни ( $p=0,04$ ;  $p=0,03$ ).

В структуре осложнений наибольшее клиническое значение имеют острая дыхательная недостаточность, нарушения кровообращения, которые в дальнейшем определяют исход заболевания. В проведении ИВЛ чаще нуждались новорожденные групп А ( $p=0,001$ ) и В ( $p=0,009$ ) по сравнению с детьми группы С. В группе А из 9 полных двоен 6 нуждались в проведении ИВЛ. В остальных случаях респираторная терапия проводилась 1-му ребенку из двойни в 12,5% случаев, 2-му — в 9,4%, 2-му из тройни — в 3,1%, 3-му — в 6,2%. В группе В из 13 полных двоен 7 нуждались в проведении ИВЛ. В остальных случаях респираторная терапия проводилась 1-му и 2-му детям из двойни по 8,7% случаев, 1-му ребенку из тройни — в 4,3%, 2-му — в 2,2%. В группе С в проведении ИВЛ нуждались только 19% 2-х детей из двойни.

Таблица 2. Структура осложнений у новорожденных ( $M \pm SD$ ;  $Me [Q_1; Q_3]$ )

Table 2. The structure of complications in newborns ( $M \pm SD$ ;  $Me [Q_1; Q_3]$ )

Показатель	Группа А ( $n=32$ )	Группа В ( $n=46$ )	Группа С ( $n=21$ )	$P_{A-B}$	$P_{A-C}$	$P_{B-C}$
Оценка по шкале Апгар, баллы						
на 1-й минуте	5*	5**	7	0,9	0,04	0,03
на 5-й минуте	7	7	7	0,2	0,4	0,3
Острая дыхательная недостаточность III степени, %	68,8*	54,3**	19%	0,19	0,0008	0,009
Нарушения кровообращения, %	15,6	6,5	0	0,2	0,06	0,2
Внутрижелудочковые кровоизлияния, %	0	4,3	0	0,26	1,0	0,36
Длительность ИВЛ, ч ( $Me [Q_1; Q_3]$ )	72 [49; 168]	72 [45; 116]	74,5 [60; 158,5]	0,5	0,9	0,7

Примечание. Различия статистически значимы между группами \* — А и С; \*\* — В и С. ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

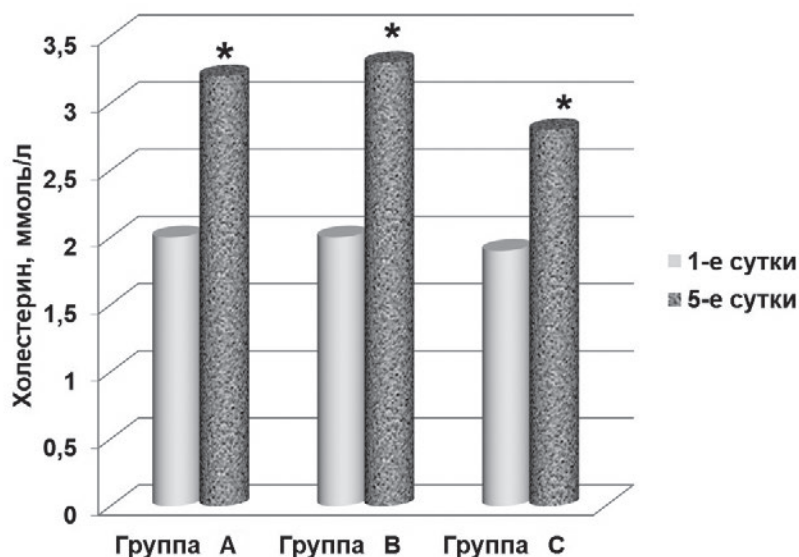


Рис. 2. Динамика концентрации холестерина в процессе лечения.

\* — статистически значимые различия в группах по сравнению с 1-ми сутками жизни ( $p \leq 0,05$ ).

Fig. 2. Dynamics of cholesterol in the course of treatment.

\* — statistically significant differences in groups, compared with the first day of life ( $p \leq 0,05$ ).

Расстройства центральной гемодинамики выявлены только у детей групп А и В. Гемодинамически нестабильными в группе А были оба ребенка из одной бихориальной биамниотической двойни, два 1-х ребенка из монохориальной биамниотической двойни, один 2-й новорожденный из трихориальной триамниотической тройни. В группе В нарушения кровообращения были у 2 (4,3%) детей, 2-х из двойни (монохориальной и бихориальной биамниотической), и 1 (2,1%) 1-го из монохориальной биамниотической двойни. Внутрижелудочковые кровоизлияния были только у 1-х детей из трихориальной триамниотической тройни группы В, у них содержание триглицеридов в крови составляло 0,23 ммоль/л. Чем выше содержание триглицеридов крови при рождении, тем меньше осложнений у новорожденных. В группе С минимальное число детей нуждались в проведении ИВЛ, нарушения кровообращения и внутрижелудочковые кровоизлияния отсутствуют. Несмотря на наличие полиорганной недостаточности, летальных исходов в исследуемых группах не было.

Липидный обмен — важная составляющая пренатального развития плода. Перинатальная продукция компонентов этого вида обмена имеет особенности в раннем неонатальном периоде при многоплодии. В исследовании выявлено, что 32% новорожденных из двойни и тройни имеют низкую перинатальную продукцию триглицеридов. У глубоконедоношенных новорожденных со сроком гестации 25–30 нед содержание триглицеридов в крови крайне низкое, причем у отдельных новорожденных определяется следовая концентрация исследуемого вещества.

Вероятно, основной патогенетический фактор, способствующий гипотриглицеридемии у отдельных глубоконедоношенных детей при многоплодии — нарушение функции плаценты, которая служит транспортным каналом для липидов от матери к плоду. На этот транспорт могут влиять заболевания у матери, связанные с липидным обменом. Отношения материнского липидного обмена с липидным профилем новорожденного до сих пор недостаточно изучены. Некоторые авторы сообщают о переносе липидов через плаценту, но этого транспорта недостаточно, чтобы влиять на концентрацию липидов в плазме плода и новорожденного при рождении. Физиологические и биохимические механизмы переноса питательных веществ через плаценту довольно сложны. По мнению других авторов, триглицериды

не переносятся от матери к плоду [9]. На перинатальную продукцию триглицеридов влияют аномалии плацентации, угроза прерывания беременности, хроническая внутриутробная гипоксия, срок и способ родоразрешения. Наиболее низкие уровни триглицеридов при рождении характерны для новорожденных с экстремально низкой массой тела, предлежанием и отслойкой плаценты [21, 22]. Вероятно, эти факторы способствуют нарушению гидролиза триглицеридов, что препятствует его транспорту через синцитиотрофобласт плаценты [18, 19]. Морфологическая незрелость плаценты при недоношенной беременности, вероятно, не может выполнять свои функции, что не способствует полноценной продукции триглицеридов.

Экзогенный холестерин секретируется различными акцепторами плаценты [11]. Вероятно, процесс образования холестерина плодом филогенетически более ранний и в меньшей степени зависит от транспорта через плаценту. Перинатальное содержание холестерина не зависит от гестационного возраста и вида многоплодия.

## Заключение

Для детей, родившихся от многоплодной беременности, при рождении характерны нарушения обмена триглицеридов и холестерина крови различной степени. Наиболее вариабельным является содержание триглицеридов. Из 36 двоен, включенных в исследование, у 23 содержание триглицеридов крови при рождении было одинаковым, в остальных случаях выявлена различная продукция исследуемого вещества. Наиболее характерны пары: у одного ребенка очень низкое содержание триглицеридов (менее 0,2 ммоль/л), у другого — 0,21–0,5 ммоль/л. У большинства детей из тройни определяются разные уровни триглицеридов крови, независимо от порядка рождения.

Гипотриглицеридемия ассоциирована с асфиксией при рождении, развитием острой дыхательной недостаточности. С возрастанием содержания триглицеридов в крови частота развития этих осложнений снижается. Течение раннего неонатального периода характеризуется стабилизацией содержания триглицеридов и холестерина в крови, но скорость продукции триглицеридов различная. Наиболее интенсивный рост отмечается у детей из двоен с низким содержанием триглицеридов при рождении.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Trivedi D.* Cochrane review summary: specialized antenatal clinics for women with a multiple pregnancy for improving maternal and infant outcomes. *Prim Health Care Res Dev* 2014; 15(1): 3–4. DOI: 10,1017/S1463423613000583
2. *Dodd J.M., Grivell R.M., O'Brien C.M., Dowswell T., Deussen A.R.* Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10:CD012024. DOI: 10,1002/14651858.CD012024.pub2
3. *Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В.* Дыхательная недостаточность у недоношенных детей, рожденных от многоплодной беременности. *Общая реаниматология*

- 2010; 6(6): 6–18. [*Perepelitsa S. A., Golubev A. M., Moroz V.V.* Respiratory Failure in Premature Babies Born from Multiple Pregnancy. *Obshchaya Reanimatologiya* 2010; 6(6): 6–18. (in Russ.)] DOI: 10,15360/1813–9779–2010–6–18
4. *Калинина Е.А., Владимирова И.А., Сухих Г.Т.* Монохориальная триамниотическая тройня в программе ВРТ: клиническое наблюдение. *Акушерство и гинекология* 2016; 4: 151–153. [*Kalinina E.A., Vladimirova I.V., Sukhikh G.T.* Monochorionic triamniotic triplet pregnancy in an assisted reproductive technology program: a clinical case. *Akusherstvo i ginekologiya* 2016; 4: 151–153. (in Russ.)] DOI: 10,18565/aig.2016,4.151–153
  5. *Мартыненко П.Г., Волков В.Г.* Прогнозирование преждевременных родов на основе выявления наиболее значимых факторов риска. *Акушерство и гинекология* 2012; 1:103–108. [*Martynenko P.G., Volkov V.G.* Prediction of preterm labor from the identification of the most significant risk factors. *Akusherstvo i ginekologiya* 2012; 1:103–108. (in Russ.)]
  6. *Буранова Ф.Б., Федорова Т.А., Еришова Л.И.* Особенности макро- и микрореологических свойств крови у беременных с плацентарной недостаточностью после экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология* 2012; 1: 88–93. [*Buranova F.B., Fedorova T.A., Ershova L.I.* Macro- and microreological properties of blood in pregnant women with placental insufficiency after in vitro fertilization. *Akusherstvo i ginekologiya* 2012; 1: 88–93. (in Russ.)]
  7. *Александрова Н.В., Баев О.Р., Иванец Т.Ю.* Преждевременные роды при беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Пути профилактики. *Акушерство и гинекология* 2012; 4(2): 33–38. [*Aleksandrova N.V., Bayev O.R., Ivanets T.Yu.* Premature birth in assisted reproductive technology pregnancy: ways of prevention. *Akusherstvo i ginekologiya* 2012; 4(2): 33–38. (in Russ.)]
  8. *Перепелица С.А., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Алексеева С.В.* Особенности мембран эритроцитов недоношенных новорожденных при многоплодной беременности. *Общая реаниматология* 2014; 1(10): 12–24. [*Perepelitsa S.A., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Alekseeva S.V.* The Specific Features of Red Blood Cell Membranes in Premature Neonates Due to Multiple Pregnancy. *Obshchaya Reanimatologiya* 2014; 1(10): 12–24. (in Russ., in Engl.)] DOI: 10,15360/1813–9779–2014–1–12–24
  9. *Herrera E.* Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine* 2002; 19(1): 43–55. DOI: 10,1385/ENDO: 19:1:43
  10. *Cheng Y., Liu S., Lin R., Wang J., Peng T., Zhang Q., Cheng H.* Plasma and amniotic fluid PPAR $\gamma$  is involved in the lipid metabolism of maternal-fetal interface cells. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31 (20): 2656–2664. DOI: 10,1080/14767058,2017,1350641
  11. *Ferchaud-Roucher V., Rudolph M.C., Jansson T., Powell T.L.* Fatty acid and lipid profiles in primary human trophoblast over 90h in culture. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2017; 121: 14–20. DOI: 10,1016/j.plefa.2017.06.001
  12. *Woollett L.A.* Transport of maternal cholesterol to the fetal circulation. *Placenta* 2011; 32:221–2018. DOI: 10,1016/j.placenta.2011.01.011
  13. *Kallol S., Huang X., Müller S., Ontsouka C.E., Albrecht C.* Novel Insights into Concepts and Directionality of Maternal Fetal Cholesterol Transfer across the Human Placenta. *Int J Mol Sci* 2018; 19(8). pii: E2334. DOI: 10,3390/ijms19082334
  14. *Тюрина Е.П., Котлова Е.В., Власов А.П., Ледяйкина Л.В., Гордеева Ю.В.* Изменение липидного метаболизма плаценты у беременных с гестозом. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки* 2011; 4(20): 89–96. [*Tyurina E.P., Kotlova E.V., Vlasov A.P., Ledyaykina L.V., Gordeeva Yu.V.* Changes in the lipid metabolism of the placenta in pregnant women with preeclampsia. *Izvestiya vysshih uchebnyh zavedenii. Povolzhskii region. Meditsinskie nauki* 2011; 4(20): 89–96. (in Russ.)]
  15. *Тюрина Е.П., Поршина О.В., Котлова Е.В., Гордеева Ю.В.* Модификация липидного обмена у беременных с гестозом. *Вестник РГМУ. Спец. выпуск* 2011; 2: 50–52 [*Tyurina E.P., Porshina O.V., Kotlova E.V., Gordeeva Yu.V.* Modification of lipid metabolism in pregnant women with preeclampsia. *Vestnik RGMU. Specialist. release* 2011; 2: 50–52. (in Russ.)]
  16. *Magnusson-Olsson A.L., Lager S., Jacobsson B., Jansson T., Powell T.L.* Effect of maternal triglycerides and free fatty acids on placental LPL in cultured primary trophoblast cells and in a case of maternal LPL deficiency. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293(1): 24–30. DOI: 10,1152/ajpendo.005712006
  17. *Fielding B.A., Frayn K.N.* Lipoprotein lipase and the disposition of dietary fatty acids. *Br J Nutr* 1998; 80: 495–502
  18. *Waterman I.J., Emmison N., Dutta-Roy A.K.* Characterisation of triacylglycerol hydrolase activities in human placenta. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1394: 169–176
  19. *Waterman I.J., Emmison N., Sattar N., Dutta-Roy A.K.* Further characterization of a novel triacylglycerol hydrolase activity (pH 6.0 optimum) from microvillous membranes from human term placenta. *Placenta* 2000; 21: 813–823
  20. *Неонатология. Национальное руководство.* Под ред. *Володин Н.Н.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [*Neonatology. National guide.* Editor *Volodin N.N.* Moscow: GJeOTAR-Media; 2009. (in Russ.)]
  21. *Перепелица С.А., Седнев О.В.* Перинатальное нарушение обмена триглицеридов и холестерина у новорожденных. *Общая реаниматология* 2015; 11 (6): 28–37. [*Perepelitsa S.A., Sednev O.V.* Perinatal triglyceride and cholesterol metabolic disturbances in newborn infants *Obshchaya Reanimatologiya* 2015; 11 (6): 28–37. (in Russ., In Engl.)]. DOI: 10,15360/1813–9779-2012–3–18
  22. *Kelishadi R., Badiie Z., Adeli K.* Cord blood lipid profile and associated factors: baseline data of a birth cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21(6): 518–24. DOI: 10,1111/j.1365–3016,2007,00870.x

Поступила: 10.11.20

Received on: 2020.11.10

**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.

## Состояние здоровья детей, рожденных у матерей, перенесших преэклампсию

А.Л. Каравеева<sup>1</sup>, Л.А. Тимофеева<sup>1</sup>, В.В. Зубков<sup>1</sup>, Н.Е. Кан<sup>1,2</sup>, В.Л. Тютюнник<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Перинатальный центр Европейского медицинского центра, Москва, Россия

## The health status of children born to mothers with preeclampsia

A.L. Karavaeva<sup>1</sup>, L.A. Timofeeva<sup>1</sup>, V.V. Zubkov<sup>1</sup>, N.E. Kan<sup>1,2</sup>, V.L. Tyutyunnik<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Perinatal Center of the European Medical Center, Moscow, Russia

**Цель исследования.** Изучение перинатальных и неонатальных исходов у новорожденных детей, родившихся у матерей с преэклампсией.

**Характеристика пациентов и методы исследования.** Проанализированы перинатальные исходы у 559 пар мать–новорожденный, разделенных на 2 группы: в 1-ю группу включены 200 детей от матерей с преэклампсией (143 — с умеренной и 57 — с тяжелой преэклампсией), во 2-ю группу — 359 новорожденных от пациенток с физиологическим течением беременности. Проведен анализ клинично-anamnestических данных, особенностей течения беременности, родов и раннего неонатального периода. Оценка состояния детей при рождении проводили по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, физического развития — при помощи центильных таблиц для доношенных и недоношенных новорожденных (INTERGROWTH-21st), невроно-мышечной и физической зрелости — по шкале Ballard.

**Результаты.** Установлено, что развитие преэклампсии у матери ассоциируется с метаболическими и гематологическими нарушениями, инфекционно-воспалительными заболеваниями; выявлена прямая корреляция между данными осложнениями, сроком манифестации и тяжестью преэклампсии. Заболеваемость, а также структура патологических изменений в неонатальном периоде обуславливали более длительное пребывание детей этой группы после рождения в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных, а также требовали тщательного наблюдения и углубленного обследования на втором этапе выхаживания.

**Заключение.** Преэклампсия — фактор риска неонатальных осложнений. Выявленные особенности адаптации у новорожденных детей, рожденных у пациенток с преэклампсией, и структура патологических состояний и заболеваний в раннем неонатальном периоде определяют тактику ведения и своевременность лечебно-диагностических мероприятий, направленных на улучшение оказания медицинской помощи беременной и впоследствии новорожденному.

**Ключевые слова:** новорожденные, преэклампсия, неонатальные исходы, неонатальные осложнения.

**Для цитирования:** Каравеева А.Л., Тимофеева Л.А., Зубков В.В., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Состояние здоровья детей, рожденных у матерей, перенесших преэклампсию. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2022; 67:(2): 63–70. DOI: 10,21508/1027-4065-2022-67-2-63-70

**Purpose.** Study of perinatal and neonatal outcomes in newborns born to mothers with preeclampsia.

**Characteristics of children and research methods.** Perinatal outcomes were analyzed in 559 mother–newborn pairs divided into 2 groups: Group 1 included 200 children to mothers with preeclampsia (143 with moderate and 57 with severe preeclampsia). Group 2 was composed of 359 newborns to mothers with a physiological course of pregnancy. The medical history, features of the course of pregnancy, delivery, and the early neonatal period were analyzed. The condition of newborns was assessed on the Apgar scale at 1 and 5 minutes, the assessment of physical development — using centile tables for full-term and premature newborns (INTERGROWTH-21st), the assessment of neuromuscular and physical maturity on the Ballard scale.

**Results.** The study showed that children born to mothers with preeclampsia are significantly more likely to have metabolic and hematological disorders, a higher risk of developing infectious and inflammatory diseases, and a direct correlation with the period of manifestation and severity of preeclampsia. The higher occurrence of these conditions and the structure of pathological changes in the neonatal period led to a longer stay of children of this group after birth at newborn intensive care units, and also required observation at the second stage of nursing.

**Conclusion.** Preeclampsia is a risk factor for neonatal complications. The identified features of adaptation in newborns from patients with preeclampsia and the structure of pathological conditions in the early neonatal period should determine the management tactics and timeliness of treatment and diagnostic measures aimed at improving the provision of medical care to the pregnant woman and subsequently the newborn.

**Key words:** Newborns, preeclampsia, neonatal outcomes, neonatal complications.

**For citation:** Karavaeva A.L., Timofeeva L.A., Zubkov V.V., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. The health status of children born to mothers with preeclampsia. *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2022; 67:(2): 63–70 (in Russ). DOI: 10,21508/1027-4065-2022-67-2-63-70

**П**реэклампсия относится к группе больших акушерских синдромов и представляет собой одно из самых тяжелых осложнений беременности, ассоциирующихся с высокими материнской и перинатальной заболеваемостью и смертностью [1–3]. Несмотря на совершенствование медицинской помощи беременным, частота развития преэклампсии не имеет тенденции к снижению

и составляет 3–10% [4–6]. Как известно, предрасполагающими факторами служат артериальная гипертензия, метаболические нарушения, многоплодная беременность, поздний репродуктивный возраст, преэклампсия при предшествующих беременностях и др. [7–9]. Развитие данного осложнения сопровождается высокой частотой (10–12%) преждевременных родов [7, 10–12]. По данным Всемирной органи-

зации здравоохранения, более 15 млн недоношенных детей рождаются от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией [13, 14].

Безусловно, высокий риск развития патологических состояний в организме матери и рождения недоношенного ребенка создают необходимость принятия крайне взвешенных решений с определением адекватной акушерской тактики [6, 11]. Существует мнение, что единственным радикальным методом лечения преэклампсии является родоразрешение [15, 16]. Принципы ведения беременности у женщин с преэклампсией, направленные на предотвращение тяжелых осложнений, стабилизацию состояния матери и плода, коррекцию патологических состояний, за последние годы претерпели существенные изменения [2, 17, 18]. Постоянно ведется активный поиск путей пролонгирования беременности до более доношенного срока. Это привело к тому, что большинство недоношенных новорожденных рождаются на сроке 34–36 нед, т.е. поздними недоношенными (late-preterm, near-term) [7, 13, 14]. Согласно данным литературы в раннем неонатальном периоде дети, рожденные у матерей с преэклампсией, имеют различные нарушения периода адаптации, высокий риск реализации внутриутробной инфекции, респираторных, гематологических и метаболических нарушений [9, 13, 19]. Изучение влияния преэклампсии на неонатальные исходы остается актуальным и требует тщательного анализа для снижения частоты заболеваемости новорожденных.

**Цель исследования:** изучить перинатальные и неонатальные исходы у новорожденных детей, родившихся у матерей с преэклампсией.

© Коллектив авторов, 2022

**Адрес для корреспонденции:** Караваява Анна Леонидовна — зав. по клинической работе отделения новорожденных Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова,

e-mail: a\_karavaeva@oparina4.ru

Тимофеева Лейла Акакиевна — к.м.н., зав. отделением новорожденных Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова,

Зубков Виктор Васильевич — д.м.н., дир. института неонатологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова,

ORCID: 00000001–8366–5208

117997 Москва ул. Академика Опарина, д. 4

Кан Наталья Енкиновна — д.м.н., проф., гл. врач Перинатального центра Европейского медицинского центра; проф. кафедры акушерства и гинекологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова,

ORCID: 0000–0001–5087–5946

117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Тютюнник Виктор Леонидович — д.м.н., проф., зам. гл. врача Перинатального центра Европейского медицинского центра; вед. науч. сотр. отдела инновационных научных проектов департамента организации научной деятельности Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова,

ORCID: 0000–0002–5830–5099

125040 Москва, ул. Правды, д. 15, стр. 1

## Характеристика пациентов и методы исследования

Проведен анализ медицинской документации новорожденных детей, включающий оценку течения раннего неонатального периода новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией в ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. В исследование были включены 559 пар мать—новорожденный. Основную (1-ю) группу составили 200 новорожденных у беременных с преэклампсией (из них 143 в подгруппе 1А с умеренной преэклампсией и 57 — в подгруппе 1Б с тяжелой преэклампсией). Во 2-ю группу (сравнения) включены 359 детей, родившихся у матерей с физиологически протекающей беременностью.

Критериями включения в исследование служили одноплодная беременность с клинической манифестацией преэклампсии у матери для основной группы и физиологическое течение беременности для группы сравнения. Критерии исключения: тяжелая экстрагенитальная патология (онкологические заболевания, состояние после перенесенной трансплантации органов, тяжелое течение аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии матери и др.), гемолитическая болезнь плода и новорожденного, многоплодная беременность. Все женщины подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Проведен анализ клиничко-anamнестических данных, особенностей течения беременности, родов, характера родоразрешения, течения раннего неонатального периода, антропометрических данных детей после рождения, необходимости проведения интенсивной и реанимационной помощи. Состояние новорожденных оценивали по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, оценку физического развития — при помощи центильных таблиц для доношенных и недоношенных новорожденных при рождении (INTERGROWTH-21st), нервно-мышечной и физической зрелости — по шкале Ballard.

Обследование новорожденных в зависимости от их состояния и наличия клинических показаний включало лабораторные исследования: клинический (анализатор Sysmex XS 800i) и биохимический анализы крови, в том числе определение уровня С-реактивного белка (анализатор BA400 BioSystems), контроль уровня глюкозы в капиллярной крови, определение кислотно-основного состояния и электролитов пуповинной крови (анализатор Radiometr ABL800), общий анализ мочи (анализатор Aution); инструментальные методы исследования (по показаниям) — ультразвуковая диагностика (SIEMENS ACUSON S2000, Mindray M7), эхокардиография (GE VIVID-Q, Mindray M7), рентгенографическое исследование органов грудной клетки и брюшной полости.

Полученные результаты наблюдения и обследования вносили в специально разработанную тематическую карту и в электронные таблицы MS Excel. Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи программного пакета SPSS Statistics 17,0 for Windows. При оценке статистической значимости выявленных различий между средними значениями выборок и достоверности выявленной корреляции рассчитывали вероятность ошибки *p*.

### Результаты и обсуждение

По данным ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, частота развития преэклампсии в период с 2012 по 2017 г. колебалась от 3,9 до 9,7%. Были проанализированы данные о женщинах: возраст на момент наступления беременности, исходная масса тела, индекс массы тела, паритет родов (табл. 1).

Согласно данным литературы предрасполагающими факторами риска развития преэклампсии служат возраст матери моложе 20 и старше 40 лет, первая беременность, наличие ожирения (индекс массы тела >30 кг/м<sup>2</sup>), интергравидарный промежуток более 10 лет, наличие преэклампсии в анамнезе, артериальная гипертензия и заболевания почек [9, 10, 15, 16]. Средний возраст женщин, включенных в исследование, составил 32,39±6,09 и 29,58±4,86 года (*p*=0,01) по группам соответственно.

В последние годы отмечается тенденция к наступлению беременности у женщин позднего репродуктивного возраста, что, возможно, обуславливает высокую частоту развития у них преэклампсии [17, 18]. Следует отметить, что, в большинстве случаев преэклампсия встречалась у первородящих женщин — 89 (44,5%) и 152 (42,3%) соответственно по группам.

При изучении данных анамнеза была выявлена взаимосвязь между развитием преэклампсии и хро-

ническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (12,0% случаев в 1-й группе против 6,6% во 2-й группе; отношение шансов — ОШ 1,9; 95% доверительный интервал — ДИ 1,1–3,4; *p*<0,032), заболеваниями сердечно-сосудистой системы (16,0 и 6,6%; ОШ 2,7; 95% ДИ 1,5–4,7; *p*<0,001), хроническими воспалительными заболеваниями дыхательных путей (10,5 и 4,4%; ОШ 2,5; 95% ДИ 1,3–4,9; *p*=0,006), эндокринной патологией (20,5 и 10,7% случаев; ОШ 2,1; 95% ДИ 1,3–3,4; *p*=0,002), что также согласуется с данными литературы [2, 9, 15, 16]. Следует отметить наличие дополнительных критериев риска развития преэклампсии, таких как множественная миома матки (15,0 и 6,0% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно; ОШ 2,7; 95% ДИ 1,5–4,8; *p*<0,001, а также бесплодие в анамнезе (у 18,0% пациенток 1-й группы и 4,4% — 2-й группы; ОШ 4,7; 95% ДИ 2,5–8,7; *p*<0,001). Наступление беременности при помощи вспомогательных репродуктивных технологий отмечалось в основной группе в 7,4 раза чаще, чем в группе сравнения (17,5 и 2,7%; ОШ 7,4; 95% ДИ 3,5–15,3; *p*<0,001) [1, 6, 13].

На момент наступления беременности около 160 (80%) женщин имели избыточную массу тела. По данным литературы, существенный вклад в развитии преэклампсии отводится не только ожирению (индекс массы тела ≥30,0 кг/м<sup>2</sup>), но и избыточной массе тела женщины (индекс массы тела 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>) [9, 10, 17]. Однако в нашем исследовании достоверных различий у женщин с индексом массы тела 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup> не выявлено. Избыточная масса тела отмечалась у 83 (41,5%) женщин 1-й группы, во 2-й группе (сравнения) избыточную массу тела имели 158 (44,0%) пациенток (ОШ 0,9; 95% ДИ 0,6–1,3; *p*=0,566). Индекс массы тела выше 30 кг/м<sup>2</sup> отмечался у 77 (38,5%) женщин 1-й группы и у 68 (18,9%) — 2-й группы (ОШ 2,6; 95% ДИ 1,8–4,0; *p*<0,001). Средний индекс массы тела в основной

Таблица 1. Исходная характеристика обследованных пациенток

Table 1. Initial characteristics of patients in the study

Характеристика	Основная (1-я) группа		Группа сравнения (2-я)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Возраст матери, годы	32,39±6,09		29,58±4,86	
Беременность				
1-я	89	44,5	152	42,3
2-я	56	28,0	84	23,4
≥3	55	27,5	123	34,3
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,2±5,0*		27,4±3,9	
Индекс массы тела (классификация ВОЗ, 2018 г.)				
25,0–29,9, кг/м <sup>2</sup> (избыточная масса тела)	83	41,5	158	44,0
30,0–34,9, кг/м <sup>2</sup> (ожирение I степени)	44	22,0*	49	13,6
35,0–39,9, кг/м <sup>2</sup> (ожирение II степени)	23	11,5*	16	4,5
≥40,0, кг/м <sup>2</sup> (ожирение III степени)	10	5*	3	0,8
Масса тела пациенток, кг	79,59±16,67* (46–126)		75,35±11,20 (49–118)	

Примечание. Категориальные данные представлены как абсолютные числа и % ( $\chi^2$ -тест); непрерывные данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (*t*-тест); \* — уровень значимости *p*<0,01.

группе составил  $29,22 \pm 5,0$  кг/м<sup>2</sup>, в группе сравнения —  $27,36 \pm 3,99$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, выявлено, что у 31 (15,5%) женщин — у 6 (10,5%) из подгруппы 1Б и у 25 (7,5%) из подгруппы 1А — в анамнезе имелась преэклампсия в предыдущую беременность, что согласуется с данными других исследователей [17]. При этом в 3 (9,7%) случаях произошла антенатальная гибель плода, в 5 (16,1%) смерть новорожденного наступила в раннем неонатальном периоде. Перинатальные потери у женщин, имеющих преэклампсию в предыдущую беременность, составили 25,8%, что указывает на высокий риск тяжелых перинатальных и неонатальных исходов, необходимость наблюдения и родоразрешения беременных с преэклампсией (особенно с ранним ее началом и тяжелым течением) в медицинских учреждениях III уровня, способных оказать высокоспециализированную медицинскую помощь как беременным, так и новорожденным [2, 4].

Был проведен анализ течения беременности и родов. Клинически значимым осложнением течения беременности в I триместре стала угроза прерывания беременности: в основной группе в 75 (36,5%) случаях, в группе сравнения — в 79 (21,6%) случаях (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,5–3,1;  $p < 0,001$ ). В III триместре отмечалось преобладание задержки роста плода — 26 (3,0%) и 8 (2,2%) случаях соответственно (ОШ 6,6; 95% ДИ 2,9–14,8;  $p < 0,001$ ), плацентарной недостаточности — 30 (15,0%) и 9 (2,5%) случаях соответственно (ОШ 6,7; 95% ДИ 3,2–14,8;  $p < 0,001$ ), маловодия — 27 (13,5%) и 21 (5,8%) случаях соответственно (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,4–4,6;  $p = 0,002$ ).

Родоразрешение путем операции кесарево сечение проведено в 164 (82,0%) случаях в основной группе и в 6 (21,6%) случаях в группе сравнения. Показаниями к оперативному родоразрешению в группе с преэклампсией в 50,0% служили нарастающие степени тяжести преэклампсии, отсутствие эффекта от проводимой терапии, а также ухудшение состояния плода (30,5%,  $n=50$ ). В 19,5% случаев оперативное родоразрешение проведено по сумме относительных показаний.

В выполненном нами исследовании преимущественно недоношенными рождались дети у матерей из подгруппы с тяжелой преэклампсией. Гестационный возраст в подгруппе 1Б составил  $34,42 \pm 3,56$  нед, из них до  $28^{+0}-31^{+6}$  нед — 19,3% ( $n=11$ ),  $32^{+0}-33^{+6}$  нед — 14,0% ( $n=8$ ),  $34^{+0}-36^{+6}$  нед — 31,5%: ( $n=18$ ),  $37^{+0}-41^{+6}$  нед — 35,1% ( $n=20$ ). В подгруппе 1А гестационный возраст составил  $37,01 \pm 2,22$  нед, из них  $28^{+0}-31^{+6}$  нед — 0,7% ( $n=1$ ),  $32^{+0}-33^{+6}$  нед — 9,1% ( $n=13$ ),  $34^{+0}-36^{+6}$  нед — 27,3%: ( $n=39$ ),  $37^{+0}-41^{+6}$  нед — 62,3% ( $n=90$ ). В группе сравнения гестационный возраст составил  $39,1 \pm 1,3$  нед, т.е. дети были рождены на доношенном сроке.

Антропометрические данные (масса тела и рост) были достоверно ниже у новорожденных основной

группы: масса тела в подгруппе 1Б —  $2080,3 \pm 851,5$  г, в подгруппе 1А —  $2782,2 \pm 704,6$  г, в группе сравнения —  $3417,1 \pm 1807,1$  г; длина  $43,8 \pm 6,6$ ,  $48,6 \pm 4,0$  и  $51,7 \pm 2,6$  см соответственно ( $p < 0,001$ ).

По данным литературы, развитие тяжелой преэклампсии у матери, вне зависимости от срока ее возникновения, оказывает выраженное влияние на рост и внутриутробное развитие плода, а также повышает риск асфиксии у детей при рождении [7, 8, 12, 13]. Анализ оценок по шкале Апгар показал, что риск тяжелой асфиксии при рождении выше у новорожденных от матерей с тяжелой преэклампсией. Средние оценки состояния по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах были ниже в подгруппе 1Б и составили  $6,88 \pm 1,49$  и  $7,93 \pm 1,01$  балла соответственно, в подгруппе 1А Ц —  $7,56 \pm 0,91$  и  $8,47 \pm 0,72$  балла соответственно, в группе сравнения —  $7,84 \pm 0,54$  и  $8,79 \pm 0,46$  балла соответственно. Частота тяжелой асфиксии при рождении (оценка по шкале Апгар ниже 4 баллов) в группе новорожденных от матерей подгруппы 1Б ( $n=5$ ; 8,8%) была в 6 раз выше, чем в подгруппе с 1А ( $n=2$ ; 1,4%) и в 16 раз выше, чем группе сравнения ( $n=2$ ; 0,55%). Относительный риск для подгрупп 1Б и 1А составил 6,3 (95% ДИ 1,3–31,4), для группы 1Б по сравнению со 2-й группой — 15,7 (95% ДИ 3,1–49,2), для подгруппы 1А и 2-й группы — 2,5 (95% ДИ 0,4–17,7).

Асфиксия средней или умеренной степени чаще отмечалась у детей подгруппы 1Б ( $n=26$ ; 45,6%), чем в подгруппе 1А ( $n=36$ ; 25,2%) и группе сравнения ( $n=49$ ; 13,6%). Относительный риск для подгрупп 1Б и 1А — 3,5 (95% ДИ 2,3–5,2), для подгруппы 1Б и группы контроля — 4,6 (95% ДИ 3,3–6,4), для подгруппы 1А и 2-й группы — 1,3 (95% ДИ 0,9–2,1;  $p = 0,002$ ).

У новорожденных от матерей с преэклампсией отмечались метаболические (гипогликемия, гипергликемия), гематологические нарушения (анемия, тромбоцитопения, полицитемия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания), внутричерепные кровоизлияния, дыхательные нарушения, а также врожденная инфекция (табл. 2).

Нарушение внутриутробного роста и развития плода служит одним из маркеров тяжести преэклампсии [7, 8]. Как видно из данных, представленных в табл. 2, частота рождения маловесного ребенка к сроку гестации в подгруппе 1Б была в 2,1 раза выше, чем в подгруппе 1А, и в 10,7 раза выше, чем в группе сравнения.

Частота развития инфекционно-воспалительных заболеваний была достоверно выше у новорожденных группы с преэклампсией по сравнению с группой сравнения — 56 (28,0%) и 21 (5,8%) соответственно ( $p < 0,001$ ). Врожденная пневмония у новорожденных 1-й группы определялась достоверно чаще, чем у новорожденных 2-й группы; при этом у детей подгруппы 1Б частота развития врожденной пневмонии была статистически значимо выше, чем у детей подгруппы 1А. Установлено, что частота врожденной пневмонии

Таблица 2. Структура основных патологических состояний у новорожденных, родившихся у матерей с умеренной и тяжелой преэклампсией, и в группе сравнения, *n* (%)

Table 2. Structure of the main pathological conditions in newborns born to mothers with moderate and severe preeclampsia, and the comparison group, *n* (%)

Патологические состояния	Подгруппа 1А (n=143)	Подгруппа 1Б (n=57)	2-я группа (n=359)	<i>P</i> <sub>1А-2</sub>		ОР <sub>1А-2</sub> (95% ДИ)
				<i>P</i> <sub>1Б-2</sub>	<i>P</i> <sub>1А-2Б</sub>	ОР <sub>1Б-2</sub> (95% ДИ)
						ОР <sub>1А-1Б</sub> (95% ДИ)
Маловесный к сроку гестации	27 (18,9)	22 (38,6)	13 (3,6)	<0,001	<0,001	5,2 (2,8–9,8)
				<0,001	0,004	10,7 (5,7–19,9)
						2,1 (1,3–3,3)
Врожденная пневмония	15 (10,5)	19 (33,3)	7 (1,9)	<0,001	<0,001	5,4 (2,2–12,9)
				<0,001	<0,001	17,1 (7,5–38,8)
				<0,001	<0,001	3,2 (1,7–5,8)
РДС	6 (4,2)	5 (8,8)	2 (0,55)	<0,001	<0,001	7,5 (1,5–36,9)
				<0,001	0,201	15,7 (3,1–79,2)
						2,1 (0,7–6,6)
БЛД	3 (2,1)	3 (5,3)	1 (0,3)	0,039	<0,001	7,5 (0,8–71,8)
				<0,001	0,237	18,9 (2,0–178,5)
						2,5 (0,5–12,1)
ВЖК	7 (4,9)	7 (12,3)	4 (1,1)	0,01	<0,001	4,4 (1,3–14,8)
				<0,001	0,065	11,0 (3,3–36,5)
						2,5 (0,9–6,8)
Проблемы питания и срыгивания	9 (6,3)	9 (15,8)	1 (0,3)	<0,001	<0,001	22,6 (2,9–176,7)
				<0,001	0,035	56,7 (7,3–439,0)
						2,5 (1,0–6,0)
НЭК	1 (0,7)	2 (3,5)	1 (0,3)	0,5	0,008	2,5 (0,2–39,9)
				0,141	0,141	12,6 (1,2–136,7)
						5,0 (0,5–54,3)
Гипогликемия	19 (13,3)	16 (28,1)	2 (0,55)	<0,001	<0,001	23,9 (5,6–101,1)
				<0,001	0,01	50,4 (11,9–213,3)
						2,1 (1,2–3,8)
Неонатальная тромбоцитопения	8 (5,6)	10 (17,5)	1 (0,3)	<0,001	<0,001	20,1 (2,5–159,1)
				<0,001	0,008	63,0 (8,2–482,7)
						3,1 (1,3–7,5)
Полицитемия	5 (3,5)	3 (5,3)	1 (0,3)	<0,001	<0,001	10,4 (2,0–54,1)
				<0,001	0,565	15,9 (2,6–97,3)
						1,5 (0,4–6,6)
Анемия новорожденных	16 (11,2)	18 (31,6)	3 (0,8)	<0,001	<0,001	33,6 (10,1–111,6)
				<0,001	<0,001	37,8 (11,5–124,2)
				<0,001	<0,001	2,8 (1,6–5,1)

Примечание. ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; РДС — респираторный дистресс-синдром; БЛД — бронхолегочная дисплазия; ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние; НЭК — некротизирующий энтероколит.

у детей подгруппы 1Б была в 3,2 раза выше, чем в подгруппе 1А, и в 17,1 раза выше, чем во 2-й группе. Частота врожденного сепсиса в подгруппе 1Б была почти в 6,4 раза выше — у 1 (1,8%) из 57, чем в группе сравнения — у 1 (0,3%) из 359 (*p*=0,135).

Хроническая внутриутробная гипоксия и плацентарная ишемия, возникающие при преэклампсии, сопровождаются нарушением ангиогенеза, процессов альвеоляризации, что может приводить к развитию респираторного дистресс-синдрома и бронхолегочной дисплазии у новорожденных [12]. В нашем исследовании респираторный дистресс-синдром у новорожденных в подгруппах 1Б и 1А диагностировался чаще, чем в группе сравнения, но статистически значимых различий между подгруппами

1Б и 1А не выявлено. Бронхолегочная дисплазия в 2,5 раза чаще отмечалась у новорожденных в подгруппе 1Б, чем в подгруппе 1А, и в 18,9 раза чаще, чем в группе сравнения. Статистически значимых различий по частоте развития бронхолегочной дисплазии между подгруппами 1Б и 1А не выявлено.

Среди заболеваний центральной нервной системы у новорожденных преобладали внутрижелудочковые кровоизлияния, которые также чаще встречались у новорожденных детей, родившихся у матерей с тяжелой преэклампсией. Частота выявления внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных подгруппы 1Б была в 11 раз выше, а у новорожденных подгруппы 1А — в 4,4 раза выше, чем в группе сравнения. Проблемы питания и срыгивания у ново-

рожденных в раннем неонатальном периоде также были характерны для новорожденных подгруппы 1Б.

Некротизирующий энтероколит отмечался в 5 раз чаще у новорожденных подгруппы 1Б и в 12,6 раза чаще, чем в группе сравнения. Статистически значимые различия по частоте получены для неонатальной гипогликемии ( $p<0,01$ ), потребовавшей коррекции в первые часы жизни, а также по частоте гематологических нарушений как между исследуемыми группами, так и внутри 1-й группы ( $p<0,01$ ).

В зависимости от гестационного возраста все новорожденные были распределены на 4 подгруппы:  $28^{+0}-31^{+6}$ ,  $32^{+0}-33^{+6}$ ,  $34^{+0}-36^{+6}$  и  $37^{+0}-41^{+6}$  нед. При распределении патологических состояний новорожденных в зависимости от гестационного возраста мы обратили внимание, что частота развития асфиксии при рождении, врожденной пневмонии, гематологических нарушений (врожденной анемии, тромбоцитопении, полицитемии), функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, а также неонатальной желтухи прогрессивно снижались в группах новорожденных у матерей с тяжелой и умеренной преэклампсией по мере увеличения гестационного возраста новорожденных и практически сводилась к нулю в группе доношенных новорожденных (табл. 3).

Однако такой зависимости не было по частоте развития неонатальной гипогликемии (см. рисунок). По другим состояниям и патологическим осложнениям течения неонатального периода статистически значимой зависимости от гестационного возраста ребенка не выявлено.

Высокая частота развития инфекционно-воспалительных заболеваний, респираторных, гематологиче-

ских и метаболических нарушений у новорожденных, рожденных от матерей с тяжелой преэклампсией, обуславливали необходимость наблюдения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, а также отделения второго этапа выхаживания. Респираторная терапия потребовалась 20 (35,1%) новорожденным подгруппы 1Б и 37 (26,1%) новорожденным подгруппы 1А (ОР 1,4; 95% ДИ 0,9–2,1;  $p=0,193$ ); а в группе контроля 28 (5,0%) детей (ОР для подгруппы 1Б и 2-й группы — 7,0; 95% ДИ 3,9–12,4;  $p<0,001$ ; для подгруппы 1А в сравнении с контрольной — 5,2; 95% ДИ 3,0–8,8;  $p<0,001$ ). В 54,3% ( $n=31$ ) случаев новорожденным подгруппы 1Б потребовалось оказание специализированной помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, что в 2 раза чаще, чем в подгруппе 1А (26,6%,  $n=38$ ), и в 10 раз чаще, чем в группе сравнения (5,0%,  $n=18$ ). Относительный риск в подгруппах 1Б и 1А составил 2,0 (95% ДИ 1,4–2,9;  $p<0,001$ ); при сравнении подгруппы 1Б и 2-й группы — 10,8 (95% ДИ 6,5–18,0;  $p<0,001$ ), а подгруппы 1А и 2-й группы — 5,3 (95% ДИ 3,1–9,0;  $p<0,001$ ).

На второй этап были переведены 37 (64,9%) новорожденных детей подгруппы 1Б 54 (34,8%) и новорожденных подгруппы 1А, в группе сравнения — 43 (11,9%) детей. Относительный риск в подгруппах 1Б и 1А составил 1,7 (95% ДИ 1,3–2,3;  $p<0,001$ ); в подгруппе 1Б и группе контроля — 5,4 (95% ДИ 3,9–7,6;  $p<0,001$ ); в подгруппе 1А и контрольной группе — 3,2 (95% ДИ 2,2–4,5;  $p<0,001$ ). Продолжительность пребывания детей в отделениях реанимации и патологии новорожденных была достоверно выше у новорожденных основной группы ( $p<0,01$ ) (табл. 4).

Таблица 3. Структура основных патологических состояний у новорожденных, родившихся у матерей с умеренной и тяжелой преэклампсией, в зависимости от гестационного возраста, %

Table 3. Structure of the main pathological conditions in newborns born to mothers with moderate and severe preeclampsia depending on gestational age, %

Патологические состояния	Подгруппа 1А (УПЭ)				Подгруппа 1Б (ТПЭ)			
	ГВ $28^{+0}-31^{+6}$	ГВ $32^{+0}-33^{+6}$	ГВ $34^{+0}-36^{+6}$	ГВ $37^{+0}-41^{+6}$	ГВ $28^{+0}-31^{+6}$	ГВ $32^{+0}-33^{+6}$	ГВ $34^{+0}-36^{+6}$	ГВ $37^{+0}-41^{+6}$
Асфиксия	100,0	23,1	2,6	7,8	72,7	12,5	27,7	15,0
Врожденная пневмония	80,0	44,4	17,9	1,1	100	33,3	11,1	0
Бронхолегочная дисплазия	27,3	12,5	0	0	100,0	7,7	0	0
Анемия новорожденных	100,0	53,8	5,1	3,3	90,9	75,0	5,6	5,0
Тромбоцитопения	100,0	53,8	5,1	6,6	54,5	37,5	5,6	5,0
Полицитемия	0	23,1	10,3	3,3	18,8	16,6	11,1	1,0
Неонатальная желтуха	100,0	61,5	43,6	10,0	72,7	50,0	33,3	0
Нарушения ЖКТ	33,3	23,1	12,8	0	36,4	33,3	16,7	0
Гипогликемия	—	61,5	20,5	4,4	36,7	25,0	38,8	0

Примечание. УПЭ — умеренная преэклампсия; ТПЭ — тяжелая преэклампсия; ГВ — гестационный возраст; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Таблица 4. Продолжительность пребывания новорожденных в стационаре  
Table 4. Duration of hospitalization of newborns in the hospital

Продолжительность, дни	Подгруппа 1А	Подгруппа 1Б	Группа сравнения
Отделение реанимации новорожденных	6,03±4,60	14,30±13,13	4,77±6,57
Отделение патологии новорожденных и недоношенных детей	13,79±7,67	23,25±12,24	8,76±4,52
Отделение физиологии новорожденных	4,73±1,91	4,76±2,51	5,11±1,41

Примечание. Непрерывные данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (t-тест).

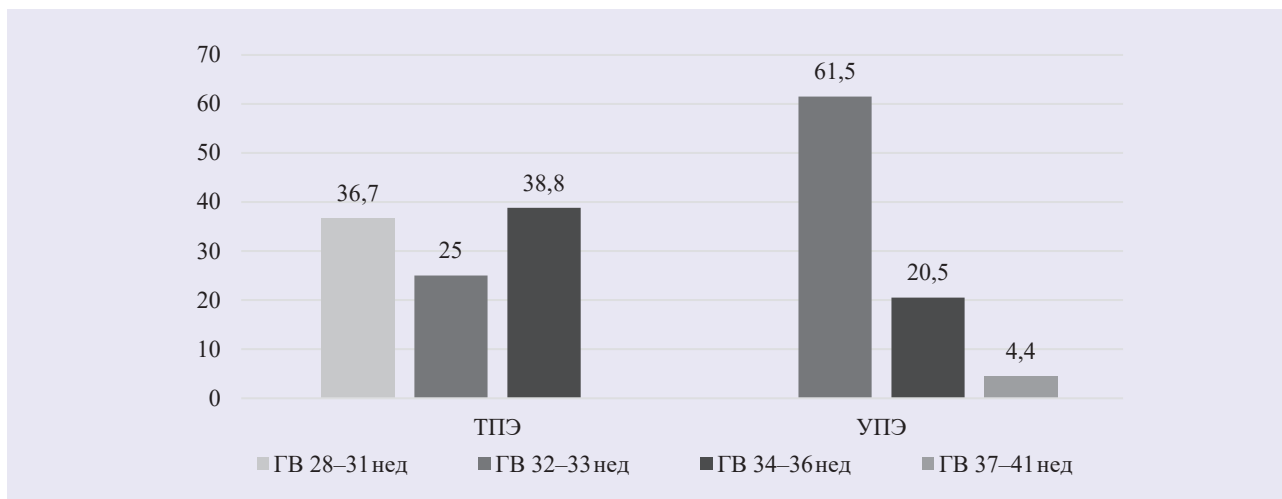


Рисунок. Частота развития неонатальной гипогликемии у новорожденных основной группы.  
ТПЭ — тяжелая преэклампсия; УПЭ — умеренная преэклампсия; ГВ — гестационный возраст.  
Figure. The frequency of neonatal hypoglycemia in newborns of the main group.

Как видно из данных, приведенных в табл. 3, длительность наблюдения и терапии новорожденных в реанимационных отделениях в подгруппе 1А была в 1,5 раза, а в подгруппе 1Б в 3 раза больше, чем в группе сравнения. Такая же закономерность отмечалась по продолжительности пребывания в отделениях второго этапа выхаживания. Наблюдение в отделении хирургии и реанимации новорожденных потребовалось детям с некротизирующим энтероколитом. Длительность их пребывания в стационаре, такая же, как и у их детей. Наблюдающиеся в физиологическом детском отделении во всех трех группах имели сопоставимые значения.

### Заключение

Проведенное исследование показало, что преэклампсия негативно влияет на состояние плода и новорожденного. Новорожденные, родившиеся у матерей с преэклампсией, имеют факторы риска нарушения процессов адаптации в раннем неонатальном периоде и нуждаются в тщательном наблюдении с первых часов жизни. Состояние при рождении, риск развития неонатальных осложнений, тяжесть течения инфекционных процессов, метаболических и гематологических нарушений ассоциируются с тяжестью преэклампсии. Новорожденные от матерей с тяжелой преэклампсией достоверно чаще рождались недоношенными, с низкой массой

тела при рождении, имели низкую оценку по шкале Апгар при рождении. В структуре патологических состояний частота инфекционно-воспалительных заболеваний была выше в 6,2 раза при тяжелой, чем при умеренной, преэклампсии, врожденной пневмонии в 3 раза, нетяжелой преэклампсии в 5 раз, респираторного дистресс-синдрома и бронхолегочной дисплазии в 2 раза, внутрижелудочковых кровоизлияний в 2,5 раза, проблем питания и срыгивания в 2,5 раза, гематологических нарушений в 3,1 раза, неонатальной гипогликемии в 2,1 раза чаще, что обуславливает необходимость дальнейшего наблюдения за детьми этой категории после выписки.

Частота развития тяжелых патологических состояний уменьшается по мере увеличения гестационного возраста новорожденного ребенка в группе детей у матерей с преэклампсией, что согласуется с данными литературы. Однако мы обратили внимание, что в нашем исследовании частота развития врожденной пневмонии, тромбоцитопении, полицитемии и неонатальной желтухи, начиная с гестационного возраста 32<sup>+0</sup> нед была ниже в группе детей от матерей с тяжелой преэклампсией. Таким образом, умеренную преэклампсию нельзя рассматривать как более легкое состояние для состояния здоровья новорожденного ребенка. При этом необходима настороженность неонатолога по развитию патологических состояний у ребенка в раннем неонатальном периоде.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Paré E., Parry S., McElrath T.F., Pucci D., Newton A., Lim K.H. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol.* 2014; 124(4):763–770. DOI: 10,1097/AOG.0000000000000451
2. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: Федеральные клинические рекомендации (протокол). МЗ РФ: Москва, 2016: 72. [Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth, and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia: Federal clinical guidelines (Protocol). Moscow, 2016: 72. (in Russ.)]
3. Cornelius D.C. Preeclampsia: From Inflammation to Immunoregulation. *Clin Med Insights Blood Disord* 2018; 11: 1179545X17752325. DOI: 10,1177/1179545X17752325
4. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. 2011. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK140561/pdf/Bookshelf\\_NBK140561.pdf/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK140561/pdf/Bookshelf_NBK140561.pdf/). Ссылка активна на 28.02.2022.
5. Ukah U.V., De Silva D.A., Payne B., Magee L.A., Hutcherson J.A., Brown H. et al. Prediction of adverse maternal outcomes from pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review. *Pregnancy Hypertens* 2018; 11: 115–123. DOI: 10,1016/j.preghy.2017.11.006
6. Ходжаева З.С., Коган Е.А., Клименченко Н.И., Акатьева А.С., Сафонова А.Д., Холин А.М. и др. Клинико-патогенетические особенности ранней и поздней преэклампсии. *Акушерство и гинекология* 2015; 1: 12–17. [Hodzhaeva Z.S., Kogan E.A., Klimenchenko N.I., Akat'eva A.S., Safonova A.D., Kholin A.M. et al. Clinical and pathogenetic features of early and late preeclampsia. *Akusherstvo i ginecologia* 2015; 1: 12–17. (in Russ.)]
7. Backes C.H., Markham K., Moorehead P., Cordero L., Nankervis C.A., Giannone P.J. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. *J Pregnancy* 2011; 2011: 214365. DOI: 10,1155/2011/214365
8. Ton T.G.N., Bennett M.V., Incerti D., Peneva D., Druzin M., Stevens W. et al. Maternal and Infant Adverse Outcomes Associated with Mild and Severe Preeclampsia during the First Year after Delivery in the United States. *Am J Perinatol* 2020; 37(4): 398–408. DOI: 10,1055/s-0039–1679916
9. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy. NICE clinical guideline 107. London.: RCOG Press, 2011; 50
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Perinatal risks associated with assisted reproductive technology. Committee Opinion No. 671. *Obstet Gynecol* 2016; 128: e61–8. DOI: 10,1097/AOG.0000000000001643
11. Redman C.W., Sargent I.L. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science.* 2005; 308(5728): 1592–1594. DOI:10,1126/science.1111726
12. Gruslin A., Lemyre B. Pre-eclampsia: Fetal assessment and neonatal outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25(4): 491–507. DOI: 10,1016/j.bpobgyn.2011.02.004
13. Тимофеева Л.А., Караваева А.Л., Зубков В.В., Куртбая А.Р., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Роль преэклампсии в исходах беременности: взгляд неонатолога. *Акушерство и гинекология* 2019; 4: 73–78. [Timofeeva L.A., Karavaeva A.L., Zubkov V.V., Kirtbaya A.R., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Role of preeclampsia in pregnancy outcomes: a neonatologist's perspective. *Akusherstvo i ginecologia* 2019; 4: 73–78. (in Russ.)]
14. Broekhuijsen K., van Baaren G.J., van Pampus M.G., Ganzevoort W., Sikkema J.M., Woiski M.D. et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9986): 2492–501. DOI: 10,1016/S0140–6736(14)61998–X
15. Saunders L., Dean L., Mary A., Dhriti M., Badri G. Pre-eclampsia has an adverse impact on maternal and fetal health. *Translat Res* 2015; 165(4): 449–463. DOI: 10,1016/j.trsl.2014.10.006
16. Mayrink J., Costa M.L., Cecatti J.G. Preeclampsia in 2018: Revisiting Concepts, Physiopathology, and Prediction. *Scientific World J* 2018; 2018: 6268276. DOI: 10,1155/2018/6268276
17. Sydsjö G., Lindell Pettersson M., Bladh M., Skoog Svanberg A., Lampic C., Nedstrand E. Evaluation of risk factors' importance on adverse pregnancy and neonatal outcomes in women aged 40 years or older. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19(1): 92. DOI: 10,1186/s12884–019–2239–1
18. Мирошина Е.Д., Тютюнник Н.В., Храменко Н.В., Харченко Д.К., Кан Н.Е. Диагностика преэклампсии на современном этапе. *Проблемы репродукции* 2017; 23(1): 96–102. [Miroshina E.D., Tyutyunnik N.V., Khramchenko N.V., Kharchenko D.K., Kan N.E. Diagnosis of preeclampsia at present stage. *Problemy reproduktivnoy* 2017; 23(1): 96–102. (in Russ.)] DOI: 10,17116/repro201723196–102
19. Mendola P., Mumford S.L., Männistö T.I., Holston A., Reddy U.M., Laughon S.K. Controlled direct effects of preeclampsia on neonatal health after accounting for mediation by preterm birth. *Epidemiology* 2015; 26(1): 17–26. DOI: 10,1097/EDE.0000000000000213

Поступила: 18.03.21

Received on: 2021.03.18

**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 факторов риска, определяющих тяжесть течения транзиторного тахипноэ новорожденных и позволяющих прогнозировать тактику лечения

О.П. Ковтун<sup>1</sup>, Е.В. Шестак<sup>1,2</sup>, О.Л. Ксеннофونتова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;  
<sup>2</sup>ГБУЗ Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», Екатеринбург, Россия

## Analysis of risk factors that determine the severity of transient tachypnea of the newborn and allow predicting treatment tactics

O.P. Kovtun<sup>1</sup>, E.V. Shestak<sup>1,2</sup>, O.L. Ksenofontova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;  
<sup>2</sup>Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, Yekaterinburg, Russia

Транзиторное тахипноэ новорожденных — это паренхиматозное заболевание легких, характеризующееся дыхательными нарушениями в первые часы после рождения. Последствиями недооценки тяжести этого заболевания, неверно выбранной методики респираторной поддержки или несвоевременного ее применения на этапе родового зала являются нарастание дыхательной недостаточности, перевод в отделение реанимации и потребность в более инвазивных и дорогостоящих методах лечения. Цель исследования. Анализ факторов риска, определяющих тяжесть течения транзиторного тахипноэ новорожденных, и прогнозирование тактики их лечения.

Методы. Ретроспективный анализ доношенных новорожденных ( $n=201$ ) с диагнозом транзиторное тахипноэ новорожденных за 2020 г., которым проведен любой из видов респираторной поддержки в первые часы жизни.

Результаты. Большинству пациентов с транзиторным тахипноэ новорожденных потребовалась респираторная поддержка на этапе родового зала, что мы связываем с комбинацией факторов риска в анамнезе беременности и родов. Выявлена высокая частота церебральной патологии у исследуемых новорожденных. Предикторами тяжести состояния и госпитализации в отделение реанимации из родового зала пациентов с транзиторным тахипноэ новорожденных, по нашим данным, можно считать следующие факторы: родоразрешение путем кесарева сечения, низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, оценка по шкале Доунса 4–5 баллов, а также потребность в респираторной поддержке на этапе родового зала. Заключение. Результаты исследования доказали высокую частоту регистрации транзиторного тахипноэ новорожденных у доношенных детей, позволили выявить факторы риска тяжелого течения транзиторным тахипноэ новорожденных и госпитализации в отделение реанимации.

**Ключевые слова:** новорожденные, транзиторное тахипноэ новорожденных, дыхательная недостаточность, факторы риска, СРАР, респираторная поддержка.

**Для цитирования:** Ковтун О.П., Шестак Е.В., Ксеннофонтова О.Л. Анализ факторов риска, определяющих тяжесть течения транзиторного тахипноэ новорожденных и позволяющих прогнозировать тактику лечения. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 71–75. DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–71–75

Transient tachypnea of the newborn is a parenchymal lung disease characterized by respiratory distress in the first hours after birth. The consequences of underestimating the severity of the disease, incorrectly chosen respiratory support technique or its untimely use at the stage of the delivery room are the increase in respiratory failure, transfer to the intensive care unit, and the need for more invasive and expensive methods of treatment. In the study, we set the task to determine the risk factors that allow us to predict the severity of the course of transient tachypnea of the newborn at the stage of the delivery room.

**Purpose.** Analysis of risk factors that determine the severity of transient tachypnea in the newborn and predicting the tactics of their treatment.

**Methods.** Retrospective analysis of full-term newborns ( $n = 201$ ) diagnosed with transient tachypnea of the newborn in 2020, who received any type of respiratory support in the first hours of life.

**Results.** Most patients with transient tachypnea of the newborn required respiratory support at the stage of the delivery room, which we associate with a combination of risk factors in the history of pregnancy and childbirth. A high incidence of cerebral pathology in the studied newborns was revealed. According to our data, the following factors can be considered as predictors of the severity of the condition and hospitalization in the intensive care unit from the delivery room of patients with transient tachypnea of the newborn: delivery by Casarean section, low Apgar score at 1 and 5 minutes, Downs scale score of 4–5 points, and the need for respiratory support during the delivery room stage.

**Conclusions.** The results of the study proved a high frequency of transient tachypnea of the newborn registered in full-term infants, allowed to identify risk factors for a severe course of transient tachypnea of the newborn and hospitalization in the intensive care unit.

**Key words:** Newborns, transient tachypnea of the newborn, respiratory failure, risk factors, CPAP, respiratory support.

**For citation:** Kovtun O.P., Shestak E.V., Ksenofontova O.L. Analysis of risk factors that determine the severity of transient tachypnea of the newborn and allow predicting treatment tactics. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(2): 71–75 (in Russ). DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–71–75

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Ковтун Ольга Петровна — д.м.н., проф., член-корр. РАН, ректор Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–5250–7351  
620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

Шестак Евгений Вячеславович — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Екатеринбургского клинического перинатального центра, асс. кафедры госпитальной педиатрии Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–6842–6532  
620137 Екатеринбург, ул. Коммунальная, д. 3

бургского клинического перинатального центра, асс. кафедры госпитальной педиатрии Уральского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–3445–2956

e-mail: shestakev@yandex.ru

Ксеннофонтова Ольга Леонидовна — к.м.н., зам. гл. врача Екатеринбургского клинического перинатального центра, ORCID: 0000–0001–6842–6532  
620137 Екатеринбург, ул. Коммунальная, д. 3

Основная задача современной неонатологии — профилактика тяжелых форм дыхательных расстройств, снижение инвазивности и агрессивности манипуляций, в том числе респираторной поддержки, уменьшение продолжительности пребывания новорожденного в стационаре и снижение затрат на лечение. Становление самостоятельного дыхания сразу после рождения — критический момент адаптации к внеутробной жизни как недоношенных, так и доношенных новорожденных. Даже кратковременные дыхательные нарушения могут приводить к гипоксически-ишемическим поражениям головного мозга ребенка с отдаленными негативными последствиями.

В 43% всех случаев дыхательных нарушений у новорожденных в основе лежит транзиторное тахипноэ новорожденных — паренхиматозное заболевание легких, характеризующееся отеком легких вследствие замедленной резорбции и клиренса альвеолярной жидкости плода [1, 2]. Клиническая картина с признаками дыхательной недостаточности и тахипноэ обычно появляется в течение первых 2 ч жизни у доношенных и поздних недоношенных новорожденных. Последствиями недооценки тяжести заболевания, неверно выбранной методики респираторной поддержки или несвоевременного ее применения на этапе родового зала являются нарастание дыхательной недостаточности, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) и потребность в более инвазивных и дорогостоящих методах лечения. Общие факторы риска развития транзиторного тахипноэ новорожденных известны и описаны в литературе, но для неонатолога важно также определение факторов, позволяющих прогнозировать тяжесть течения заболевания, госпитализацию в ОРИТН и тактику лечения.

**Цели исследования:** анализ факторов риска, определяющих тяжесть течения транзиторного тахипноэ новорожденных у доношенных новорожденных и прогнозирование тактики их лечения.

#### Характеристика детей и методы исследования

Нами выполнено ретроспективное, клиническое, наблюдательное исследование случай—контроль.

Критериями включения в исследование были доношенные новорожденные с диагнозом транзиторное тахипноэ новорожденных, которым проводилась респираторная поддержка любого вида в первые часы жизни, рожденные в 2020 г. в акушерском стационаре №1 ГБУЗ СО «ЕКПЦ». Критерии исключения: внутриутробная или постнатальная инфекция; диагностируемые в процессе госпитализации значимые врожденные пороки развития дыхательной системы, сердца и другие пороки развития, которые могли бы оказывать влияние на ход исследования; отказ матери от госпитализации; перевод в другую медицинскую организацию.

Всего за 2020 г. в нашем центре родилось 4669 детей. Доношенных 3901 (83,5%). Диагноз тран-

зиторное тахипноэ новорожденных (без асфиксии и инфекции) выставлен у 252 (6,4% от доношенных), из них 47 (18,6%) пациентам не проводилась респираторная поддержка, а 205 (81,4%) проводилась; в 7 случаях (4 из группы респираторной поддержки) был отказ родителей от госпитализации и выписка домой. В окончательном анализе принял участие 201 ребенок. Характеристика группы: гестационный возраст  $38,6 \pm 1,3$  нед; ранних доношенных [3] — 100 (49,7%); мальчиков 126 (62,7%); масса тела при рождении  $3\,300 \pm 620$  г; длина тела при рождении  $51 \pm 3$  см. Общая совокупность пациентов ( $n=201$ ) разделена на 2 группы в соответствии с маршрутизацией по отделениям из родового зала: 1-я группа — пациенты, поступившие из родового зала в ОРИТН ( $n=109$ ); 2-я группа — пациенты, поступившие из родового зала в палату интенсивной терапии неонатального отделения ( $n=92$ ).

**Критерии маршрутизации пациента.** Из родового зала в неонатальное отделение ребенка переводили в отсутствие или с минимальными дыхательными нарушениями, с оценкой по шкале Доунса менее 4 баллов. Из родового зала в ОРИТН ребенка переводили при сохраняющихся или нарастающих дыхательных нарушениях с оценкой по шкале Доунса более 3 баллов. Перевод из неонатального отделения в ОРИТН осуществляли при нарастании дыхательной недостаточности более 3 баллов или неэффективности терапии высокопоточными канюлями.

**Характеристика респираторной поддержки.** Показанием к проведению СРАР в родовом зале и терапии высокопоточными канюлями в неонатальном отделении служило наличие дыхательных нарушений с оценкой по шкале Доунса 4–6 баллов [1, 4]. Показания к искусственной вентиляции легких — отсутствие самостоятельного дыхания, неэффективное дыхание, оценка по шкале Доунса более 6 баллов [5]. СРАР и искусственную вентиляцию легких в родовом зале проводили с помощью лицевой маски [4, 6, 7]. Стартовые параметры для СРАР: 5–10 (в среднем 8) см вод. ст.,  $FiO_2$  — 0,21 [8, 9]. Стартовые параметры для искусственной вентиляции легких:  $PiP$  — 20 см вод. ст.,  $PeeP$  — 5 см вод. ст.,  $FiO_2$  — 0,21.  $R$  — 40–60/мин [5]. При транспортировке пациента из родового зала в ОРИТН режим и параметры респираторной поддержки исходные. Параметры СРАР на этапе ОРИТН: 4–8 см вод. ст., стартовая  $FiO_2$  0,21. Параметры терапии высокопоточными канюлями на этапе неонатального отделения: поток 2 л/кг/мин, стартовая  $FiO_2$  0,21.

**Описание методов статистического анализа.** Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2013. Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик IBM Corporation) и программы Statistica 10 (разработчик StatSoft. Inc). Большинство полученных данных не соответство-

вало закону нормального распределения, результаты представлены при помощи значений медианы ( $Me$ ), нижнего и верхнего квартилей [ $Q_1$ ;  $Q_3$ ]. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения независимых совокупностей использовали U-критерий Манна–Уитни и критерий  $\chi^2$  Пирсона. За критический уровень значимости принято значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

Под нашим наблюдением находился 201 ребенок. В табл. 1 и 2 представлены анализ факторов риска

Таблица 1. Факторы риска в анамнезе беременности и родов  
Table 1. Risk factors in the history of pregnancy and childbirth

Фактор риска	Значение, абс. (%)
Кесарево сечение	111 (52,2)
Родовозбуждение	81 (40,3)
Гестационный сахарный диабет	59 (29,3)
Дистресс плода	44 (22)
Многоплодная беременность (двойня)	35 (17,5)
Острое респираторное заболевание, перенесенное во время беременности	33 (16)
Нарушения функции щитовидной железы у матери (гипо- и гипертиреоз)	30 (15)
Преэклампсия	26 (13)
Экстракорпоральное оплодотворение	24 (12)
COVID-19 (перенесенная новая коронавирусная инфекция)	8 (4)

Таблица 2. Факторы риска в анамнезе ребенка и особенности течения транзиторного тахипноэ новорожденных  
Table 2. Risk factors in the child's history and features of the course of transient tachypnea of the newborn

Признак	Значение, $Me$ [ $Q_1$ ; $Q_3$ ]/абс. (%)
CPAP в родовом зале	164 (81,6)
Установлен любой из венозных доступов	178 (88,6)
Госпитализировано в отделение патологии новорожденных	165 (82,1)
Госпитализировано в ОРИТН	140 (69,6)
BinCPAP в ОРИТН	140 (69,6)
Установлен пупочный катетер	49 (24,4)
HFNC-терапия	29 (14,5)
Продленная ИВЛ	3 (1,5)
Газовый состав крови пупочной вены (pH)	7,29 [7,24; 7,35]
Оценка по шкале Доунса, баллы	4 [3; 5]
Диагноз церебральная ишемия	173 (86)
Диагноз субэпендимальное кровоизлияние	27 (13,4)
Крупный ребенок (по графику Фентона)	28 (14)
Маловесный ребенок к сроку гестации (по графику Фентона)	18 (9)
Продолжительность нахождения в ОРИТН, ч	15,7 [9,5; 21,2]
Продолжительность нахождения в отделении патологии новорожденных, сут	8 [6; 10]
Общая продолжительность госпитализации, сут	10 [8; 12]

Примечание. CPAP — самостоятельное дыхание под постоянным положительным давлением; ОРИТН — отделение реанимации и терапии новорожденных; HFNC (high-flow nasal cannula) — высокопоточная назальная канюля; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

преэклампсия, нарушение функции щитовидной железы у матери и острое респираторное заболевание во время беременности.

При изучении особенностей течения транзиторного тахипноэ новорожденных выделены следующие признаки: при рождении в анализе кислотно-основного состояния крови из пупочной вены преобладал метаболический ацидоз; большинству детей проводили СРАР в родовом зале проведение искусственной вентиляции легких потребовалось только 3 пациентам. К характеристикам тяжести течения транзиторного тахипноэ новорожденных относятся потребность в респираторной поддержке, госпитализация в ОРИТН и отделение патологии новорожденных и их продолжительность, потребность в постановке венозных доступов, в том числе пупочных катетеров, а также общая продолжительность пребывания стационаре. Особо необходимо отметить высокую частоту ишемических и геморрагических повреждений головного мозга, а также таких факторов риска, как крупный и маловесный ребенок к сроку гестации и ребенок из двойни.

Согласно данным табл. 3 состояние пациентов, поступивших из родового зала в ОРИТН (1-я группа), по многим параметрам оказалось тяжелее, чем у пациентов, поступивших из родового зала в палату интенсивной терапии (2-я группа). Дети чаще рождались путем кесарева сечения ( $p=0,012$ ); с более низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах ( $p=0,015$ ); и напротив, с более высокой оценкой по шкале Доунса ( $p=4\cdot 10^{-18}$ ). Детям из 1-й группы чаще требовалась респираторная поддержка в родо-

вом зале: искусственная вентиляция легких ( $p=0,014$ ) и СРАР ( $p=4\cdot 10^{-10}$ ). О тяжести течения заболевания в 1-й группе свидетельствует больший процент потребности в установке венозного доступа ( $p=0,047$ ) и пупочного катетера ( $p=1\cdot 10^{-4}$ ). При этом продолжение лечения в условиях отделения патологии новорожденных потребовалось большему числу пациентов из 2-й группы ( $p=0,006$ ). Не обнаружено статистически значимой разницы между группами в продолжительности пребывания в стационаре и частоте регистрации церебральной патологии.

### Обсуждение

Из общедоступных источников известно, что в популяции частота развития транзиторного тахипноэ новорожденных составляет 1–2% среди поздних недоношенных и доношенных детей, но по результатам настоящего исследования она оказалась выше — 6,5% только среди доношенных детей [1]. Такой рост заболеваемости, вероятно, связан с более высокой частотой развития соматической и акушерской патологии у беременных, находящихся в перинатальном центре. С увеличением распространенности материнской патологии увеличивается и число факторов риска развития транзиторного тахипноэ новорожденных.

Анализ общей группы пациентов показал наличие таких известных факторов риска, как родоразрешение путем кесарева сечения, нарушения функции щитовидной железы у матери, гестационный сахарный диабет, наличие большого числа пациентов из группы ранних доношенных от 37 до 38 нед, преобладание детей мужского пола, крупных и маловесных детей к сроку

Таблица 3. Сравнительная характеристика 1-й и 2-й групп,  $Me [Q_1; Q_3]$ /абс. (%)  
Table 3. Comparative characteristics of groups 1 and 2,  $Me [Q_1; Q_3]$ /абс. (%)

Признак	1-я группа (n=109)	2-я группа (n=92)	p
Кесарево сечение	69 (63,3)	42 (45,7)	0,012
Оценка по шкале Апгар, баллы			
на 1-й минуте	6 [5; 7]	7 [6; 7]	0,015
на 5-й минуте	8 [7; 8] мин–макс: 5–9	8 [7; 8] мин–макс: 6–10	0,033
pH	7,28 [7,241; 7,34]	7,3 [7,24; 7,35]	0,3
Оценка по шкале Доунса, баллы	5 [4; 5]	3 [2; 4]	$4\cdot 10^{-18}$
ИВЛ маской в родовом зале	18 (16,5)	5 (5,4)	0,014
СРАР в родовом зале	106 (97,2)	58 (63)	$4\cdot 10^{-10}$
Установлен пупочный катетер	38 (34,9)	11 (12)	$1\cdot 10^{-4}$
Установлен любой из венозных доступов	101 (92,7)	77 (83,7)	0,047
Госпитализировано в отделение патологии новорожденных	82 (75,2)	83 (90,2)	0,006
Диагноз церебральная ишемия	92 (84,4)	81 (88)	0,45
Диагноз субэпендимальное кровоизлияние	12 (11)	15 (16,3)	0,27

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких; СРАР — самостоятельное дыхание под постоянным положительным давлением.

гестации [1, 3, 4, 8–10]. Выделена группа критериев в анамнезе беременности и родов, которые встречаются достаточно часто: острое респираторное заболевание, COVID-19, экстракорпоральное оплодотворение, дистресс плода, родовозбуждение, ребенок из двойни. Требуется дальнейшее исследование, направленные на изучение влияния этих факторов риска по отдельности и в сочетании друг с другом на развитие транзиторного тахипноэ новорожденных и его тяжесть.

Проанализировав течение заболевания, отметим, что респираторная поддержка потребовалась 205 (81,4%) из 252 пациентов с диагнозом транзиторное тахипноэ новорожденных. Такая высокая частота потребности в респираторной терапии противоречит данным известных нам источников, описывающих классическое течение этого заболевания, и может быть также связана с комбинацией факторов риска в анамнезе беременности и родов. Необходимо отметить, что диагноз церебральная ишемия поставлен большинству пациентов с транзиторным тахипноэ новорожденных 173 (86%), а субэпендимальное кровоизлияние диагностировано у 27 (13,5%) детей. Крайне высокая частота церебральной патологии вызывает озабоченность в плане дальнейших неврологических исходов и корректности диагностики.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Володин Н.Н.* Неонатология. Национальное руководство. Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 750. [Volodin N.N. Neonatology National guidelines. Russian Association of Perinatal Medicine Specialists. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; 750 (in Russ.)]
2. *Avery M.E., Gatewood O.B., Brumley G.* Transient Tachypnea of Newborn. *Am J Dis Child* 1966; 111(4): 380–385. DOI: 10.1001/archpedi.1966.02090070078010
3. *Sengupta S., Carrion V., Shelton J., Wynn R.J., Ryan R.M., Singhal K., Lakshminrusimha S.* Adverse neonatal outcomes associated with early-term birth. *JAMA Pediatr* 2013; 167(11): 1053–1059. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.2581
4. *Moresco L., Romantsik O., Calevo M.G., Bruschetti M.* Non-invasive respiratory support for the management of transient tachypnea of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4(4): CD013231. DOI: 10.1002/14651858.CD013231.pub2
5. Методическое письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации. «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале». 2020. Под ред. проф. Е.Н. Байбариной [Methodological letter of the Ministry of Health of the Russian Federation. «Resuscitation and stabilization of the condition of newborn babies in the delivery room». 2020. Ed. by prof. E.N. Baybarina (in Russ.)] [https://neonatology.pro/wp-content/uploads/2020/03/letter\\_resuscitation\\_newborn\\_delivery\\_2020.pdf/](https://neonatology.pro/wp-content/uploads/2020/03/letter_resuscitation_newborn_delivery_2020.pdf/) Ссылка активна на 16.02.2022
6. *Мостовой А.В., Карпова А.Л.* Применение СРАР-терапии в неонатологии: от простого к сложному. *Детские болезни сердца и сосудов* 2015; 4: 13–23. [Mostovoj A.V., Karpova A.L. Use of CPAP therapy in neonatology: from simple to complex. *Detskie Bolezni Serdtsa i Sosudov* 2015; 4: 13–23. (in Russ.)]
7. *Buchiboyina A., Jasani B., Deshmukh M., Patole S.* Strategies for managing transient tachypnoea of the newborn — a systematic review. *J Matern Neonatal Med* 2017; 30(13): 1524–1532. DOI: 10.1080/14767058.2016.1193143
8. *Osman A.M., El-Farrash R.A., Mohammed E.H.* Early rescue Neopuff for infants with transient tachypnea of newborn: a randomized controlled trial. *J Matern Neonatal Med* 2019; 32(4): 597–603. DOI: 10.1080/14767058.2017.1387531
9. *Gizzi C., Klifa R., Pattumelli M.G., Massenzi L., Taveira M., Shankar-Aguilera S., De Luca D.* Continuous Positive Airway Pressure and the Burden of Care for Transient Tachypnea of the Neonate: Retrospective Cohort Study. *Am J Perinatol* 2015; 32(10): 939–943. DOI: 10.1055/s-0034-1543988
10. *Kayran S.M., Erçin S., Kayran P., Gursoy T., Gurakan B.* Relationship between thyroid hormone levels and transient tachypnea of the newborn in late-preterm, early-term, and term infants. *J Matern Neonatal Med* 2019; 32(8): 1342–1346. DOI: 10.1080/14767058.2017.1405386

Поступила: 16.06.21

Received on: 2021.06.16

### 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.

## Содержание нейромодулина в сыворотке крови у глубококондоношенных новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы в первые сутки жизни

*А.В. Андреев, Н.В. Харламова, Г.Н. Кузьменко, А.А. Песенкина*

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

## Serum neuromodulin content in preterm infants with perinatal lesions of the central nervous system in the first day of life

*A.V. Andreev, N.V. Kharlamova, G.N. Kuzmenko, A.A. Pesenkina*

Gorodkov Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia

В настоящее время в научных работах уделяется большое внимание изучению отдельных нейромаркеров повреждения центральной нервной системы у новорожденных. Один из таких маркеров — ростовой белок нейромодулин.

Цель исследования. Изучить концентрацию нейромодулина в первые сутки жизни у глубококондоношенных новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы и сопоставить с клиническими показателями новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Характеристика детей и методы исследования. Обследованы глубококондоношенные новорожденные ( $n=81$ ), которые были разделены на группы в зависимости от наличия внутрижелудочковых кровоизлияний: 1-я группа — 48 детей, у которых в ходе наблюдения в раннем неонатальном периоде верифицировано внутрижелудочковое кровоизлияние; 2-я группа — 33 новорожденных без внутрижелудочкового кровоизлияния. Концентрацию белка GAP-43 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Группы были сопоставимы по массо-ростовым показателям, сроку гестации, степени дыхательной недостаточности при рождении и потребности в искусственной вентиляции легких ( $p<0,05$ ). В 1-й группе оценка по шкале Апгар в конце 1-й ( $p=0,034$ ) и 5-й минут жизни ( $p=0,037$ ) была статистически значимо меньше, чем во 2-й группе. Результаты. При сравнительном анализе концентрации нейромодулина выявлено, что у детей 1-й группы этот показатель был статистически значимо выше, чем у детей 2-й группы (1,469 [1,284; 1,966] и 0,541 [0,461; 0,595] нг/мл соответственно;  $p<0,001$ ). Степень внутрижелудочкового кровоизлияния ( $r=0,771$ ;  $p<0,001$ ), минимальная амплитуда тренда амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии ( $r=-0,404$ ;  $p=0,004$ ), оценка по шкале Ballard ( $r=-0,614$ ;  $p=0,019$ ) статистически значимо коррелировали с концентрацией нейромодулина в сыворотке крови.

Заключение. Даны характеристики концентрации GAP-43 у глубококондоношенных новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы в зависимости от наличия внутрижелудочкового кровоизлияния и гестационного возраста в первые сутки жизни, выявлены статистически значимые корреляции между клиническими данными и уровнем исследуемого белка.

**Ключевые слова:** глубококондоношенные, нейромодулин, внутрижелудочковые кровоизлияния.

**Для цитирования:** Андреев А.В., Харламова Н.В., Кузьменко Г.Н., Песенкина А.А. Содержание нейромодулина в сыворотке крови у глубококондоношенных новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы в первые сутки жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 76–82. DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–76–82

Presently, authors of scientific publications pay much attention to the study of individual neuromarkers of damage to the central nervous system in newborns. One such marker is the growth protein neuromodulin.

The aim of the study is to estimate the concentration of neuromodulin in the first day of life in preterm infants with perinatal damage to the central nervous system and compare it with the clinical indicators of newborns in the early neonatal period.

Characteristics of children and research methods. 81 extremely preterm newborns were examined, which were divided into groups depending on the presence of intraventricular hemorrhages: Group 1 — 48 preterm infants in whom intraventricular hemorrhage was verified during the observation in the early neonatal period; Group 2 — 33 preterm infants without intraventricular hemorrhage. Determination of the concentration of the GAP-43 protein in the blood serum was carried out by enzyme immunoassay. The groups were comparable in terms of weight and height parameters, gestational age, the degree of respiratory failure at birth, and the need for mechanical ventilation ( $p<0,05$ ).

Results. Group 1 had a significantly lower Apgar score at the end of the 1st ( $p=0,034$ ) and 5th minutes of life ( $p=0,037$ ) compared to Group 2. A comparative analysis of the concentration of neuromodulin revealed that in preterm infants of Group 1, the values of neuromodulin were significantly higher than in preterm infants of Group 2 (1,469 [1,284; 1,966] and 0,541 [0,461; 0,595] ng/mL, respectively;  $p<0,001$ ). The degree of intraventricular hemorrhage ( $r=0,771$ ;  $p<0,001$ ), the minimum amplitude of the amplitude-integrated electroencephalography ( $r=-0,404$ ,  $p=0,004$ ), the Ballard score ( $r=-0,614$ ,  $p=0,019$ ) were statistically significantly correlated with serum neuromodulin concentration.

Conclusions. Characteristics of the concentration of GAP-43 in preterm infants with perinatal lesions of the central nervous system are given depending on the presence of intraventricular hemorrhage and the gestational age on the first day of life, significant correlations between clinical data and the level of the studied protein are revealed.

**Key words:** Preterm infants, neuromodulin, intraventricular hemorrhage.

**For citation:** Andreev A.V., Kharlamova N.V., Kuzmenko G.N., Pesenkina A.A. Neuromodulin content in blood serum in preterm infants with perinatal lesions of the central nervous system in the first day of life. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(2): 76–82 (in Russ). DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–76–82

**Д**олгосрочные особенности развития нервной системы у глубоконедоношенных детей остаются серьезной проблемой: у 5–11% глубоконедоношенных возникает церебральный паралич, а у 40% — более выраженный моторный дефицит [1]. От 30 до 60% недоношенных детей в дальнейшем имеют когнитивные нарушения, социальные и эмоциональные трудности [2–4]. Однако большинство известных клинических факторов риска лишь незначительно коррелируют с неблагоприятными неврологическими исходами, что подразумевает наличие и других механизмов.

В настоящее время в научных работах хорошо изучены отдельные нейромаркеры повреждения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных [4, 5]. Есть также ряд биомаркеров, прогностическая точность которых доказана на лабораторных животных и у взрослых пациентов с различной патологией, но не изученных в популяции новорожденных детей. Один из таких маркеров — ростовой белок нейромодулин (GAP-43; growth associated protein-43), ключевой регуляторный белок нервных окончаний, который играет важную роль в процессе роста и развития нейронов, «навигации» их конусов роста по ориентирующим внеклеточным сигналам, что необходимо для формирования сложной топографии межнейрональных связей [6–8].

В исследованиях L. Vitkovic и соавт. [9, 10] показано, что GAP-43 является нейронспецифическим белком (он обнаружен в плазматических мембранах культивируемых астроцитов лабораторных крыс в перинатальном периоде). T. Casoli и соавт. [11] и H. Chao и соавт. [12] показали на лабораторных животных, что GAP-43 экспрессируется повсеместно в ЦНС на высоких уровнях в течение всего перинатального периода. Нейромодулин чаще всего выявляется в стволе головного мозга и спинном мозге (например, спинномозговые двигательные нейроны) в более

высоких концентрациях преимущественно в шейном и грудном отделах [13, 14]. На клеточном уровне нейромодулин содержится во всем теле нейрона на внутренней поверхности конусов роста и отсутствует в дендритах и миелинизированных аксонах [8, 15].

Рассматривая механизмы действия GAP-43 на ЦНС, M.R. Holahan [8] приводит данные, что нейромодулин способствует росту нейронов и пластичности нервных окончаний. По-видимому, этот белок критически важен для стимуляции нервных отростков в нервно-мышечном соединении [16]. Данные S. Morita [17] показали, что GAP-43 высоко экспрессируется в незрелых растущих аксональных терминалах с пониженной экспрессией в процессе созревания.

В настоящее время в доступной литературе отсутствуют данные об оценке уровня нейромодулина у глубоконедоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС.

**Цель исследования:** изучить концентрацию нейромодулина в первые сутки жизни у глубоконедоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС и сопоставить с клиническими показателями новорожденных в раннем неонатальном периоде.

#### Характеристика детей и методы исследования

На базе ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации проводилось рандомизированное проспективное одноцентровое исследование с декабря 2018 г. по март 2020 г.

В исследование включали новорожденных со сроком гестации менее 32 нед и массой тела при рождении менее 1500 г. Все дети после рождения проходили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН). Критериями исключения из исследования были врожденные пороки развития и хромосомные аномалии; хирургическая патология, внутриутробно диагностированные интра- и перивентрикулярные кровоизлияния, родовая травма, транспортировка новорожденного из другого лечебного учреждения.

Всего в обследование были включены 172 глубоконедоношенных новорожденных. Случайным образом для анализа выбраны 86 пациентов. В ходе исследования в течение неонатального периода 5 пациентам потребовалось хирургическое лечение и они были исключены из анализа. В итоге в исследовании участвовал 81 новорожденный ребенок; все дети на этапе анализа были разделены на группы в зависимости от наличия внутрижелудочковых кровоизлияний: 1-я группа — 48 детей, у которых в ходе наблюдения в раннем неонатальном периоде верифицировано внутрижелудочковое кровоизлияние; 2-я группа — 33 новорожденных без внутрижелудочкового кровоизлияния.

© Коллектив авторов, 2022

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

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

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

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

153000 Иваново, ул. Победы, д. 20

Материалом для лабораторного исследования служила венозная кровь, взятая в первые сутки жизни в количестве 0,3 мл. Исследование проводилось в лаборатории клинической биохимии и генетики. Кровь центрифугировали в течение 20 мин при скорости 1000 г для получения сыворотки крови. Концентрацию нейромодулина определяли иммуноферментным методом на анализаторе EL-808 (США) с помощью реагентов фирмы Cloud-Clone Corp (США) согласно методике к набору.

При диагностике внутрижелудочковых кровоизлияний использовали классификацию L. Papile и соавт. [18]. Нейромышечную и физическую зрелость в первые сутки жизни оценивали по шкале Ballard. Большинству новорожденных выполняли амплитудно-интегрированную электроэнцефалографию (аЭЭГ) с первых суток жизни [19]. С целью оценки тяжести состояния и наличия/прогрессирования полиорганной недостаточности использовали шкалу NEOMOD [20]. Клиническая характеристика детей, включенных в исследование, приводится в табл. 1.

В первые часы жизни у всех новорожденных имелись синдром дыхательных расстройств различной степени тяжести, который обуславливал необходимость респираторной поддержки (неинвазивная/инвазивная искусственная вентиляция легких), а также синдром угнетения, проявляющийся вялой реакцией на раздражители, гипорефлексией, мышечной гипотонией. Установлено, что группы были сопоставимы по массо-ростовым показателям,

сроку гестации. Не было значимых статистических различий по степени дыхательной недостаточности при рождении, а также необходимости интубации трахеи в родовом зале и потребности в искусственной вентиляции легких в ОРИТН. В 1-й группе оценка по шкале Апгар в конце 1-й ( $p=0,034$ ) и 5-й минут жизни ( $p=0,037$ ) была статистически значимо ниже, чем во 2-й группе.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы Statistica 13,0 (Statsoft Inc., США). Проверку нормальности распределения значений признаков осуществляли с помощью W-критерия Шапиро–Уилка. Количественные характеристики представлены в формате: *Me* [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Для оценки различий использовали критерий Манна–Уитни для несвязанных выборок, точный критерий Фишера для малых выборок. Корреляционный анализ проводили с помощью определения коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p<0,05$ .

## Результаты

По результатам аЭЭГ выявлено, что у глубоко-недоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС имеет место преимущественно прерывистый паттерн (discontinuous normal voltage); минимальная амплитуда тренда, характеризующая функциональную активность нейронов головного мозга, у большинства детей превышает 5 мкВ, при этом

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование  
Table 1. Characteristics of the examined preterm infants

Показатель	1-я группа (n=48)	2-я группа (n=33)	p
Женский / мужской пол, n	23/25	15/18	–
Гестационный возраст, нед	29 [27; 30]	29 [28,0; 30,0]	0,637
Масса, г	1200 [970; 1450]	1250 [960; 1390]	0,956
Длина, см	37 [33,5; 39,5]	37 [35; 39]	0,600
Окружность головы, см	27,0 [26,0; 28,0]	27,0 [26,0; 28,0]	0,729
Оценка по шкале Апгар, баллы			
на 1-й минуте	4 [3; 5]	5 [4; 5]	0,034
на 5-й минуте	6 [5; 6]	6 [6; 6]	0,037
Оценка по шкале Сильверман, баллы	5 [5; 6]	5 [5; 6]	0,249
Необходимость интубации трахеи в родовом зале, n (%)	9 (18,8)	5 (15,2)	0,674
Необходимость ИВЛ в ОРИТН, n (%)	11 (22,9)	5 (15,2)	0,389
ВЖК, n (%)			
I степени	29 (60,4)	0	–
II степени	15 (31,3)	0	–
III–IV степени	4 (8,3)	0	–
Число летальных исходов, n (%)	4 (8,3)	1 (3,0)	0,317

Примечание. ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние. Данные представлены в формате *Me* [25-й процентиль; 75-й процентиль], если не указано другое.

в группе детей с внутрижелудочковым кровоизлиянием (1-я группа) отмечались статистически значимо меньшие значения показателя (5,4 [4,5; 5,7] мкВ против 5,7 [5,1; 6,0] мкВ;  $p=0,036$ ). Минимальная амплитуда тренда аЭЭГ коррелировала с гестационным возрастом пациентов ( $r=0,6$ ;  $p<0,001$ ). Клинически значимое снижение минимальной амплитуды тренда аЭЭГ ( $<5$  мкВ) отмечалось у пациентов с внутрижелудочковым кровоизлиянием II–III степени ( $p<0,018$ ).

Концентрация нейромодулина в крови у глубоконедоношенных новорожденных в первые сутки жизни без верифицированного внутрижелудочкового кровоизлияния (2-я группа) в зависимости от гестационного возраста представлена в табл. 2. Уровень нейромодулина у глубоконедоношенных новорожденных, у которых впоследствии не сформировалось внутрижелудочковое кровоизлияние, составил 0,541 [0,461; 0,595] нг/мл с диапазоном минимальных и максимальных значений от 0,122 и до 0,982 нг/мл.

Концентрация нейромодулина в крови у глубоконедоношенных новорожденных без верифицированного внутрижелудочкового кровоизлияния у детей с гестационным возрастом 25–27 нед, 28–29 нед и 30–31 нед (см. табл. 2) статистически значимо не различалась ( $p>0,05$ ).

Данные о концентрации нейромодулина (GAP-43) в первые сутки жизни глубоконедоношенных новорожденных в зависимости от наличия внутрижелудочкового кровоизлияния представлены в табл. 3. Концентрация нейромодулина у детей 1-й группы варьировала от 0,136 до 2,911 нг/мл.

По результатам сравнительного анализа у детей с внутрижелудочковым кровоизлиянием (1-я группа) концентрация нейромодулина была статистически значимо выше, чем у детей без внутрижелудочкового кровоизлияния (2-я группа;  $p<0,001$ ). Такие статистические различия выявлены среди детей всех трех подгрупп гестационного возраста ( $p<0,001$ ). При сравнении уровней нейромодулина в крови у глубоконедоношенных новорожденных в зависимости от наличия установленного синдрома задержки развития плода в анамнезе в обеих группах не выявлено статистически значимых различий (в 1-й группе среди детей с синдромом задержки развития плода — 0,955 [0,509; 1,111] нг/мл, у детей без синдрома — 0,96 [0,510; 1,458] нг/мл;  $p=0,600$ ; во 2-й группе у детей с синдромом задержки развития — 0,611 [0,412; 1,134] нг/мл, у детей без него — 0,752 [0,504; 1,206] нг/мл;  $p=0,883$ ).

Концентрация нейромодулина (GAP-43), в зависимости от степени внутрижелудочкового кровоизлияния, представлена в табл. 4. Стоит отметить, что среди всех детей, включенных в исследование, степень внутрижелудочкового кровоизлияния статистически значимо коррелировала с концентрацией нейромодулина в крови ( $r=0,771$ ;  $p<0,001$ ) независимо от гестационного возраста: при гестационном возрасте 25–27 нед —  $r=0,869$  ( $p<0,001$ ), при 28–29 нед —  $r=0,771$  ( $p<0,001$ ), при гестационном возрасте 30–31 нед —  $r=0,794$  ( $p<0,001$ ).

При корреляционном анализе также выявлено, что уровень нейромодулина (GAP-43) в крови у глубоконедоношенных новорожденных с верифици-

Таблица 2. Процентильное распределение концентрации нейромодулина в первые сутки жизни глубоконедоношенных новорожденных без верифицированного внутрижелудочкового кровоизлияния (2-я группа)

Table 2. Percentile distribution of neuromodulin values in the 1st day of life in preterm infants without verified intraventricular hemorrhage (group II)

Гестационный возраст, нед	Концентрация нейромодулина (GAP-43), нг/мл				
	процентиль		Me	процентиль	
	10-й	25-й		75-й	90-й
25–27 ( $n=7$ )	0,454	0,495	0,593	0,641	0,683
28–29 ( $n=11$ )	0,355	0,411	0,498	0,587	0,595
30–31 ( $n=15$ )	0,237	0,437	0,541	0,609	0,744
Общее значение ( $n=33$ )	0,355	0,461	0,541	0,595	0,683

Таблица 3. Концентрация нейромодулина (GAP-43) в первые сутки жизни у глубоконедоношенных новорожденных

Table 3. Concentration of neuromodulin (GAP-43) on the 1st day of life in preterm infants

Гестационный возраст, нед	Концентрация нейромодулина (GAP-43), нг/мл			$p$
	1-я группа	2-я группа		
25–27	1,373 [1,134; 2,059]	0,593 [0,495; 0,641]		$<0,001$
28–29	1,981 [1,483; 2,149]	0,498 [0,411; 0,587]		$<0,001$
30–31	1,427 [1,179; 1,700]	0,541 [0,437; 0,609]		$<0,001$
Общее значение	1,469 [1,284; 1,966]	0,541 [0,461; 0,595]		$<0,001$

Примечание. Данные представлены в формате Me [25-й процентиль; 75-й процентиль].

рованным внутрижелудочковым кровоизлиянием имеет прямые и обратные статистически значимые связи с некоторыми клиническими проявлениями, представленными в табл. 5.

### Обсуждение

Нейромодулин необходим для развития аксонов, чтобы расти к своим правильным мишеням и формировать синаптические связи во время развития нейронов и после их возможного повреждения [21]. В отсутствие значительного повреждения нейронов вне зависимости от гестационного возраста концентрация нейромодулина в крови у детей 2-й группы составила 0,541 [0,461; 0,595] нг/мл. Так как нейромодулин в норме всегда располагается в клетке, по нашему мнению, это максимальная концентрация белка, которая может быть в крови у глубококонедоношенных новорожденных в первые сутки жизни в ответ на тяжелую или умеренную асфиксию при рождении [8, 21]. Полученные уровни нейромодулина у глубококонедоношенных новорожденных без верифицированного внутрижелудочкового кровоизлияния (2-я группа) могут быть использованы как вариант гестационной нормы (гестационный возраст 26–31 нед) в первые сутки жизни.

По результатам лабораторного исследования у детей с верифицированным внутрижелудочковым кровоизлиянием концентрация нейромодулина в крови в первые сутки жизни была практиче-

ски в 3 раза ( $p < 0,001$ ) выше, чем у новорожденных без кровоизлияния. Повышения концентрации нейромодулина в крови у глубококонедоношенных новорожденных с перинатальным поражением ЦНС в первые сутки жизни могут быть обусловлены повреждением нейронов незрелой мозговой ткани в результате гипоксии с последующим повреждением гематоэнцефалического барьера путем сложного каскада реакций [4, 22, 23]. Другим потенциально возможным механизмом выхода белка в системный кровоток служит транспортировка нейромодулина посредством экзосом. Небольшой размер экзосом (30–100 нм) и их структурное сходство с клетками позволяют им легко преодолевать гематоэнцефалический барьер и удалять избыточное количество белков из ЦНС [24–26]. Данный процесс, вероятно, предшествует развитию внутрижелудочкового кровоизлияния у таких детей в раннем неонатальном периоде.

Учитывая статистически значимые прямые корреляции между концентрацией нейромодулина в первые сутки жизни и степенью диагностированного впоследствии внутрижелудочкового кровоизлияния у глубококонедоношенных новорожденных, можно предположить, что чем тяжелее перинатальное поражение ЦНС, тем больше нейронов повреждено и тем большее количество нейромодулина выделяется в кровь. Это также может свидетельствовать о внутриутробном повреждении нейронов, снижении концентрации нейромодулина в клетке и последующем

Таблица 4. Концентрация нейромодулина (GAP-43) в первые сутки жизни глубококонедоношенных новорожденных в зависимости от степени внутрижелудочкового кровоизлияния

Table 4. Concentration of neuromodulin (GAP-43) in the 1st day of life of preterm infants depending on the degree of intraventricular hemorrhage

Степень ВЖК	Концентрация нейромодулина (GAP-43), нг/мл				
	процентиль		Me	процентиль	
	10-й	25-й		75-й	90-й
I (n=29)	0,601	1,065	1,348	1,525	1,981
II (n=15)	1,405	1,457	1,492	2,134	2,304
III–IV (n=4)	1,348	1,703	2,169	2,388	2,497

Примечание. ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние; Me — медиана; n — число пациентов.

Таблица 5. Корреляции клинических показателей с концентрацией GAP-43 у детей 1-й группы

Table 5. Correlation relationships of clinical indicators with GAP-43 in preterm infants of group 1

Параметры	r	p
Окружность головы	–0,471	0,035
Количество баллов по шкале Ballard	–0,614	0,019
Минимальная амплитуда тренда аЭЭГ (A min)	–0,404	0,004
Оценка по шкале NEOMOD на 4-е сутки жизни	0,538	0,014
Длительность респираторной поддержки	0,653	0,001
Число дней в ОРИТН	0,574	0,008

Примечание. аЭЭГ — амплитудно-интегрированная электроэнцефалография; ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

прекращении установления адгезии клетка–клетка и клетка–внеклеточный матрикс, снижении инициации внутриклеточных сигналов, необходимых для развития нейронов, синаптической пластичности и регенерации [27, 28]. При этом уровень нейромодулина в крови у глубоконедоношенных новорожденных также не зависел от наличия задержки развития плода в анамнезе ( $p=0,980$ ).

Обратная зависимость между минимальной амплитудой тренда аЭЭГ ( $r=-0,404$ ;  $p=0,004$ ), оценкой по шкале Ballard и концентрацией нейромодулина в крови может быть обусловлена незрелостью ЦНС, наличием большего повреждения ЦНС у глубоконедоношенных новорожденных, гипоксией и совокупным отрицательным влиянием указанных факторов на функциональную активность нейронов [29].

Прямая корреляция наблюдалась между концентрацией нейромодулина и оценкой по шкале NEOMOD на 4-е сутки жизни, а также числом дней, проведенных в ОРИТН. Данные взаимосвязи могут быть объяснены тяжестью перинатального поражения ЦНС, а также сроками возникновения тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний (как правило, 3–5-е сутки жизни) [3, 4]. Прямая зависимость с длительностью респираторной поддержки, вероятно, также обусловлена тяжестью перинатального поражения ЦНС и сопровождающейся гиподинамической дыхательной недостаточностью (брадипноэ, эпизоды апноэ) [30].

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Shepherd E., Salam R.A., Middleton P., Han S., Makrides M., McIntyre S. et al. Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6(6): CD012409. DOI: 10,1002/14651858.CD012409.pub2
2. Manuck T.A., Rice M.M., Bailit J.L., Grobman W.A., Reddy U.M., Wapner R.J. et al. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: A contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 103.e101–103.e114. DOI: 10,1016/j.ajog.2016.01.004
3. Volpe J., Inder T., Darras B., Vries L., Plessis A., Neil J. et al. *Volpe's Neurology of the Newborn*. Elsevier, 2017; 1240
4. Perlman J. Neurology: Neonatology Questions and Controversies. Elsevier, 2018; 320
5. Задворнов А.А., Голomidов А.В., Григорьев Е.В. Биомаркеры перинатального поражения центральной нервной системы. *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2017; 1: 47–57. [Zadvornov A.A., Golomidov A.V., Grigoriev E.V. Biomarkers of perinatal lesions of the central nervous system. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* 2017; 1: 47–57. (in Russ.)] DOI: 10,24411/2308–2402–2017–00016
6. Chia P.H., Li P., Shen K. Cell biology in neuroscience: cellular and molecular mechanisms underlying presynapse formation. *J Cell Biol* 2013; 203(1): 11–22. DOI: 10,1083/jcb.201307020
7. Cai J., Tuong C.M., Zhang Y., Shields C.B., Guo G., Fu H. et al. Mouse intermittent hypoxia mimicking apnoea of prematurity: effects on myelinogenesis and axonal maturation. *J Pathol* 2012; 226(3): 495–508. DOI: 10,1002/path.2980
8. Holahan M.R. GAP-43 in synaptic plasticity: molecular perspectives. *Res Reports Biochem* 2015; 5: 137–146. DOI: 10,2147/RRBC.S73846
9. Vitkovic L., Steisslinger H.W., Aloyo V.J., Mersel M. The 43-kDa neuronal growth-associated protein (GAP-43) is present in plasma membranes of rat astrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85(21): 8296–8300. DOI: 10,1073/pnas.85.21.8296
10. Vitkovic L., Mersel M. Growth-associated protein 43 is down-regulated in cultured astrocytes. *Metab Brain Dis* 1989; 4(1): 47–53. DOI: 10,1007/BF00999493
11. Casoli T., Spagna C., Fattoretti P., Gesuita R., Bertoni-Freddari C. Neuronal plasticity in aging: a quantitative immunohistochemical study of GAP-43 distribution in discrete regions of the rat brain. *Brain Res* 1996; 714(1–2): 111–117. DOI: 10,1016/0006–8993(95)01504–3
12. Chao H.M., Spencer R.L., Sakai R.R., McEwen B.S. The expression of growth-associated protein GAP-43 mRNA in the rat hippocampus in response to adrenalectomy and aging. *Mol Cell Neurosci* 1992; 3(6): 529–535. DOI: 10,1016/1044–7431(92)90065-a
13. Berg A., Zelano J., Stephan A., Thams S., Barres B., Pekny M. et al. Reduced removal of synaptic terminals from axotomized spinal motoneurons in the absence of complement C3. *Exp Neurol* 2012; 237(1): 8–17. DOI: 10,1016/j.expneurol.2012.06.008
14. Gordon T., You S., Cassar S.L., Tetzlaff W. Reduced expression of regeneration associated genes in chronically axotomized facial motoneurons. *Exp Neurol* 2015; 264: 26–32. DOI: 10,1016/j.expneurol.2014.10.022

15. Carriel V., Garzon I., Campos A., Cornelissen M., Alaminos M. Differential expression of GAP-43 and neurofilament during peripheral nerve regeneration through bio-artificial conduits. *J Tissue Eng Regen Med* 2017; 11(2): 553–563. DOI: 10.1002/term.1949
16. Frey D., Laux T., Xu L., Schneider C., Caroni P. Shared and unique roles of CAP23 and GAP43 in actin regulation, neurite outgrowth, and anatomical plasticity. *J Cell Biol* 2000; 149(7): 1443–1454. DOI: 10.1083/jcb.149.7.1443
17. Morita S., Miyata S. Synaptic localization of growth-associated protein 43 in cultured hippocampal neurons during synaptogenesis. *Cell Biochem Funct* 2013; 31(5): 400–411. DOI: 10.1002/cbf.2914
18. Papile L., Burstein J., Burstein R., Koffler A. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage in premature infants: a study of infants < 1500gms. *J Pediatr* 1978; 92: 529–534. DOI: 10.1016/s0022-3476(78)80282-0
19. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография в оценке функционального состояния центральной нервной системы у новорожденных различного гестационного возраста. Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии под ред. Н.Н. Володина 2015; 39. Доступен по ссылке: <http://www.raspm.ru/files/elektro-encfalogramfia.pdf/> Дата обращения: 26.02.2021. [Amplitude-integrated electroencephalography in assessing the functional state of the central nervous system in newborns of different gestational ages. Clinical guidelines (protocols) for neonatology. Ed. N.N. Volodin 2015; 39. Available from: <http://www.raspm.ru/files/elektro-encfalogramfia.pdf/> Date accessed: 26.02.2021. (in Russ.)]
20. Janota J., Simak J., Stranak Z., Matthews T., Clarke T., Corcoran D. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU. *Ir J Med Sci* 2008; 77(1): 11–17. DOI: 10.1007/s11845-008-0115-5
21. Chung D., Shum A., Caraveo G. GAP-43 and BASP1 in Axon Regeneration: Implications for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 567537. DOI: 10.3389/fcell.2020.567537
22. Нейробиологические основы возникновения и восстановительного лечения перинатального поражения центральной нервной системы у детей. Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: ПедиатрЪ, 2016; 184. [Neurobiological foundations of the emergence and rehabilitation treatment of perinatal lesions of the central nervous system in children. Ed. L.S. Namazova-Barnova. Moscow.: Pediatr, 2016; 184 (in Russ.)]
23. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Красильщикова Т.М., Албагачиева Д.И., Эрлих А.Л., Тренилец С.В. и др. Взаимодействие нейротрофических и проапоптотических факторов в патогенезе гипоксического поражения головного мозга у новорожденных. *Педиатрия* 2010; 89 (1): 20–25. [Golosnaya G.S., Petrukhin A.S., Krasilshchikova T.M., Albogachieva D.I., Erlikh A.L., Trepilets S.V. et al. Interaction of neurotrophic and proapoptotic factors in the pathogenesis of hypoxic brain damage in newborns. *Pediatriya* 2010; 89(1): 20–25. (in Russ.)]
24. Wood M.J., O’Loughlin A.J., Samira L. Exosomes and the blood brain barrier: implications for neurological diseases. *Ther Deliv* 2011; 2: 1095–1099. DOI: 10.4155/tde.11.83
25. Vingdeux V., Sergeant N., Buee L. Potential contribution of exosomes to the prion like propagation of lesions in Alzheimer’s disease. *Front Physiol* 2012; 3: 229. DOI: 10.3389/fphys.2012.00229
26. Jia L., Zhu M., Kong C., Pang Y., Zhang H., Qiu Q. Blood neuro-exosomal synaptic proteins predict Alzheimer’s disease at the asymptomatic stage. *Alzheimer’s Dement* 2021; 17: 49–60. DOI: 10.1002/alz.12166
27. Ditlevsen D.K., Povlsen G.K., Berezin V., Bock E. NCAM-induced intracellular signaling revisited. *J Neurosci Res* 2008; 86(4): 727–743. DOI: 10.1002/jnr.21551
28. Blanquie O., Bradke F. Cytoskeleton dynamics in axon regeneration. *Curr Opin Neurobiol* 2018; 51: 60–69. DOI: 10.1016/j.conb.2018.02.024
29. Харламова Н.В., Андреев А.В., Маслюкова А.В., Межинский С.С., Чаша Т.В., Назаров С.Б. Использование амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии у глубоко недоношенных новорожденных. *Врач* 2018; 29(8): 59–63. [Kharlamova N.V., Andreev A.V., Maslyukova A.V., Menzhinsky S.S., Chasha T.V., Nazarov S.B. The use of amplitude-integrated electroencephalography in preterm infants. *Vrach* 2018; 29(8): 59–63. (in Russ.)] DOI: 10.29296/25877305-2018-08-15
30. Гузева В.И., Иванов Д.О., Александрович Ю.С. Неотложная неврология новорожденных и детей раннего возраста. Санкт-Петербург; СпецЛит, 2017: 215. [Guzeva V.I., Ivanov D.O., Aleksandrovich Yu.S. Emergency neurology of newborns and young children. St. Petersburg; SpetsLit, 2017; 215. (in Russ.)]
31. Caraveo G., Soste M., Cappelletti V., Fanning S., van Rossum D.B., Whitesell L. et al. FKBP12 contributes to  $\alpha$ -synuclein toxicity by regulating the calcineurin-dependent phosphoproteome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114(52): E11313–E11322. DOI: 10.1073/pnas.1711926115

Поступила: 30.06.21

Received on: 2021.06.30

**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.

# Изменение вида нейрогенной дисфункции в результате лечения детей с нейрогенным мочевым пузырем, оперированных в периоде новорожденности по поводу спинномозговой грыжи

С.С. Никитин<sup>1,2</sup>, Н.Б. Гусева<sup>3-5</sup>, Р.О. Игнатьев<sup>4</sup>, С.Л. Морозов<sup>4,6</sup>, В.В. Длин<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Детская республиканская больница», Петрозаводск, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», Москва, Россия;

<sup>4</sup>Научно-исследовательский институт клинической хирургии детского возраста ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>Научно-практический центр детской психоневрологии ДЗМ, Москва, Россия;

<sup>6</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## A change in the type of neurogenic dysfunction as a result of treatment of children with neurogenic bladder subject to surgery for a spinal hernia during the newborn period

S.S. Nikitin<sup>1,2</sup>, N.B. Guseva<sup>3-5</sup>, R.O. Ignatiev<sup>4</sup>, S.L. Morozov<sup>4,6</sup>, V.V. Dlin<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia;

<sup>2</sup>Children's Republican Hospital, Petrozavodsk, Russia;

<sup>3</sup>Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9 of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Scientific and Practical Center of Pediatric Psychoneurology, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Наиболее тяжелое последствие спинномозговой грыжи, влияющее на всю жизнедеятельность человека, — спинальный нейрогенный мочевой пузырь. Его симптомы ограничивают ребенка в социализации, а проблема опорожнения нуждается в постоянном использовании различных пособий. При этом, несмотря на множество исследований в невроурологии, существенных сдвигов в возможности восстановления функции мочеиспускания у спинальных пациентов нет.

Цель исследования. Изучение отдаленных результатов коррекции нейрогенного мочевого пузыря у детей, получавших лечение в зависимости от вида дисфункции, ранее оперированных по поводу спинномозговой грыжи.

Характеристика детей и методы исследования. Обследованы 100 пациентов со спинальным нейрогенным мочевым пузырем в возрасте 1–15 лет, использованы уродинамические исследования. В зависимости от состояния детрузора и сфинктера выделены группы пациентов в каждой из которых подобрано лечение длительностью не менее года.

Результаты. При дифференцированном подходе к выбору лечебной тактики, в зависимости от вида нейрогенного мочевого пузыря, наличия пузырно-мочеточникового рефлюкса, инфекции мочевыводящей системы, удалось снизить уровень детрузорной гипертензии при ее наличии или активировать функцию мочевого пузыря при атонии. Индивидуально разработаны варианты отведения мочи. При длительной терапии, стабилизирующей детрузор, смена вида нейрогенной дисфункции произошла в течение года у 98 больных, что требовало повторного уродинамического обследования для смены тактики лечения.

Заключение. Клинические проявления спинального нейрогенного мочевого пузыря не всегда точно указывают на вид дисфункции. В процессе роста ребенка, а также под влиянием лечения происходит смена вида нейрогенного мочевого пузыря. Уродинамическое исследование позволяет определить состояние детрузора и сфинктера и подобрать патогенетически обоснованный вариант лечения. Коррекцию нейрогенного мочевого пузыря при нарушении опорожнения следует проводить при индивидуально подобранном режиме самокатетеризации. Контроль уродинамики следует проводить у спинальных пациентов не реже 1 раза в год для коррекции лечения.

**Ключевые слова:** дети, спинальный нейрогенный мочевой пузырь, нейрогенная детрузорная гиперактивность, арефлекторный мочевой пузырь, уродинамика.

**Для цитирования:** Никитин С.С., Гусева Н.Б., Игнатьев Р.О., Морозов С.Л., Длин В.В. Изменение вида нейрогенной дисфункции в результате лечения детей с нейрогенным мочевым пузырем, оперированных в периоде новорожденности по поводу спинномозговой грыжи. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 83–93. DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–83–93

Спинальный нейрогенный мочевой пузырь — наиболее тяжелое, инвалидизирующее последствие спинномозговой грыжи. При спинномозговой грыже основная причина нарушений функции тазовых органов заключается в длительном сдавливании спинного мозга и корешков конского хвоста, недоразвитии терминального отдела спинного мозга, а также в разрушении нервных структур во время операции. Нарушения тазовых функций появляются сразу после оперативного вмешатель-

ства и в дальнейшем требуют пожизненной поддержки уролога.

Спинномозговые грыжи встречаются с частотой 1–2:1000 новорожденных и локализуются чаще в пояснично-крестцовой области. Они сочетаются с более чем 40 хромосомными аномалиями и часто ассоциированы с множественными пороками развития. Открытые спинальные дизрафии развиваются на сроке гестации 3–4 нед. Выявление пороков развития спинномозгового канала на ранних сроках — одна

The most severe consequence of a spinal hernia, affecting the entire life of a person, is a spinal neurogenic bladder. Its symptoms limit the child's socialization, and the problem of urination needs constant use of various aids. At the same time, despite many studies in neurology, there are no significant shifts in the possibility of restoring the function of urination in spinal patients.

**Purpose.** The aim of study is to analyze the long-term results of correction of neurogenic bladder in children treated depending on the type of dysfunction with a history of surgery for spinal hernia.

**Characteristics of children and research methods.** 100 patients with spinal neurogenic bladder aged 1–15 years were examined, urodynamic studies were used. Depending on the state of the detrusor and sphincter, groups of patients were identified, in each of which treatment lasting at least a year was selected.

**Results.** With a differentiated approach to the choice of therapeutic tactics, depending on the type of neurogenic bladder, the presence of vesicoureteral reflux, urinary tract infection, it was possible to reduce the level of detrusor hypertension, if any, or activate the function of the atonic bladder. Individual options for urinary diversion were developed. With long-term therapy that stabilizes detrusor, a change in the type of neurogenic dysfunction occurred within a year in 98 patients, which required repeated urodynamic examination to change treatment tactics.

**Conclusion.** Clinical manifestations of spinal neurogenic bladder do not always accurately indicate the type of dysfunction. During the growth of the child, as well as under the influence of treatment, there is a change in the type of neurogenic bladder. Urodynamic examination makes it possible to determine the state of the detrusor and sphincter — and to select a pathogenetically justified treatment option. In case of impaired urination, neurogenic bladder should be corrected with customized self-catheterization. Urodynamics should be controlled in spinal patients at least once a year to correct treatment.

**Key words:** Children, spinal neurogenic bladder, neurogenic detrusor overactivity, underactive bladder, urodynamics.

**For citation:** Nikitin S.S., Guseva N.B., Ignatiev R.O., Morozov S.L., Dlin V.V. A change in the type of neurogenic dysfunction as a result of treatment of children with neurogenic bladder operated on during the newborn period for a spinal hernia. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2022; 67:(2): 83–93 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-83-93

из основных задач пренатальной диагностики. Минимально возможный срок ультразвуковой диагностики данной аномалии — 9–10 нед, но наиболее эффективно выявление миелодисплазии в 14–16 нед — в срок, когда начинают визуализироваться точки окостенения задних отделов позвонков. Ультразвуковое исследование служит методом первичной диагностики, и если его возможности не позволяют однозначно идентифицировать выявленные изменения, дополнительным методом исследования служит магнитно-резонансная томография, чувствительность и специфичность которой составляют практически 100% во II и III триместре беременности [1–3].

© Коллектив авторов, 2022

**Адрес для корреспонденции:** Никитин Сергей Сергеевич — д.м.н., проф. кафедры педиатрии и детской хирургии медицинского института Петрозаводского государственного университета; детский уролог, хирург Детской республиканской больницы, ORCID: 0000-0002-4920-1722  
e-mail: ssnikitin@yandex.ru

185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33

Гусева Наталья Борисовна — д.м.н., проф., рук. московского городского центра детской урологии, андрологии и патологии тазовых органов Детской городской больницы №9 им. Г.Н. Сперанского; гл. науч. сотр. отдела хирургии детского возраста Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, гл. науч. сотр. Научно-практического центра детской психоневрологии, ORCID: 0000-0002-1583-1769

Игнатьев Роман Олегович — д.м.н., проф., зав. отделом детской урологии-андрологии и нейроурологии Научно-исследовательского института хирургии детского возраста, ORCID: 0000-0002-6393-1326

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

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой, зам. дир. по научной работе Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, зам. гл. редактора журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии», ORCID: 0000-0002-0942-0103/0000-0002-3050-7748

127412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

При выявлении спинномозговой грыжи пренатальной комиссией с привлечением нейрохирурга, детского уролога должны быть даны исчерпывающие объяснения родителям перспектив нарушения здоровья и жизнедеятельности ребенка с объяснением рисков прерывания беременности до периода жизнеспособности плода, шансов жизнеспособности новорожденного. Однако, учитывая всю этическую составляющую данного вопроса, окончательное решение о прерывании или возможности пролонгировать беременность, безусловно, принимают родители.

При миелодисплазии нарушение функции мочевого пузыря возникает внутриутробно и может влиять на состояние верхних мочевых путей. Поэтому у новорожденного со спинномозговой грыжей необходимо как можно раньше определить состояние почек, мочеточников, возможное их повреждение. Обследование мочевыделительной системы ребенка со спинномозговой грыжей после рождения направлено на детализацию наличия самостоятельного мочеиспускания, остаточной мочи, выявление мегауретера, эктазии лоханок почек, оценку состояния паренхимы, ее кровоснабжения. Необходимо уточнение состояния мочевого пузыря: его дисфункция проявляется в форме нейрогенной детрузорной гиперактивности или атонии детрузора, что может сочетаться с детрузорно-сфинктерной диссинергией или слабостью сфинктерного аппарата. Основными патологическими условиями, приводящими к повреждению верхних мочевых путей у детей с миелодисплазией, служат высокое внутрипузырное давление (постоянное или в форме наличия незатормированных сокращений), сокращение сфинктерного аппарата во время мочеиспускания, хроническая задержка мочи. В условиях такой патологической уродинамики появляются пузырно-мочеточниковый рефлюкс, повторные обострения хронического

пиелонефрита и функциональная обструкция оттока мочи в мочевой пузырь, что ведет к развитию хронической болезни почек [4–5].

Если спинномозговая грыжа оперируется в первые несколько суток после рождения, то до операции ребенку устанавливают постоянный катетер в мочевой пузырь, а после извлечения катетера в послеоперационном периоде уточняют состояние уродинамики. Клинически определяют возможность и частоту мочеиспусканий — наличие струи мочи или постоянного выделения мочи каплями, объем порции мочи, наличие и объем остаточной мочи, затрудненное мочеиспускание. Кроме того, выявляют сочетанную патологию — запоры. У детей уровень спинального поражения не всегда в полной мере соответствует клиническим данным. Все разнообразие проявлений спинального нейрогенного мочевого пузыря можно проследить в схеме Madersbacher (рис. 1), представляющей уровни поражения в нервной системе в зависимости от уродинамического варианта нейрогенного мочевого пузыря [4].

В зависимости от вида нейрогенного мочевого пузыря применяют терапию, направленную на оптимизацию функции наполнения и опорожнения. «Золотым стандартом» в лечении детрузорной гиперактивности являются препараты группы М-холиноблокаторов. Антихолинергические средства помогают снизить пузырное давление и улучшить емкость пузыря. При гипоактивном мочевом пузыре основное направление — стимуляция тонуса детрузора, при этом используют антихолинэстеразные средства. Проявления детрузорно-сфинктерной диссинергии, обструктивного потока мочи служат показанием к назначению альфа-адреноблокаторов. Неполное опорожнение мочевого пузыря при любом его объеме определяет необходимость интермиттирую-

щей катетеризации мочевого пузыря. Одновременно с медиаторными препаратами назначают средства метаболической терапии [6–8].

Высокие риски поражения почек определяют необходимость постоянного контроля их функции: определение креатинина, мочевины в сыворотке крови, скорости клубочковой фильтрации, наличия микроальбуминурии и метаболического ацидоза.

Микроальбуминурия служит маркером риска развития хронической болезни почек. Скорость клубочковой фильтрации и микроальбуминурия определяют функцию клубочков, а метаболический ацидоз рассматривается в качестве маркера поражения канальцев и также может выявляться при обструктивных уропатиях. Метаболический ацидоз появляется уже при хронической болезни почек. Микроальбуминурия и метаболический ацидоз чаще выявляются в динамике, на фоне и несмотря на адекватную терапию. Так, по данным К.Р. Olandoski и соавт. (2011) [5], микроальбуминурия диагностирована у 54,1% пациентов изначально и в 69% в итоговой оценке, а метаболический ацидоз наблюдался у 19% пациентов изначально и у 32,8% в дальнейшем. Рецидивирующая инфекция мочевыводящей системы после операции по поводу спинномозговой грыжи выявляется в 82,8% наблюдений.

При достижении спинальными пациентами терминальной стадии хронической болезни почек, при возникновении необходимости трансплантации почки, они могут получать отказ из-за неадекватного дренирования мочевого пузыря, когда не проводится интермиттирующая катетеризация и имеются высокие риски восходящей инфекции мочевыводящей системы [9].

В нейроурологии проводится много исследований, однако только незначительная их часть касается

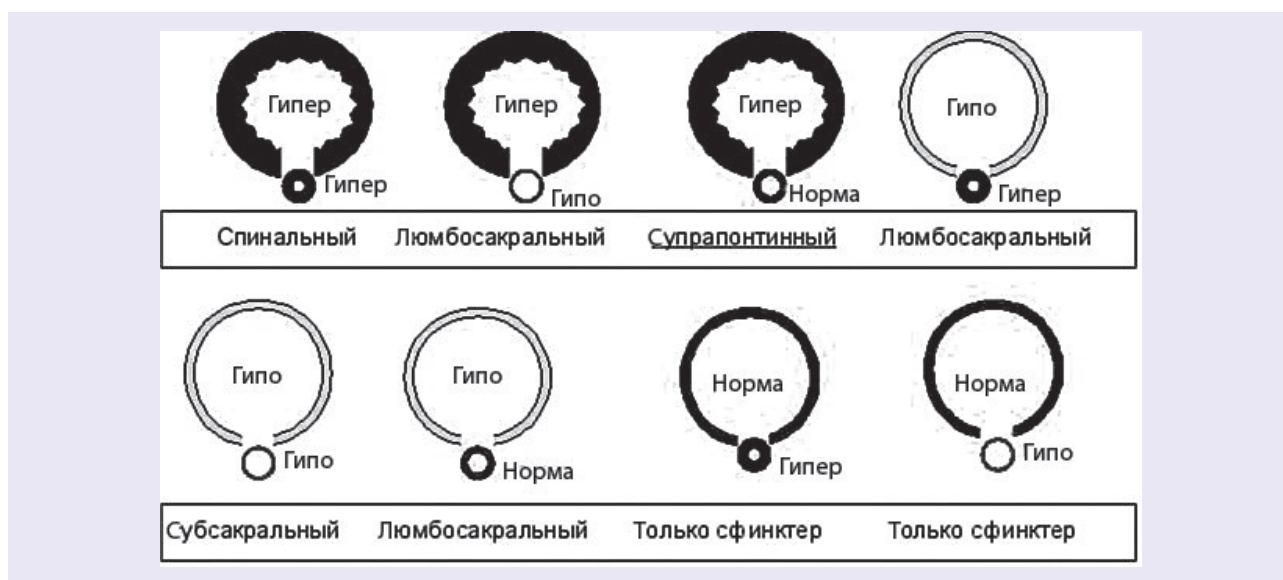


Рис. 1. Классификация нейрогенной дисфункции мочевыводящих путей Madersbacher.

Fig. 1. Madersbacher neurogenic bladder classification

спинальных пациентов. Это связано со сложностью исследований, малой долей специалистов, владеющих методами, а также малым количеством клиник с достаточной концентрацией пациентов указанного профиля [10–17]. В связи с этим мы предлагаем свое исследование по накопленному опыту ведения указанной категории больных.

**Цель исследования:** обоснование выбора лечебной тактики в зависимости от вида дисфункции мочевого пузыря у пациентов, оперированных по поводу спинномозговых грыж.

### Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены 100 пациентов в возрасте от 1 до 15 лет — 46 мальчиков и 54 девочки со спинальным нейрогенным мочевым пузырем после оперативной коррекции спинномозговой грыжи при миелодисплазии. Из них 72 ребенка оперированы еще и по поводу фиксации спинного мозга. После уродинамического исследования, в зависимости от его результатов, пациенты распределены по группам и назначено соответствующее виду дисфункции лечение. Критерием включения в исследование были нарушение функции мочевого пузыря после перенесенной операции по поводу спинномозговой грыжи. Критерий исключения — спинальный нейрогенный мочевой пузырь на фоне оперированной опухоли спинного мозга, спинального инсульта, пороков развития позвоночника, спинальных травм.

Исследование проводилось в ГБУЗ «Детская республиканская больница» г. Петрозаводска совместно с кафедрой педиатрии и детской хирургии медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет». Пациенты находились на стационарном или амбулаторном обследовании и лечении (по выбору родителей).

Набор пациентов осуществляли с 2014 г. по 2019 г. После первичного обследования детям назначали лечение, которое проводилось в течение года, затем обследование выполняли повторно. Промежуточные контрольные точки не планировали, но все пациенты в разные сроки обращались на амбулаторные консультации — очные или посредством электронной почты; как минимум один раз в месяц проводили общий анализ мочи, один раз в 3 мес — бактериологическое исследование мочи. Ежедневно определяли эффективный объем мочеиспускания и количество остаточной мочи.

Всем больным выполняли цистометрию, в том числе с фармакологической пробой. При наличии самостоятельного мочеиспускания у отдельных детей старше 10 лет дополнительно выполняли исследование давление–поток. Всем детям проведены профилометрия уретры, урофлоуметрия, реопельвиография, микционная цистография, ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря.

Методы лечения зависели от варианта дисфункции, наличия пузырно-мочеточникового рефлюкса, выраженности инфекции мочевыводящей системы. Основными направлениями терапии были следующие:

- для снижения внутрипузырного давления при нейрогенной детрузорной гиперактивности использован М-холиноблокатор тропсия хлорид в дозе у детей младше 5 лет 2,5 мг 2 раза в день, старше 5 лет — 5 мг 2 раза в день. При наличии детрузорной гиперактивности проводили постоянную терапию с перерывами по 3–5 дней каждые 3 нед [9];

- активация функции мочевого пузыря при атонии детрузора — неостигмина метилсульфат, ипидакрин у детей старше 10 лет — по 10 мг 2 раза в сутки в течение 2 мес, затем 2 мес перерыв;

- коррекция детрузорно-сфинктерной диссинергии — альфа-адреноблокатор доксазозин в возрастных дозировках на ночь в течение 2 мес, затем 2 мес перерыв;

- методы физиолечения — в зависимости от вида дисфункции и локации воздействия (детрузор или сфинктер) — синусоидальные модулирующие токи на мочевой пузырь и на промежность, низкоинтенсивное лазерное излучение на область мочевого пузыря, лечебная физкультура, массаж, электрофорез никотиновой кислоты на крестец, БОС-терапия (метод биологической обратной связи);

- антибактериальная терапия — в зависимости от результатов бактериологического исследования (посева) мочи;

- режим периодической самокатетеризации мочевого пузыря;

- эндоскопическое моделирование устьев мочеточников препаратом Dam+, внутридетрузорные инъекции ботулинического токсина;

- коррекция функции дистальных отделов толстой кишки. Ставилась задача достичь физиологического варианта опорожнения кишечника — по утрам, в одно и то же время, дома. После первичного полного опорожнения кишечника клизмами, ликвидации каловых камней, восстановления адекватного потребления жидкости приступали к стимуляции кишечника. Сразу после пробуждения предлагалось прохладное питье — вода или сок в объеме не менее 200 мл, после этого — завтрак, затем — попытка посещения туалета. В отсутствие позыва акт дефекации стимулировали ректальным введением суппозитория с глицерином или с помощью клизмы небольшого объема. На фоне послабляющей диеты, приема лактулозы и ежедневного проведения стимулирующих функцию дистальных отделов толстой кишки мероприятий осуществлялась выработка рефлекса на дефекацию по утрам.

Критерием формирования групп служил результат уродинамического исследования (см. схему). Выделено две основные группы — дети с нейрогенной детрузорной гиперактивностью и дети с атоничным

арелекторным мочевым пузырем. В каждой группе проведено разделение по состоянию наружного уретрального сфинктера (гиперактивность или недостаточность). Пациенты с нейрогенной детрузорной гиперактивностью дополнительно разделены на 2 подгруппы в зависимости от проявлений детрузорной активности: с высоким базовым внутрипузырным давлением (рис. 2) и с незаторможенными сокращениями мочевого пузыря (рис. 3).

Родителями/официальными представителями детей подписано информированное согласие на обработку персональных данных, на все использованные методы обследования и лечения. Кроме того, родители/официальные представители ознакомлены с включенными в формуляр больницы и разрешенными к использованию формулярной комиссией больницы у детей с 1 года препаратами, которые, согласно аннотации, не используются у детей раннего возраста (доксазозин, троспия хлорид), а также с методами лечения, применение которых в настоящее время еще не включено в клинические рекомендации (введение препарата ботулинического токсина А в детрузор).

Статистический анализ полученных данных проводили методами описательной статистики программы Excel 2007 (пакет «Анализ данных»). Наблюдения представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $\sigma$  — стандартное отклонение;  $M \pm m$ , где  $m$  — средняя ошибка, достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем доверительной вероятности 0,95 (95%) и выше. Измерение перекрестных значений между двумя выборками (результаты цистометрии и реопельвиографии до и после лечения) осуществляли при помощи расчета критерия U Манна–Уитни.

## Результаты

У всех пациентов выявлялись нарушения мочеиспускания. У 57 детей отмечено постоянное истечение мочи каплями и/или в виде небольшой струи по 5–15 мл каждые несколько минут. При этом хотя бы минимально сформированного акта мочеиспускания не было. Родители 32 пациентов жаловались на наличие хронической задержки мочи, им сразу был подобран режим самокатетеризации по эквиваленту позыва. У 11 детей имелся акт мочеиспускания — выделялось по 20–80 мл мочи, но через 30–90 мин после мочеиспускания началось подтекание каплями. У 98 детей отмечено наличие рецидивирующей инфекции мочевыводящей системы, из них у 85 имелась только лейкоцитурия, у 13 пациентов — клинические признаки острого пиелонефрита (2–5 эпизодов в год). У 85 из 100 детей отмечены запоры, корригируемые различными пособиями, — надавливанием на живот, на промежность по сторонам от анального отверстия для облегчения эвакуации содержимого, при помощи клизм, механического очищения пальцем ампулы прямой кишки.

Результаты уродинамического исследования (см. схему) позволили уточнить характер денервационных нарушений и разработать индивидуальную схему лечения. Однако при этом результаты уродинамического исследования соответствовали клинической картине нарушений мочеиспускания не в полной мере. Хронической задержке мочи соответствовало сочетание гипертонуса сфинктера и гипотонии детрузора, что требовало интермиттирующей катетеризации мочевого пузыря.

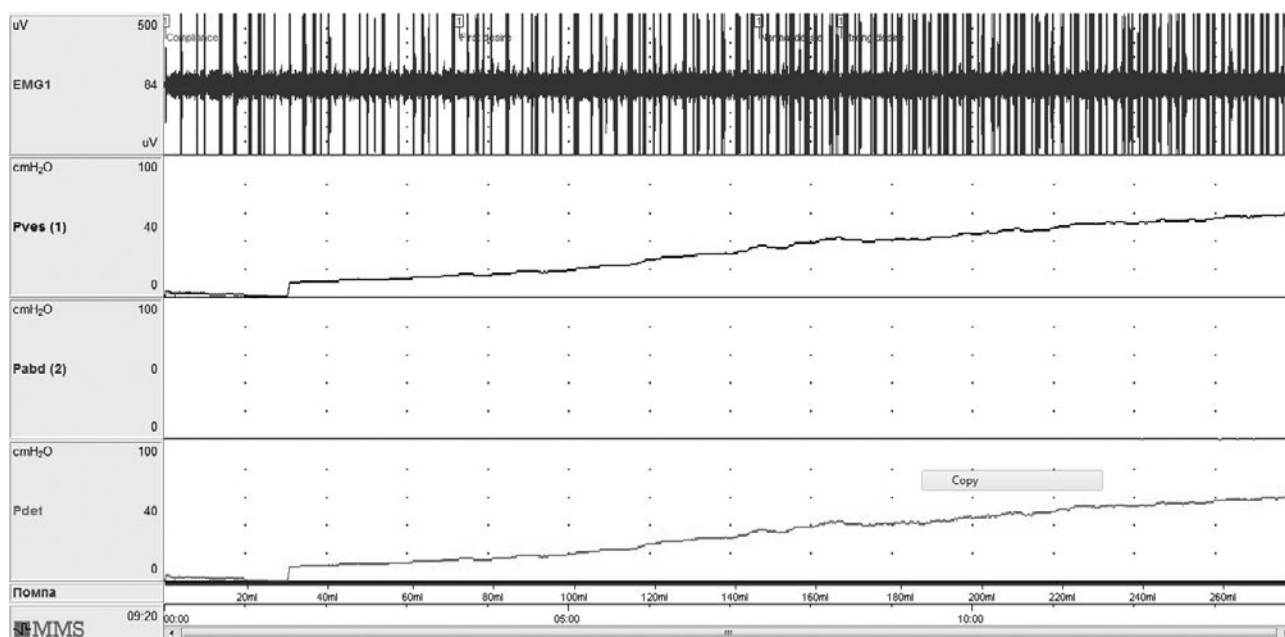


Рис. 2. Цистометрия. Высокое базовое внутрипузырное давление.  
Fig. 2. Cystometry. High baseline intravesical pressure.

Постоянное выделение мочи каплями наблюдалось при недостаточности уретрального сфинктера и при его спазме.

Результаты реопельвиографии частично коррелировали с видом нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, состоянием сфинктера. Ангиоспазм отмечался при наполнении мочевого пузыря у детей с нейрогенной детрузорной гиперактивностью,

ангиодилатация — у детей с атоничным мочевым пузырем. Во всех наблюдениях первоначально были отмечены выраженные гемодинамические изменения на уровне микроциркуляторного русла: систолическая амплитуда пульсовой волны составила  $0,016 \pm 0,004$  Ом ( $M \pm \sigma$ ;  $p < 0,005$ ) и максимальная скорость периода быстрого наполнения  $0,2 \pm 0,059$  Ом/с ( $M \pm \sigma$ ;  $p < 0,05$ ; см. таблицу). За нормативные показатели мы при-

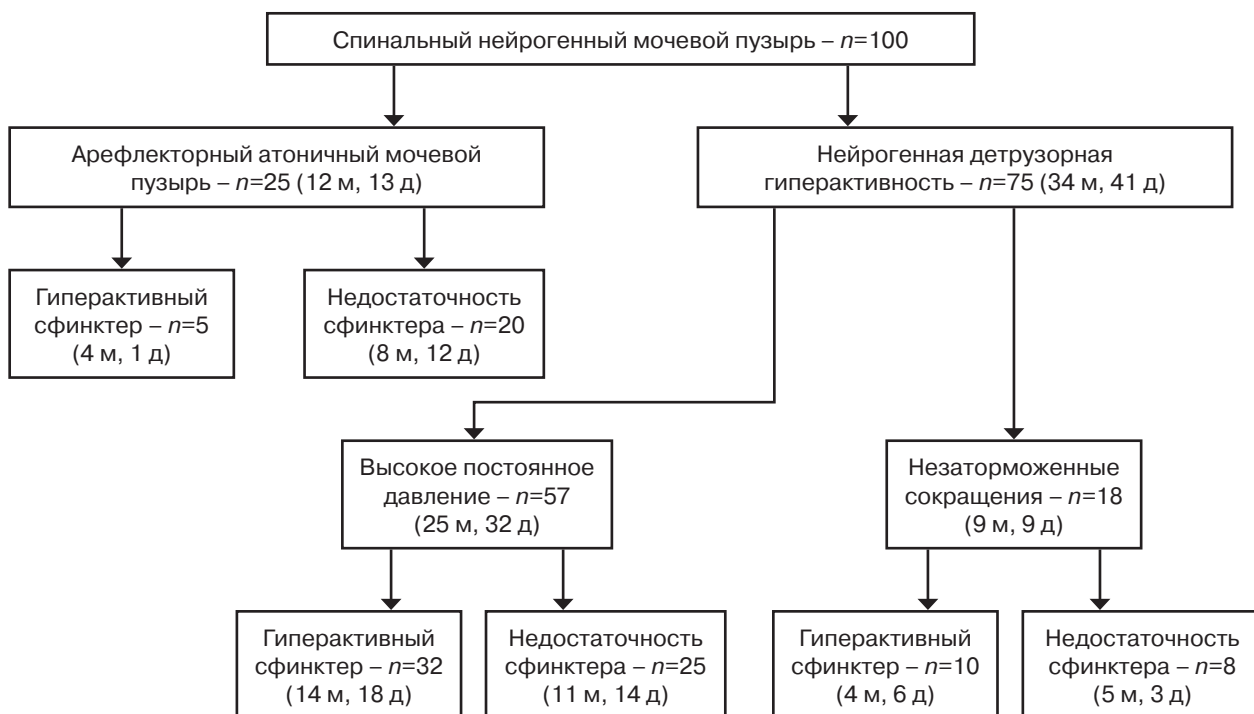


Схема. Распределение пациентов по результатам уродинамического исследования (м — мальчики, д — девочки)  
 Scheme. Distribution of patients according to the results of urodynamic examination

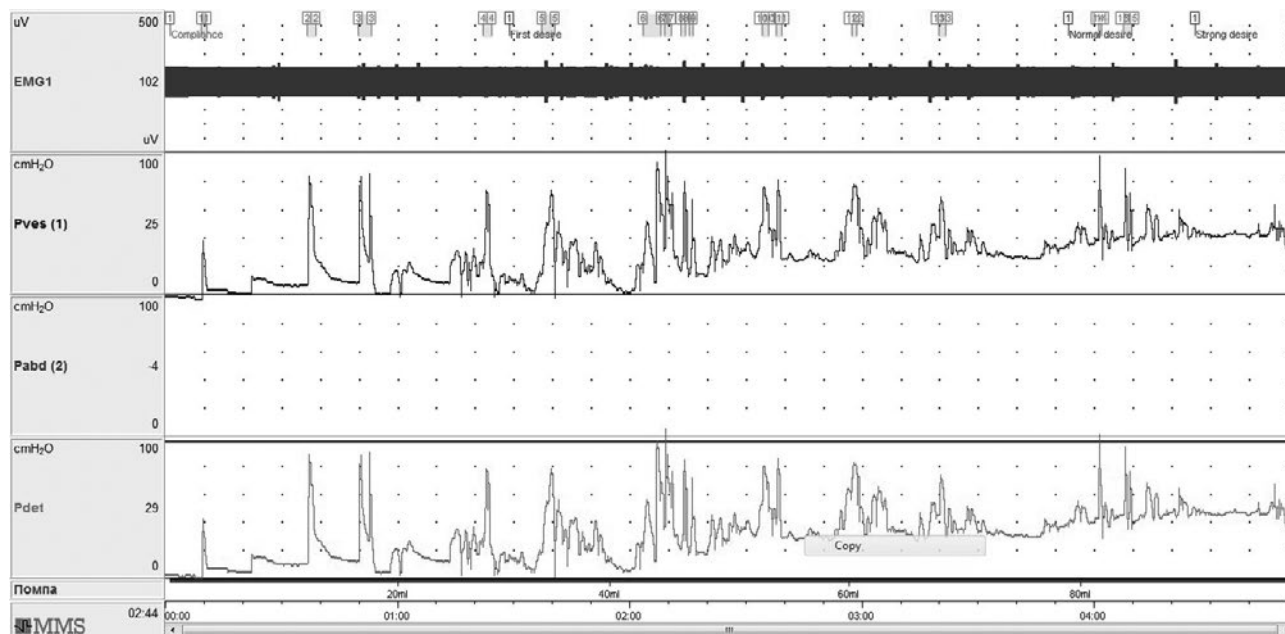


Рис. 3. Цистометрия. Незаторможенные сокращения детрузора.  
 Fig. 3. Cystometry. Uninhibited detrusor contractions.

нимаем данные собственных исследований: систолическая амплитуда пульсовой волны составляет  $0,037 \pm 0,005$  Ом ( $M \pm \sigma$ ), максимальная скорость периода быстрого наполнения  $0,46 \pm 0,035$  Ом/с ( $M \pm \sigma$ ) [9].

При ультразвуковом исследовании почек пиелозктазия отмечена у 29 пациентов (переднезадний размер лоханки 11–16 мм) с нейрогенной детрузорной гиперактивностью и у всех пациентов с арефлекторным атоничным мочевым пузырем при наличии гиперактивного сфинктера. По результатам микционной цистографии пузырно-мочеточниковый рефлюкс 1–3-й степеней выявлен у 34 детей с нейрогенной детрузорной гиперактивностью. При высоком базовом внутрипузырном давлении и гиперактивном состоянии сфинктера отмечен самый высокий процент пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (у 25 из 32), при высоком базовом детрузорном давлении, но недостаточности сфинктера пузырно-мочеточниковый рефлюкс определялся реже (у 2 из 25 пациентов). При нейрогенной детрузорной гиперактивности, которая проявлялась в виде незаторможенных сокращений детрузора, пузырно-мочеточниковый рефлюкс отмечен у 6 из 10 пациентов с гиперактивным сфинктером и у 1 из 8 пациентов с недостаточностью уретрального сфинктера. Необходимо отметить, что анатомические предпосылки для пузырно-мочеточникового рефлюкса отсутствовали. У детей с арефлекторным атоничным мочевым пузырем пузырно-мочеточниковый рефлюкс выявлен у всех больных с гиперактивным сфинктером (1–3-я степени). При атонии детрузора и недостаточности сфинктера пузырно-мочеточниковый рефлюкс не регистрировался.

У 98 пациентов выявлена инфекция мочевыводящей системы — хронический вторичный пиелонефрит, у 35 — в сочетании с хроническим гранулярным циститом. У 2 пациентов признаков инфекции мочевыводящей системы не выявлялось (пациенты с нейрогенной детрузорной гиперактивностью, с недостаточностью уретрального сфинктера, без изменений при ультразвуковом исследовании почек, без пузырно-мочеточникового рефлюкса).

Результаты лечения и контрольного обследования следует рассмотреть отдельно для пациентов с арефлекторным атоничным спинальным нейрогенным мочевым пузырем и для детей с нейрогенной детрузорной гиперактивностью. Пациенты с арефлекторным атоничным мочевым пузырем, в зависимости от состояния наружного уретрального сфинктера, имели принципиальные отличия в подходах к вопросу отведения мочи.

I. Гиперактивное состояние сфинктера определяло необходимость интермиттирующей катетеризации мочевого пузыря в связи с нарушением опорожнения верхних мочевых путей. В данной группе пациентов основной задачей были снижение рефлексорной замыкательной активности сфинктера (и мышц тазового дна) и попытка восстановления тонуса детрузора и замыкательной функции уретровезикального соустья. При этом активные стимулирующие процедуры в области мочевого пузыря и применение неостигмина метилсульфата были небезопасными в плане риска увеличения степени пузырно-мочеточникового рефлюкса. Поэтому мы использовали следующие приемы: курсами применяли альфа-адреноблокатор доксазозин, синусоидальные модулирующие токи в антидистрофическом режиме на мочевой пузырь, электрофорез никотиновой кислоты на  $L_v-S_{II}$ , парафин на промежность, пероральный прием ипидакрина, использование метаболической терапии — препаратов магния и пиридоксина гидрохлорида, L-карнитина. Лечение проводили непрерывно, индивидуально составляли помесечную схему терапии, корректировали режим катетеризаций в зависимости от появления эквивалента позыва на мочеиспускание и объема остаточной мочи. При обследовании через год выявлено, что объем мочевого пузыря уменьшился с  $340 \pm 120$  до  $280 \pm 105$  мл ( $p < 0,05$ ). У 3 из 5 пациентов появился эквивалент позыва (при наполненном мочевом пузыре в виде дискомфорта или болей в нижних отделах живота). Снизилось давление закрытия уретры со  $150 \pm 20$  до  $115 \pm 25$  см вод. ст. ( $p < 0,05$ ), в связи с этим появился поток мочи — обструктивно-прерванный, по 30–50 мл, с участием брюшного пресса, с количе-

Таблица. Показатели реопельвиографии при различных вариантах спинального нейрогенного мочевого пузыря  
Table. Indicators of rheopelviography in various variants of spinal neurogenic bladder

Варианты нейрогенного мочевого пузыря			СА, Ом ( $M \pm \sigma$ )	V1, Ом/с ( $M \pm \sigma$ )
До лечения			$0,016 \pm 0,004$	$0,2 \pm 0,059$
	Арефлекторный атоничный мочевой пузырь	Гиперактивный сфинктер	$0,025 \pm 0,006$	$0,29 \pm 0,061$
		Недостаточность сфинктера	$0,026 \pm 0,003$	$0,31 \pm 0,04$
После лечения	Нейрогенная детрузорная гиперактивность	Высокое базовое внутрипузырное давление	$0,03 \pm 0,0025$	$0,27 \pm 0,033$
		С незаторможенными сокращениями	$0,032 \pm 0,0027$	$0,31 \pm 0,028$
Норматив			$0,037 \pm 0,005$	$0,46 \pm 0,035$

Примечание. СА — систолическая амплитуда пульсовой волны; V1 — максимальная скорость периода быстрого наполнения.

ством остаточной мочи более 50%. Однако при первичном обследовании самостоятельное мочеиспускание не отмечалось даже в таком варианте. У 2 из 5 детей пузырно-мочеточниковый рефлюкс купирован (1–2-й степени). У одного ребенка степень пузырно-мочеточникового рефлюкса снизилась с 3-й до 2-й, у 2 детей сохранялся рефлюкс 2-й степени с двух сторон. Трех детям этой группы выполнено эндоскопическое моделирование устьев мочеточников препаратом Dam+. После года лечения выполнена реопельвиография: систолическая амплитуда пульсовой волны составила  $0,025 \pm 0,006$  Ом, максимальная скорость периода быстрого наполнения  $0,29 \pm 0,061$  Ом/с ( $p < 0,05$ ). Таким образом, произошло частичное купирование ангиоспазма в передних отделах малого таза.

II. Пациенты с арефлекторным мочевым пузырем и недостаточностью уретрального сфинктера. Несмотря на тяжелое периферическое нарушение иннервационного обеспечения функции мочевого пузыря и сфинктера, данная ситуация представляется менее опасной в плане возможных осложнений со стороны верхних мочевых путей, у пациентов не было пузырно-мочеточникового рефлюкса, эктазии коллекторов почек. Мочевой пузырь не накапливал большого количества мочи вследствие ее постоянного выделения из уретры. При цистометрии уже после введения 20 мл жидкости в мочевой пузырь появлялось подтекание раствора мимо катетера. Внутрипузырное давление низкое, после введения максимум 100 мл исследование прекращали из-за постоянного истечения раствора. Основная задача в этой ситуации — попытка восстановить удерживающую функцию, тонус и объем мочевого пузыря. Используются курсы неостигмина метилсульфата, препарата магния и пиридоксина гидрохлорида, никотиноил-гамма-аминомасляной кислоты, доксазозина. Из методов физиолечения использован электрофорез никотиновой кислоты на крестец, синусоидальные модулирующие токи в стимулирующем режиме на промежность и на мочевой пузырь, лечебную физкультуру для тренировки мышц тазового дна и брюшного пресса, массаж живота, бедер, ягодиц, БОС-терапию. Использован режим питья через каждые 2 ч во время бодрствования и попытки мочеиспускания. Лечебные мероприятия постоянно проводили в течение года, у 12 из 20 детей появился эквивалент позыва, удалось достичь самостоятельного мочеиспускания по 20–70 мл прерывистой струей, появился «сухой» промежуток после мочеиспускания по 60–90 мин. При повторной профилометрии уретры давление закрытия увеличилось с  $30 \pm 15$  до  $60 \pm 20$  см вод. ст. ( $M \pm m$ ;  $p < 0,05$ ); объем, при котором начиналось подтекание, увеличился с 20 до  $70 \pm 25$  мл ( $M \pm m$ ;  $p < 0,05$ ). На реопельвиографии у 12 детей показатели улучшились: систолическая амплитуда пульсовой волны составила  $0,026 \pm 0,003$  Ом ( $M \pm \sigma$ ;  $p < 0,05$ ), макси-

мальная скорость периода быстрого наполнения  $0,31 \pm 0,04$  Ом/с ( $M \pm \sigma$ ;  $p < 0,05$ ). Из 20 детей 8 были резистентны к терапии. У 5 детей выявлена фиксация спинного мозга, при которой требовалась оперативная коррекция. Из 20 детей 3 продолжили лечение в прежнем объеме, за год терапии клиническая ситуация не изменилась.

Пациенты с нейрогенной детрузорной гиперактивностью первоначально разделены на 2 подгруппы: с высоким базовым внутрипузырным давлением и с незаторможенными сокращениями детрузора. В каждой подгруппе имелись различия по состоянию сфинктера — гиперактивность или недостаточность. Варианты нейрогенной детрузорной гиперактивности влияли на интенсивность терапии и прогноз ее эффективности, хотя сама терапия была одинаковой. Принципиальная разница имелась в группах по состоянию сфинктера. Основными средствами медиаторной терапии были тропия хлорид и доксазозин. Такая тактика в подгруппе с высоким базовым внутрипузырным давлением позволила купировать гипертензию (изначально 60–100 см вод. ст., после лечения — до 20 см вод. ст.) и увеличить емкость мочевого пузыря с  $40 \pm 15$  до  $150 \pm 50$  мл ( $M \pm m$ ;  $p < 0,05$ ). Систолическая амплитуда пульсовой волны составила  $0,03 \pm 0,0025$  Ом ( $M \pm \sigma$ ;  $p < 0,05$ ), максимальная скорость периода быстрого наполнения —  $0,27 \pm 0,033$  Ом/с ( $M \pm \sigma$ ;  $p < 0,05$ ). В подгруппе с незаторможенными сокращениями детрузора емкость мочевого пузыря составила  $170 \pm 80$  мл против первичных  $40 \pm 18$  мл ( $M \pm m$ ;  $p < 0,05$ ), улучшились показатели реопельвиографии: систолическая амплитуда пульсовой волны составила  $0,032 \pm 0,0027$  Ом ( $M \pm \sigma$ ;  $p < 0,05$ ), максимальная скорость периода быстрого наполнения —  $0,31 \pm 0,028$  Ом/с ( $M \pm \sigma$ ;  $p < 0,05$ ).

При обоих вариантах нейрогенной детрузорной гиперактивности за год улучшились показатели и функции опорожнения. Если первично на урофлоуметрии регистрировалось только обструктивно-прерванное мочеиспускание, то через год появился несколько более эффективный поток — функционально-обструктивный и обструктивно-прерывистый. Резидуальный объем на фоне лечения не превышал 20%.

Состояние сфинктера при нейрогенной детрузорной гиперактивности определяло тактику лечения. Гиперактивное состояние сфинктера, наряду с нейрогенной детрузорной гиперактивностью, обеспечивало необходимость решения вопроса об отведении мочи. Среди пациентов данной категории при высоком базовом давлении выявлялся пузырно-мочеточниковый рефлюкс у 25 детей из 32, а при наличии незаторможенных сокращений детрузора — у 6 из 10. В данной группе пациентов применялась интермиттирующая катетеризация мочевого пузыря первоначально. Комплексное лечение позволило

снизить частоту катетеризаций у 34 из 42 пациентов с 6 до 2–4 раз в сутки, у 8 пациентов отказаться от интермиттирующей катетеризации. Из 31 пациента с пузырно-мочеточниковым рефлюксом в данной группе, у 16 за год рефлюкс купирован, у 4 — снизилась степень с 3-й до 2-й. Из 11 пациентов с рефлюксом 3 проведено эндоскопическое моделирование устья мочеточника препаратом Dam+; одному — с одновременным введением в детрузор ботулинического токсина; 8 детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом 1–2-й степени продолжили консервативное лечение.

Больные с нейрогенной детрузорной гиперактивностью и недостаточностью уретрального сфинктера испытывали меньшую необходимость в катетеризации. Но именно эти пациенты больше нуждались в поиске «золотой середины» между дозой М-холиноблокатора, частотой катетеризаций и режимом приема альфа-адреноблокатора. При повышении дозы тропия хлорида, на фоне снижения внутрипузырного давления и продолжения стимуляции тазового дна прекращалось подтекание мочи, но возрастал резидуальный объем, требовавший учащения катетеризаций. В данной группе пациентов подбирались минимально возможная для поддержания низкого внутрипузырного давления доза тропия хлорида, что обеспечило возможность формирования акта мочеиспускания. Среди пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью и недостаточностью уретрального сфинктера пузырно-мочеточниковый рефлюкс отмечался у 3. В течение года лечения у одного пациента пузырно-мочеточниковый рефлюкс удалось купировать, у второго пациента степень со 2-й снизилась до 1-й, третий пациент продолжил консервативное лечение со 2-й степенью рефлюкса.

Терапия нейрогенного мочевого пузыря дополнена антибактериальными препаратами при рецидивирующем течении инфекции мочевыводящей системы и наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса. Из 98 пациентов с инфекцией мочевыводящей системы, у 55 получен положительный посев мочи до начала лечения. У 38 детей отмечен рост *E. coli*, у 10 — *Klebsiella pneumoniae* и у 7 — *Pseudomonas aeruginosa*. Установленная чувствительность к антибиотикам позволила назначать соответствующую терапию. В течение года курсы антибактериальной терапии повторялись, частота определялась индивидуально.

Активация функции дистальных отделов толстой кишки в течение года привели к полному восстановлению акта дефекации у 12 из 85 пациентов. У остальных пациентов удалось исключить проявления колостазы и с помощью специальных пособий сформировать ритм дефекации по утрам.

Нежелательные явления во время лечения не зарегистрированы.

## Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что при дифференцированном подходе к лечению в зависимости от вида дисфункции удастся улучшить качество жизни ребенка-инвалида путем подбора средств и методов контроля управляемого опорожнения тазовых органов. Возможность получения даже небольших положительных сдвигов в функции нижних мочевых путей после операций по поводу спинномозговой грыжи возможно только при индивидуальном подходе. Уродинамическое исследование позволило дифференцировать нейрогенную детрузорную гиперактивность и атонию мочевого пузыря — варианты дисфункции с принципиально разным подходом к лечению — необходимостью стимуляции при атонии и расслабления при гиперактивности. При этом только на основании клинических данных не всегда точно удастся определить форму недержания мочи и вид дисфункции, что требует проведения функциональных проб.

В течение года применение комплекса средств и методов, стабилизирующих детрузор, стимулирующих сфинктер и активирующих кровотоки в зоне интереса, существенно повлияло на форму недержания мочи и вид нейрогенной дисфункции. Особенно актуально купирование гиперактивности при повторном обследовании, что меняет вектор дальнейшей фармакотерапии — позволяет ограничить применение или отменить М-холиноблокаторы. Исследование состояния уретрального сфинктера скорректировало тактику в отношении воздействия на тазовое дно. Применение альфа-адреноблокаторов обосновано при обоих вариантах дисфункции: они купируют проявления детрузорно-сфинктерной диссинергии, восстанавливая акт мочеиспускания и, являясь вазодилататорами, купируют эффект гиперактивации симпатической нервной системы, восстанавливая микроциркуляцию тазовых органов [6, 7]. Восстановление показателей кровенаполнения передних отделов малого таза на фоне терапии альфа-адреноблокаторами происходит одновременно с улучшением урофлоуметрических показателей потока мочи. После отмены М-холиноблокаторов при стойком купировании детрузорной гипертензии альфа-адреноблокаторы могут рассматриваться как основное средство продолжения коррекции нейрогенного мочевого пузыря.

## Заключение

В нейроурологии спинальные пациенты представляют наибольшую сложность для лечения, которая заключается в частых рецидивах инфекции мочевыводящей системы, неэффективном опорожнении мочевого пузыря, наличии осложнений со стороны верхних мочевых путей, приводящих к развитию почечной недостаточности. Часто такой исход связан

с тем, что у пациентов не определены форма недержания мочи и вид нейрогенной дисфункции, не проводится уродинамическое обследование, а назначается «шаблонное» лечение. Ребенок находится в абсорбирующем белье, наблюдение формальное.

Выполнение цистометрии, профилометрии уретры спинальным пациентам возможно и необходимо в любом возрасте. Понятно, что наиболее адекватно уродинамическое исследование можно провести в возрасте, когда ребенок может во время процедуры сотрудничать с исследователем — указывать на наличие позыва, выполнять кашлевую пробу, урофлоуметрию. По нашему мнению, такая возможность появляется после 3–5 лет. До этого возраста доступны измерение внутрипузырного и уретрального давления, анализ показателей объема мочевого пузыря до начала подтекания мочи. При спинальном нейрогенном мочевом пузыре чувствительность промежности чаще снижена, что облегчает проведение процедуры уродинамического исследования. Цисто- и профилометрия уретры позволяют уточнить состояние детрузора, сфинктера и выбрать оптимальный вариант отведения мочи, использование которого позволит поддерживать ремиссию инфекции мочевыводящей системы и сдерживать появление хронической болезни почек. Наиболее простым, доступным и наименее рискованным методом отведения мочи считается интермиттирующая катетеризация мочевого пузыря, которая позволяет эвакуировать остаточную мочу, опорожнить мочеточник и лоханку

при их эктазии, препятствует обострениям инфекции и пролонгирует функцию почек.

Пациенты после операций по поводу спинномозговых грыж, как правило, наблюдаются урологами до 18-летнего возраста, а затем передаются под наблюдение во взрослую сеть. С учетом малых перспектив восстановления функции мочевыделительной системы обычно устанавливается инвалидность до 18-летнего возраста, которая позволяет обеспечивать пациентов катетерами, подгузниками и большинством препаратов. Однако состояние мочевого пузыря будет меняться под воздействием лечения с ростом и развитием ребенка. В связи с этим необходимо уродинамическое, нейрофизиологическое обследование ежегодно, что позволит корректировать весь комплекс лечения и реабилитации с максимальной пользой для ребенка.

В настоящее время в нейроурологическом сообществе отсутствует четкая позиция относительно направления дальнейшей исследовательской работы по улучшению качества жизни детей данной категории. Возможно, исследования нейрохирургов по имплантации нейростимуляторов или неонатальных хирургов по внутриутробной коррекции спинномозговой грыжи смогут обеспечить полное восстановление функции тазовых органов, но данное направление пока находится на этапе разработок. В связи с этим любые исследования, направленные на изучение указанного состояния, представляют ценность для обсуждения специалистами тактики ведения больных указанной категории.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Blaas H.-G.K., Eik-Nes S.H., Isaksen C.V.* The detection of spina bifida before 10 gestation weeks using two- and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(1): 25–29. DOI: 10,1046/j.1469–0705,2000,00149.x
2. *Trudell A.S.* Diagnosis of spina bifida on ultrasound: always termination? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28(3): 367–377. DOI: 10,1016/j.bpobgyn.2013.10.006
3. *Ben-Sira L., Garel C., Malinger G., Constantini S.* Prenatal diagnosis of spinal dysraphism. *Childs Nerv Syst* 2013; 29(9): 1541–1552. DOI: 10,1007/s00381–013–2178–5
4. Миелодисплазия у детей (организация и оказание специализированной медицинской помощи): Руководство для врачей. Под ред. *В.М. Розина*. М.: Предание, 2017; 220 [Myelodysplasia in children (organization and provision of specialized medical care): Guide for doctors. Edited by *V.M. Rozinov*. M.: Predanie, 2017; 220 (in Russ.)]
5. *Дерюгина Л.А.* Расстройства уродинамики нижних мочевых путей у плодов. *Детская хирургия* 2007; 3: 30–34. [*Deryugina L.A.* Urodynamic disorders of the lower urinary tract in fetuses. *L.A. Deryugina. Detskaya khirurgiya* 2007; 3: 30–34 (in Russ.)]
6. *Вишневецкий Е.Л., Пугачев А.Г.* Недержание мочи у детей. Пленум правления Российского общества урологов, Ярославль: Материалы. М., 2001; 179–189. [*Vishnevsky E.L., Pugachev A.G.* Urinary incontinence in children. Plenum of the Board of the Russian Society of Urology, Yaroslavl: Materialy. M., 2001; 179–189. (in Russ.)]
7. *Madersbafer H.* The various types of neurogenic bladder dysfunction: an update of current therapeutic conception. *Paraplegia* 1990; 28(4): 217–229. DOI: 10,1038/sc.1990,28
8. *Olandoski K.P., Kolch V., Trigo-Rocha F.E.* Renal function in children with congenital neurogenic bladder. *Clinics* 2011; 66(2): 189–195. DOI: 10,1590/s1807–59322011000200002
9. *Larijani F.J., Moghtaderi M., Hajizadeh N., Assadi F.* Preventing kidney injury in children with neurogenic bladder dysfunction. *Int J Prev Med* 2013; 4(12): 1359–1364
10. *Гусева Н.Б., Никитин С.С.* Нейрофизиологические аспекты расстройств мочеиспускания неорганического генеза у детей, основные принципы диагностики и лечения. *Журнал Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2017; 96(5): 137–143. [*Guseva N.B., Nikitin S.S.* Neurophysiological aspects of inorganic urination disorders in children, basic principles of diagnosis and treatment. *Zhurnal Peditriya im. G.N. Speranskogo* 2017; 96(5): 137–143. (in Russ.)]
11. *Bavani A.G., Hanafi M.G., Sarkarian M.* An investigation into the sensitivity of shear wave ultrasound elastography to measure the anterior bladder wall pressure in patients with neurogenic bladder. *J Family Med Prim Care* 2019; 8(4): 1342–1346. DOI: 10,4103/jfmpc.jfmpc\_84\_19
12. *Thomas D.T., Yener S., Kalyoncu A., Uluc K., Bayri Y., Dagecinar A. et al.* Somatosensory evoked potentials as a screening tool for diagnosis of spinal pathologies in children

- with treatment refractory overactive bladder. *J Childs Nerv Syst* 2017; 33(8): 1327–1333. DOI: 10,1007/s00381–017–3393–2
13. Borch L., Rittig S., Kamperis K., Mahler B., Djurhuus J.C., Hagstroem S. No immediate effect on urodynamic parameters during transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in children with overactive bladder and daytime incontinence-A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurourol Urodyn* 2017; 36(7): 1788–1795. DOI: 10,1002/nau.23179
14. Kroll P., Gajewska E., Zachwieja J., Sobieska M., Mańkowski P. An Evaluation of the Efficacy of Selective Alpha-Blockers in the Treatment of Children with Neurogenic Bladder Dysfunction — Preliminary Findings. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(3): 130–133. DOI: 10,3390/ijerph13030321
15. Lee B., Featherstone N., Nagappan P., McCarthy L., O’Toole S. British Association of Paediatric Urologists consensus statement on the management of the neuropathic bladder. *J Pediatr Urol* 2016; 12(2): 76–87. DOI: 10,1016/j.jpuro.2016.01.002
16. Moeller Joensson I., Hagstroem S., Siggaard C., Bower W., Djurhuus J.C., Krogh K. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Increases Rectal Activity in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61(1): 80–84. DOI: 10,1097/MPG.0000000000000802
17. Şekerci Ç.A., İşbilen B., İşman F., Akbal C., Şimşek F., Tarcan T. Urinary NGF, TGF-β1, TIMP-2 and bladder wall thickness predict neurourological findings in children with myelodysplasia. *J Urol* 2014; 191(1): 199–205. DOI: 10,1016/j.juro.2013.08.025

Поступила: 23.12.21

Received on: 2021.12.23

*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.*

## Эпизоды апноэ и периодического дыхания у недоношенных детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией

А.Ю. Трапезникова<sup>1</sup>, Н.А. Петрова<sup>2</sup>, Г.И. Образцова<sup>2</sup>, Е.В. Бойцова<sup>1</sup>, Ю.В. Свиричев<sup>2,3</sup>, Д.О. Иванов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, Россия

## Episodes of apnea and periodic breathing in premature infants with BPD-associated pulmonary hypertension

A.Yu. Trapeznikova<sup>1</sup>, N.A. Petrova<sup>2</sup>, G.I. Obraztsova<sup>2</sup>, E.V. Boytsova<sup>1</sup>, Yu.V. Sviryaev<sup>2,3</sup>, D.O. Ivanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Saint Petersburg, Russia

У недоношенных детей с легочной гипертензией, ассоциированной с бронхолегочной дисплазией, отмечается более длительное сохранение эпизодов апноэ недоношенных и периодического дыхания. Мы предположили, что наличие апноэ недоношенных и периодического дыхания может быть ассоциировано с персистенцией легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией. Цель исследования. Определение особенностей эпизодов апноэ и периодического дыхания у недоношенных детей с легочной гипертензией, ассоциированной с бронхолегочной дисплазией.

Характеристика детей и методы исследования. Двадцати семи недоношенным детям, родившимся в 22 0/7 — 29 0/7 нед гестации с массой тела <1000 г, проведено кардиореспираторное мониторирование во время сна. Все дети страдали бронхолегочной дисплазией, у 14 из них с тяжелой формой заболевания была диагностирована легочная гипертензия (основная группа).

Результаты. Дети с бронхолегочной дисплазией в сочетании с легочной гипертензией по данным кардиореспираторного мониторирования имели более низкую среднюю SpO<sub>2</sub>, более высокие, чем группа сравнения, индексы десатурации и апноэ/гипопноэ. В основной группе индекс обструктивного апноэ был выше диагностически значимого порога (1 в час) у 4 детей — 1,1; 2,5; 5,8 и 8,6 в час, тогда как в группе сравнения — только у одного ребенка (1,5 в час). Эпизоды периодического дыхания в основной группе имелись у 11 (78%) детей, тогда как в группе без легочной гипертензии — только у 6 (46%;  $p=0,08$ ). Эпизоды периодического дыхания сопровождались падением SpO<sub>2</sub> ниже 90% в 82% случаев в основной группе и в 67% случаев в группе сравнения.

Заключение. В группе недоношенных детей с сочетанием бронхолегочной дисплазии с легочной гипертензией по сравнению с детьми с бронхолегочной дисплазией без легочной гипертензии отмечались более высокие индексы апноэ/гипопноэ и десатурации, более низкая средняя SpO<sub>2</sub>, тенденция к выявлению индекса обструктивного апноэ >1 в час и более длительные эпизоды периодического дыхания.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, бронхолегочная дисплазия, апноэ, периодическое дыхание.

**Для цитирования:** Трапезникова А.Ю., Петрова Н.А., Образцова Г.И., Бойцова Е.В., Свиричев Ю.В., Иванов Д.О. Эпизоды апноэ и периодического дыхания у недоношенных детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 94–99. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–2–94–99

Premature infants with bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension have a longer persistence of apnea of prematurity and periodic breathing. We hypothesized that apnea of prematurity and periodic breathing may be associated with the persistence of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia.

The aim of the study was to determine the characteristics of apnea episodes and periodic breathing in premature infants with bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension.

Characteristics of children and research methods. Cardiorespiratory monitoring was conducted on 27 premature infants born at 22 0/7 — 29 0/7 weeks of gestation with a body weight of <1000 grams. All infants had bronchopulmonary dysplasia, and 14 infants with severe bronchopulmonary dysplasia were diagnosed pulmonary hypertension (main cohort).

Results. The group of infants with bronchopulmonary dysplasia + pulmonary hypertension had lower average SpO<sub>2</sub>, higher desaturation index and apnea/hypopnea index as compared to infants without pulmonary hypertension. Four infants from the main cohort had obstructive apnea index of 1 events/hour and had high values of 1,1; 2,5; 5,8, and 8,6/hour. In the comparison group, only one infant had a high obstructive apnea index (1,1/hour). Eleven infants (78%) with pulmonary hypertension had episodes of periodic breathing, at the same time only six infants (46%) in the group without pulmonary hypertension had such episodes. Periodic breathing episodes with a drop of SpO<sub>2</sub> <90% were registered in 82% of cases in the main cohort and in 67% of cases in infants of the comparison group.

Conclusion. Premature infants with bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension had more significant decrease in mean SpO<sub>2</sub>, increased desaturation index and apnea/hypopnea index and tend to have obstructive apnea index >1/hour and longer periodic breathing than infants without pulmonary hypertension.

**Key words:** Premature infants, bronchopulmonary dysplasia, apnea, periodic breathing.

**For citation:** Trapeznikova A.Yu., Petrova N.A., Obraztsova G.I., Boytsova E.V., Sviryaev Y.V., Ivanov D.O. Episodes of apnea and periodic breathing in premature infants with BPD-associated pulmonary hypertension. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(2): 94–99 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–2–94–99

Последние достижения в области неонатальной реанимации привели к увеличению выживаемости недоношенных детей с экстремально низкой массой тела и малым гестационным возрастом при рождении [1]. Несмотря на широкое использование неинвазивных методов вентиляции, риск развития хронической легочной патологии у пациентов данной категории сохраняется. В настоящее время бронхолегочная дисплазия (БЛД) остается одной из наиболее часто встречающихся патологий респираторного тракта у детей, родившихся недоношенными [2].

Ранее патогенез БЛД рассматривался с точки зрения повреждения паренхимы легочной ткани [3]. В наши дни растет понимание вклада нарушения роста и ремоделирования легочных сосудов в развитие этого заболевания. Изменения сосудов могут привести к повышению легочного сопротивления и давления в легких, что способствует развитию компенсаторной гипертрофии правого желудочка и появлению клинических признаков легочной гипертензии. Наличие данного заболевания заметно влияет на клинические исходы. В последних публикациях сообщается о смертности в диапазоне 14–38% и повышенной заболеваемости у пациентов данной категории [4].

Незрелость контроля дыхания, длительные интубации с последующим воспалением и сужением верхних дыхательных путей, предрасположенность к обструкции и малый диаметр просвета дыхательных путей, характерные для недоношенных детей, способствуют колебаниям насыщению крови кислородом ( $SpO_2$ ) и появлению интермиттирующих эпизодов гипоксии [5]. В настоящее время

апноэ недоношенных и периодическое дыхание рассматриваются как физиологические состояния для периода новорожденности. В то же время опубликованы данные о снижении оксигенации головного мозга у небольшого числа недоношенных новорожденных во время эпизодов периодического дыхания [6]. Американскими исследователями описан случай смерти ребенка от SIDS (sudden infant death syndrome — синдром внезапной детской смерти), у которого были зафиксированы длительные эпизоды периодического дыхания, что послужило причиной более детального изучения данного феномена [7]. Апноэ, особенно в сочетании с брадикардией, приводит к снижению мозгового кровотока и, сохраняясь длительно и сопровождаясь выраженной гипоксией, негативно влияет на неврологический исход [8]. Мы предположили, что наличие периодического дыхания и апноэ недоношенных как причины эпизодов интермиттирующей гипоксемии может быть ассоциировано с персистенцией легочной гипертензии у детей, страдающих бронхолегочной дисплазией, и иметь особенности.

Для анализа и мониторинга респираторных пауз требуется одновременная запись нескольких параметров с возможностью анализа эпизодов специалистом, поскольку дыхательные паузы, сопровождающиеся интермиттирующей гипоксией, часто клинически не проявляются. В настоящее время в большинстве крупных зарубежных детских клиник применяются полисомнографическое исследование и кардиореспираторное мониторирование в качестве объективных методов для регистрации респираторных пауз и интермиттирующей гипоксии. Применение полной полисомнографии у детей раннего возраста затруднено. Использование кардиореспираторного мониторирования приемлемо у пациентов данной категории.

**Цель исследования:** определение особенностей эпизодов периодического дыхания и апноэ у недоношенных детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией.

#### Характеристика детей и методы исследования

На базе сомнологической лаборатории и отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России проведено обследование 27 недоношенных детей. Получено информированное согласие родителей детей, участвующих в исследовании, и разрешение этического комитета. Все обследуемые дети родились в 22 0/7 — 29 0/7 нед гестации с массой тела <1000 г. У всех детей диагностирована бронхолегочная дисплазия в соответствии с определениями А. Jobe и Е. Bancalari (2001) и Федеральных клинических рекомендаций (2016) [9, 10]. У 14 детей с тяжелой степенью бронхолегочной дисплазии диагностирована легочная гипертензия на основании клинической картины и данных эхокардиографиче-

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Трапезникова Анна Юрьевна — асс. кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0003–4461–4322  
e-mail: anka.solomaha@yandex.ru

Бойцова Евгения Викторовна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–3600–8405

Иванов Дмитрий Олегович — д.м.н. проф., ректор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, гл. неонатолог Минздрава России, ORCID: 0000–0002–0060–4168  
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Петрова Наталья Александровна — к.м.н., доц. кафедры детских болезней; зав. научно-исследовательской лабораторией физиологии и патологии новорожденных Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000–0002–0479–0850

Образцова Галина Игоревна — д.м.н., доц. кафедры детских болезней, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории физиологии и патологии новорожденных Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000–0003–3115–5091

Свириев Юрий Владимирович — д.м.н., рук. группы по сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; зав. лабораторией сравнительной сомнологии и нейроэндокринологии Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000–0002–3170–0451

197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

ского исследования (среднее давление в легочной артерии  $\geq 25$  мм рт.ст. и систолическое давление в легочной артерии  $\geq 35$  мм рт.ст.); эти пациенты получали терапию силденафилом [11]. Критериями невключения в исследование служили гемодинамически значимые врожденные пороки сердца (за исключением данных об открытом артериальном протоке в анамнезе), пороки развития верхних и нижних дыхательных путей, фенотипические признаки хромосомных аномалий, диафрагмальной грыжи, наличие трахеостомы.

Выполнено дневное 4–8-часовое кардиореспираторное мониторирование во время сна ребенка в отсутствие кислородной поддержки и общепринятого мониторирования SpO<sub>2</sub> на сроке 35–44 нед постменструального возраста. Кардиореспираторное мониторирование проводили с помощью аппарата Embletta (The Natus, США). Регистрировали назальный поток воздуха, движения грудной клетки и брюшной стенки, одно отведение электрокардиографии, проводили пульсоксиметрию. Полученные данные анализировали с помощью программы RemLogic (США) в автоматическом режиме, в последующем все записи просматривались специалистом. Матери детей заполняли специально разработанный исследовательской группой «Дневник наблюдения за пациентом», в котором отмечали периоды бодрствования, сна и кормления ребенка. При расшифровке записей монитора специалист ориентировался на записи в данном «Дневнике наблюдения». Кроме того, при расшифровке данных мониторинга периоды приема пищи, бодрствования и осмотра специалистов исключались из анализа. Исследование не проводилось в день контрольного офтальмологического осмотра с целью предотвращения получения ложного результата ввиду увеличения частоты респираторных пауз после офтальмоскопии [12]. В настоящее время кардиореспираторное мониторирование служит объективным методом для регистрации респираторных пауз и интермиттирующей гипоксии, поскольку позволяет оценить сразу несколько параметров в течение длительного времени.

Согласно критериям Американской академии медицины сна, разработанным для подсчета случаев нарушения дыхания во сне для детей вне зависимости

от возраста (2016 г.), апноэ — это задержки дыхания продолжительностью 2 пропущенных вдоха и более, сопровождающихся снижением SpO<sub>2</sub> на 3% и более или пробуждением, за исключением эпизодов, регистрируемых после вдоха [13]. Центральное апноэ регистрировали в случае, если одновременно прекращались дыхательные движения и поток воздуха в дыхательных путях, обструктивное апноэ — в отсутствие потока воздуха в дыхательных путях, но при условии сохранения дыхательных движений, смешанное апноэ — при нарушении потока воздуха в дыхательных путях в сочетании с периодами наличия и отсутствия дыхательных движений. Периодическое дыхание характеризовалось как 3 респираторные паузы и более длительностью 3 с и более, разделенные периодами дыхательной активности продолжительностью менее 20 с.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ SPSS (версия 16,0). Были вычислены показатели описательной статистики с использованием непараметрических методов, используемых для работы с выборками, которые не соответствуют нормальному распределению: минимум (min), максимум (max) и медиана (Me). Для сравнения количественных переменных применяли критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Перед выпиской из отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Перинатального центра были обследованы 13 детей с бронхолегочной дисплазией, не осложненной легочной гипертензией (группа сравнения — БЛД–ЛГ), и 14 детей с бронхолегочной дисплазией, осложненной легочной гипертензией (основная группа — БЛД+ЛГ). В группе детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией было больше мальчиков, и она характеризовалась более длительными периодами кислородной поддержки и искусственной вентиляции легких. Обследуемые группы не различались по массе тела детей при рождении и их гестационному возрасту (табл. 1).

Различия по респираторным параметрам между исследуемыми группами выявлены при кардиореспи-

Таблица 1. Клинические данные больных в зависимости от наличия легочной гипертензии

Table 1. Clinical data of patients depending on the presence of pulmonary hypertension

Параметр	БЛД–ЛГ (n=13)	БЛД+ЛГ (n=14)	p
Мальчики, n (%)	4 (31)	11 (78)	0,01
Гестационный возраст, нед	28 (24–29)	26 (23–29)	0,07
Масса тела при рождении, г	800 (590–990)	725 (500–980)	0,08
Длительность ИВЛ, сут	23 (2–42)	36,5 (3–71)	0,01
O <sub>2</sub> -зависимость, сут	52 (15–90)	89 (53–133)	0,0001

Примечание. Данные представлены в виде Me (min–max), если не указано другое. БЛД — бронхолегочная дисплазия; ЛГ — легочная гипертензия; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

раторном мониторинге во время сна ребенка. У детей основной группы среднее насыщение крови кислородом ( $SpO_2$ ) было меньше, чем у детей группы сравнения. Дети основной группы отличались более высокими десатурационным индексом и индексом апноэ/гипопноэ (табл. 2). У детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией было больше, чем у детей из группы сравнения, случаев десатурации в пределах 5–9% и эпизодов десатурации <90% в час. Все случаи десатурации отмечены во время эпизодов апноэ и периодического дыхания. Мы не выявили различий по частоте развития эпизодов апноэ, гипопноэ в час и средней и максимальной продолжительности данных эпизодов (табл. 2).

Диагностически значимым числом эпизодов апноэ обструктивного генеза принято считать  $\geq 1$  в час. В нашем исследовании у 34 детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией индекс обструктивных апноэ был  $\geq 1$  в час: 1,1; 2,5; 5,8 и 8,6 в час. В группе сравнения лишь у одного пациента данный индекс был 1,5 в час. По частоте развития эпизодов смешанного апноэ группы не различались. У 5 детей основной группы диагностирован высокий индекс центральных апноэ: 16; 28,2; 10,7; 95,2; 7,2 в час. В группе сравнения только у одного ребенка данный показатель был 6,8 в час.

В основной группе у 11 (78,5%) детей зарегистрированы эпизоды периодического дыхания, у 9 из них они сопровождались падением  $SpO_2 < 90\%$  во время сна. В группе сравнения у 6 (46%) пациентов имелись данные эпизоды и у 4 из них выявлены эпизоды десатурации <90% ( $p=0,08$ ). Все эпизоды периодического

дыхания не требовали дополнительных терапевтических мер и характеризовались последующим самостоятельным восстановлением  $SpO_2$  (см. рисунок). При анализе длительности эпизодов периодического дыхания выявлено, что их продолжительность у детей группы сравнения была менее 2,5% от времени анализируемой записи, в то время как у детей основной группы эти эпизоды занимали более 3% записи мониторинга. У одного ребенка с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией зарегистрирован эпизод периодического дыхания, занимающий 14% записи мониторинга и сопровождающийся десатурацией  $\geq 3\%$  от исходного уровня  $SpO_2$  без восстановления до прежнего уровня на протяжении всего эпизода.

## Обсуждение

Нарушение контроля дыхания во время сна и анатомо-физиологические особенности верхних дыхательных путей, характерные для недоношенных детей, способствуют возникновению эпизодов интермиттирующей гипоксемии и частым колебаниям оксигенации. Большинство из них устраняются путем увеличения доли вдыхаемого кислорода ( $FiO_2$ ) и сопровождаются некоторой степенью гипероксии. Это затрудняет поддержание  $SpO_2$  в пределах рекомендуемого диапазона (более 95%) и требует постоянного мониторинга с целью своевременной коррекции [13]. Поддержание должного уровня  $SpO_2$  у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией способствует улучшению роста, уменьшает выраженность симптомов легочной гипертензии и снижает риск внезапной смерти, связанной с гипоксемией [14].

Таблица 2. Респираторные данные больных в зависимости от наличия легочной гипертензии

Table 2. Respiratory data of patients depending on presence of pulmonary hypertension

Параметр	БЛД–ЛГ (n=13)	БЛД+ЛГ (n=14)	p
Средняя $SpO_2$ , %	98,0 (92,3–98,7)	92,5 (89,0–96,6)	0,02
ИД, эпизоды/ч	24,6 (0,8–61,8)	37,2 (13,3–133,5)	0,02
десатурация <90%	1,3 (0,0–30,6)	17,4 (0,3–108,3)	0,02
десатурация <80%	0,0 (0,0–1,0)	0,1 (0,0–9,5)	0,1
десатурация <5%	15,8 (0,5–41,0)	26,0 (8,7–46,2)	0,05
десатурация 5–9%	7,7 (0,3–20,0)	16,2 (3,8–72,3)	0,02
десатурация 10–20%	0,1 (0,0–3,1)	0,9 (0,0–18,2)	0,2
ИАГ, эпизоды/ч	4 (0,3–38,6)	15,7 (1,7–95,2)	0,03
Гипопноэ, эпизоды/ч	1,5 (0,0–37,1)	4,5 (0,0–61,2)	0,2
ЦА, эпизоды/ч	0,7 (0,0–6,8)	3,7 (0,0–95,2)	0,1
ОА, эпизоды/ч	0,0 (0,0–1,5)	0,0 (0–8,6)	0,1
СМА, эпизоды/ч	0,0 (0,0–1,0)	0,0 (0,0–5,9)	0,3
Длительность апноэ, с			
средняя	6,6 (3,5–13,2)	5,9 (3,4–20,1)	0,8
максимальная	17,7 (6,4–50,7)	16,1 (6,3–45,4)	0,7

Примечание. Данные представлены в виде *Me* (min–max). БЛД — бронхолегочная дисплазия; ЛГ — легочная гипертензия; ИД — индекс десатурации; ЦА — центральное апноэ; ОА — обструктивное апноэ; СМА — смешанное апноэ.

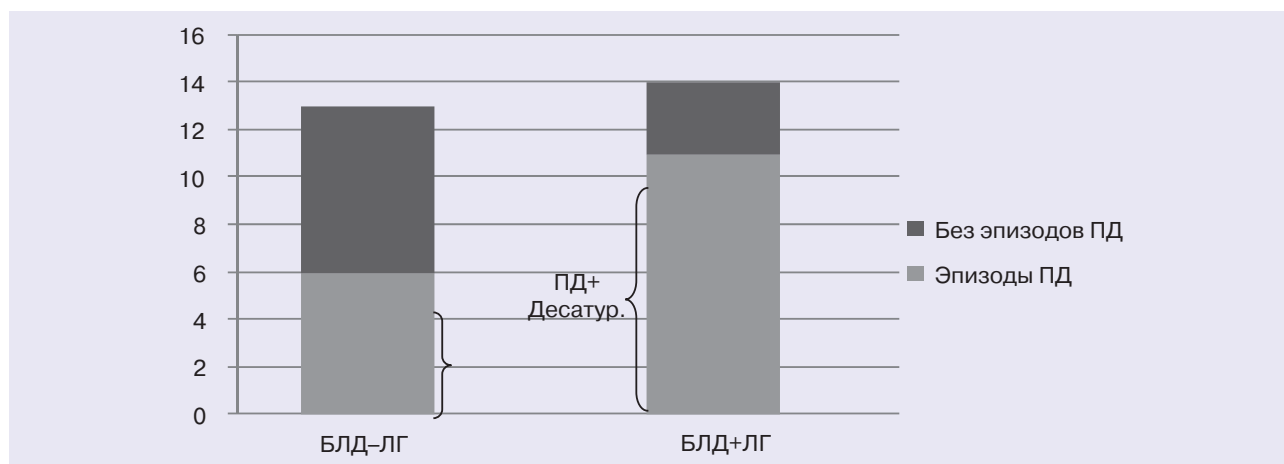


Рисунок. Частота развития периодического дыхания (ПД) у обследуемых детей.

БЛД — бронхолегочная дисплазия; ЛГ — легочная гипертензия.

Figure. Occurrence of periodic respiration in infants of study groups.

Однако главная трудность заключается в том, что зачастую эпизоды интермиттирующей гипоксемии кратковременны, возникают только во время сна, клинически не проявляются, могут возникнуть у детей, которые по общепринятым критериям не нуждаются в дотации дополнительного кислорода, и могут быть диагностированы только при полисомнографии [10]. Младенцы с тяжелой степенью бронхолегочной дисплазии более уязвимы для десатурации во время эпизодов апноэ в период сна, возможно, из-за снижения вентиляционного резерва. В нашем исследовании 5 детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией имели среднюю  $SpO_2$  ниже рекомендуемого уровня во время сна, хотя в период бодрствования средняя  $SpO_2$  была удовлетворительной. Эти данные были переданы лечащим врачам пациентов, проведена коррекция терапии на время сна детей.

В настоящее время понимание этиологии и патогенеза периодического дыхания остается неполным, несмотря на то что первые публикации, описывающие этот тип дыхания у младенцев, находящихся в отделении интенсивной терапии, появились более полувека назад. Это связано со сложностью анализа дыхания у многих новорожденных в течение длительного времени. Периодическое дыхание сопровождается падением  $SpO_2$ , однако не всегда клинически значимым (десатурация  $\geq 3\%$  от исходного уровня  $SpO_2$ ) и продолжительным. В нашем исследовании отмечалась тенденция к выявлению эпизодов периодического дыхания у детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией. Особое внимание следует обращать на случаи длительного периодического дыхания, сопровождающегося выраженной десатурацией, во время которого  $SpO_2$  не восстанавливается до исходного уровня. Нами зарегистрирован один случай подобного эпизода у ребенка, страдающего БЛД-ассоциированной легочной гипертензией.

Для детей, родившихся недоношенными, характерно выявление эпизодов апноэ обструктивного генеза. В настоящее время в связи с трудностью диагностики этой патологии в этой возрастной группе имеется ограниченное количество информации о таких эпизодах. Примечательно, что обструктивное апноэ во сне у новорожденных отличается патофизиологическими особенностями, клинической картиной и выбором терапии от такового у детей старше года и взрослых. Младенцы имеют как анатомическую, так и физиологическую предрасположенность к обструкции дыхательных путей и нарушению газообмена. Обструктивное апноэ во сне у детей способствует задержке роста и развития, когнитивным нарушениям и может привести к внезапной младенческой смерти [15]. Данная патология требует своевременной диагностики и терапии.

Диагноз обструктивного апноэ во сне у детей подтверждается с помощью полисомнографии. Дети с тяжелой степенью обструктивного апноэ во сне часто имеют выраженную гипоксемию или фрагментацию сна, что, вероятно, в дальнейшем может привести к значительному увеличению заболеваемости. Терапия данной патологии является обязательной, даже если требуется применение инвазивного вида лечения. В ходе нашего исследования отмечалась тенденция к выявлению эпизодов апноэ обструктивного генеза у детей основной группы, однако статистически значимого различия мы не получили, вероятнее всего, ввиду малой выборки. В связи с отсутствием четких критериев оценки индекса центрального апноэ интерпретация данных результатов затруднена. У всех детей с высоким индексом центрального апноэ имелись поражения головного мозга (внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикулярная лейкомаляция). Вероятнее всего, в нашем исследовании высокие индексы центрального апноэ связаны именно с данными состояниями. Мы не выявили статистически значимых различий по частоте раз-

вития эпизодов смешанного апноэ между сравниваемыми группами. В настоящее время нет четких данных о диагностически значимом числе эпизодов смешанного апноэ, но, поскольку эти эпизоды имеют черты обструктивного характера, при кардиореспираторном мониторинговании на них обращают особое внимание.

Мониторирование респираторных пауз, особенно у детей с бронхолегочной дисплазией и легочной гипертензией, для которых важно поддержание должного уровня  $SpO_2$ , играет важную роль в ходе наблюдения за ребенком с целью своевременной коррекции терапии. Кардиореспираторное мониторирование помогает увидеть реальную картину уровня  $SpO_2$  у ребенка, выявить эпизоды десатурации, апноэ и периодического дыхания, что необходимо в случае решения вопроса о прекращении/продолжении дополнительной кислородотерапии.

## Выводы

1. В группе недоношенных детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, по сравнению

с детьми, у которых бронхолегочная дисплазия не сопровождалась данной патологией, отмечались более значимое снижение средней  $SpO_2$ , более высокие индексы десатурации и апноэ/гипопноэ.

2. Пациенты с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией имели больше, чем дети из группы сравнения, эпизодов снижения десатурации в пределах 5–9% и эпизодов десатурации менее 90% в час. Все случаи десатурации произошли во время эпизодов апноэ и периодического дыхания.

3. Отмечается тенденция к выявлению эпизодов обструктивного апноэ  $\geq 1$  в час у детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией, что требует контроля в динамике и при необходимости назначения CPAP-терапии.

4. Отмечается тенденция к выявлению эпизодов периодического дыхания у детей с БЛД-ассоциированной легочной гипертензией по сравнению с детьми группы сравнения. Эти эпизоды отличаются большей продолжительностью и требуют более тщательной диагностики, поскольку могут сопровождаться значительной десатурацией.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F., Walsh M.C., Carlo W.A., Shankaran S. et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates. *JAMA* 2015; 314(10): 1039–1051. DOI: 10,1097/01.aoa.0000482610,95044,1b
2. Mourani P.M., Mullen M., Abman S.H. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Prog Pediatr Cardiol* 2009; 27: 43–48
3. Northway W.H., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276(7): 357–368. DOI: 10,1056/nejm196702162760701
4. Kim D.H., Kim H.S., Choi C.W. Kim E.-K., Kim B. I., Choi J.-H. Risk factors for pulmonary artery hypertension in preterm infants with moderate or severe bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 2012; 101(1): 40–46. DOI: 10,1159/000327891
5. Ambalavanan N., Mourani P. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014; 100 (3): 240–246. DOI: 10,1002/bdra.23241
6. Decima P.F., Fyfe K.L., Odoi A., Wong F.Y., Horne R.S.C. The longitudinal effects of persistent periodic breathing on cerebral oxygenation in preterm infants. *Sleep Med* 2015; 16: 729–735. DOI: 10,1016/j.sleep.2015.02.537
7. Mohr M.A., Fairchild K.D., Patel M., Sinkin R.A., Clark M.T., Moorme J.R. et al. Quantification of periodic breathing in premature infants. *Physiol Meas* 2015; 36(7): 1415–1427. DOI: 10,1088/0967–3334/36/7/1415
8. Payer C., Urlesberger B., Pauger M., Müller W. Apnea associated with hypoxia in preterm infants: impact on cerebral blood volume. *Brain Dev* 2003; 25(1): 25–31. DOI: 10,1016/s0387–7604(02)00121–3
9. Jobe A., Bancalary E. Bronchopulmonary dysplasia. NICHD-NHLBI-ORD Workshop. *Am J Respir Critical Care Med* 2001; 163(7): 1723–1729. DOI: 10,1164/ajrcm.163.7.2011060
10. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Володин Н.Н., Давыдова И.В., Овсянников Д.Ю., Иванов Д.О. и др. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией. Клинические рекомендации. *Педиатрическая фармакология* 2016; 13(4): 319–333. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Volodin N.N., Davydova I.V., Ovsjannikov D.Yu., Ivanov D.O. et al. Management of children with bronchopulmonary dysplasia. Clinical guidelines. *Pediatricskaya farmakologiya* 2016; 13(4): 319–333. (in Russ.)]
11. Abman S.H., Hansmann G., Archer S.L., Ivy D.D., Adatia I., Chu W.K. et al. Pediatric pulmonary hypertension. Guidelines from the American heart association and American thoracic society. *Circulation* 2015; 132(21): 2037–2099. DOI: 10,1161/CIR.0000000000000329
12. Barrington K.J., Finer N.N. The natural history of the appearance of apnea of prematurity. *Pediatr Res* 1991; 29: 372–375. DOI: 10,1038/pr.1991,72500
13. Cummings J.J., Polin R.A. Committee on Fetus and Newborn: Oxygen targeting in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2016; 138(2): 1–9. DOI: 10,1542/peds.2016–1576
14. Bixler E.O., Vgontzas A.N., Lin H.-M., Liao D., Calhoun S., Vela-Bueno A. et al. Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep* 2009; 32: 731–736. DOI: 10,1093/sleep/32,6.731
15. Emancipator J.L., Storfer-Isser A., Taylor H.G., Rosen C.L., Kirchner H.L., Johnson N.L. et al. Variation of cognition and achievement with sleep-disordered breathing in full-term and preterm children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 203–210. DOI: 10,1001/archpedi.160,2.203

Поступила: 01.06.21

Received on: 2021.06.01

## Конфликт интересов:

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

## Conflict of interest:

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

## Особенности течения острого пиелонефрита у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19)

А.В. Еремеева<sup>1</sup>, В.В. Длин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, 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

## Features of the course of acute pyelonephritis in children with an experience of a new coronavirus infection (COVID-19)

A.V. Eremeeva<sup>1</sup>, V.V. Dlin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

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

**Цель исследования.** Определить клинико-лабораторные особенности течения острого пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19, и определить риск развития хронической болезни почек.

**Материал и методы.** Основная группа состоит из 36 пациентов с дебютом острого пиелонефрита после перенесенного ранее COVID-19, средний возраст 7,5 года. В группу сравнения вошли 47 пациентов с дебютом острого пиелонефрита и нормальным уровнем антител IgG к SARS-CoV-2, средний возраст 7,0 года. Лабораторные исследования включали общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, оценку уровней прокальцитонина, микроальбумина в моче, креатинина в моче, анализа мочи по Зимницкому, бактериологическое исследование мочи, расчет скорости клубочковой фильтрации, оценку параметров коагулограммы, определение липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (uNGAL), в моче.

**Результаты.** Для пациентов, перенесших ранее COVID-19, в отличие от детей группы сравнения, в дебюте острого пиелонефрита была характерна более высокая частота развития апостематозного пиелонефрита, более значительная степень повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек, большая частота и высокий уровень гематурии, протеинурии, чаще наблюдалась гиперфильтрация, гипостенурия, а также более выраженное повышение уровней фибриногена, С-реактивного белка, прокальцитонина и uNGAL/Cr. Показано, что почти у 50% детей с острым пиелонефритом, ранее перенесших COVID-19, сохранялся мочевого синдром при обследовании через 3–4 мес от дебюта заболевания.

**Заключение.** Подтверждены долгосрочные эффекты воздействия вируса SARS-CoV-2 на паренхиму почек, даже у детей с бессимптомным течением заболевания. Высокий уровень uNGAL/Cr у детей с острым пиелонефритом, ранее перенесших COVID-19, который почти в 8 раз был выше, чем в группе сравнения, отражает более выраженное повреждение тубулоинтерстициальной ткани почек. Риск развития хронической болезни почек в этой группе был в 3,5 раза выше.

**Ключевые слова:** дети, острый пиелонефрит, SARS-CoV-2, COVID-19, uNGAL.

**Для цитирования:** Еремеева А.В., Длин В.В. Особенности течения острого пиелонефрита у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 100–108. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-100-108

**Purpose.** To determine the clinical and laboratory features of the course of acute pyelonephritis in children with a history of COVID-19 and to determine the risk of developing chronic kidney disease.

**Material and methods.** The main cohort consisted of 36 patients with the debut of acute pyelonephritis, who had previously suffered COVID-19, the average age was 7.5 years. The comparison group included 47 patients with the onset of acute pyelonephritis and a normal level of IgG antibodies to SARS-CoV-2, the average age was 7.0 years. Laboratory tests included full blood count and urinalysis, blood biochemistry, procalcitonin, urine microalbumin, urine creatinine, Zimnitsky urine test, bacteriological urine test, glomerular filtration rate, coagulogram, and Lipocalin-2 associated with neutrophil gelatinase (uNGAL) in the urine.

**Results.** Patients with a history of COVID-19, at the onset of acute pyelonephritis, demonstrated a higher incidence of apodematous pyelonephritis, a higher degree of damage to the tubulointerstitial kidney tissue, a high frequency and a higher level of hematuria, proteinuria, hyperfiltration, hypostenuria, as well as a more significant increase in fibrinogen, CRP, procalcitonin, and uNGAL/Cr levels than children of the comparison group. It was shown that almost half of the children with acute pyelonephritis who had had COVID-19 retained urinary syndrome during examination 3–4 months after the onset of the disease.

**Conclusion.** Thus, long-term effects of the SARS-CoV-2 virus on the renal parenchyma were confirmed, even in asymptomatic children. The high level of uNGAL/Cr in children with acute pyelonephritis who had had COVID-19, which was almost 8 times higher than in the comparison group, reflects more pronounced damage to the tubulointerstitial kidney tissue. The risk of developing chronic kidney disease in this group was 3.5 times higher.

**Key words:** Children, acute pyelonephritis, SARS-CoV-2, COVID-19, uNGAL.

**For citation:** Eremeeva A.V., Dlin V.V. Features of the course of acute pyelonephritis in children who have undergone a new coronavirus infection (COVID-19). Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(2): 100–108 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-100-108

В конце 2019 г. отмечено появление новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2), в 2020 г. масштабы распространения достигли пандемического уровня. У части пациентов отмечается тяже-

лое повреждение почек вплоть до развития острого повреждения, что повышает риск летального исхода [1, 2]. Для вируса SARS-CoV-2 характерна специфическая трехмерная структура белка, имеющая

сильное сродство к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента II (АПФ-2). Поэтому клетки человека, экспрессирующие АПФ-2, могут выступать в качестве клеток-мишеней для SARS-CoV-2 [3].

В настоящее время ученые считают, что клетки подоцитов и проксимальных канальцев почек, экспрессирующие ген *АПФ-2*, служат возможной мишенью для SARS-CoV-2. Почки экспрессируют АПФ-2 в большей степени, чем ткань легких, при этом максимальное их количество расположено в апикальной мембране щеточной каемки проксимальных канальцев и в меньшей степени в подоцитах [4].

Помимо того что ангиотензинпревращающий фермент II функционирует как вирусный рецептор, он может выступать в качестве линкера (синтетический олигонуклеотид, присоединяемый с помощью ДНК-лигазы к фрагменту ДНК, чтобы придать концам этого фрагмента структуру с заданными свойствами) между COVID-19 и ренин-ангиотензиновой системой, а также и калликреин-кининовой системой [5, 6]. X. Zou и соавт. (2020) [7] показали, что в уретерии мочевого пузыря АПФ-2-положительные клетки составляют 2,4%, а в проксимальных извитых канальцах — 4%. Следовательно, данные клетки могут быть подвержены высокому риску инвазии SARS-CoV-2.

Второй механизм, посредством которого COVID-19 может влиять на почки, включает иммунную систему, которая может привести к повреждению почек. Этот механизм запускается при возникновении «цитокинового шторма», способный как прямо, так и косвенно влиять на почки, вызывая сепсис, шок, гипоксию и рабдомиолиз [8]. Еще одним обсуждаемым механизмом является образование микротромбов у пациента с COVID-19, которые могут привести к острой ишемии и острому повреждению почек [9].

До сих пор нет точной информации о влиянии воспаления, протеинурии и/или повреждения канальцев на проникновение вируса SARS-CoV-2 и экспрессию АПФ-2 в проксимальных канальцах. Теоретически репликация вируса в подоцитах и их дальнейшее повреждение могут приводить к протеинурии [4, 9]. Предполагается, что вирус проникает в артериолы и капилляры клубочков и первона-

чально инфицирует эндотелиальные клетки клубочков. Затем вирус попадает в канальцевую жидкость и связывается с АПФ-2 рецепторами в проксимальных канальцах [10].

Предполагается, что прямое воздействие вируса на почечные канальцы приводит к повреждению почек [11]. Это подтверждается наличием вирусных фрагментов в моче и указывает на возможность прямого взаимодействия SARS-CoV-2 с клетками почечных канальцев, что проявляется патологическими изменениями в анализах мочи у госпитализированных пациентов с COVID-19 [12–15]. В недавнем исследовании, проведенном Y. Cheng и соавт. (2020) [9], у 44% из 710 госпитализированных пациентов с COVID-19 наблюдалась гематурия и протеинурия. В других исследованиях было включено значительно меньше больных, однако ученые также отмечали появление гематурии и протеинурии у пациентов как с легкой, так и с тяжелой степенью тяжести COVID-19 [16, 17]. Дополнительно гипоксия, вызванная COVID-19, увеличивает вязкость крови напрямую и через индуцируемый гипоксией сигнальный путь, зависящий от фактора транскрипции, стимулируя тромбоз, а в дальнейшем и возможную активацию процессов фиброза [18].

Таким образом, подтверждено возможное негативное влияние COVID-19 на почки в остром периоде заболевания, однако полностью отсутствуют данные об отсроченных влияниях перенесенной ранее новой коронавирусной инфекции на течение различных заболеваний почек, в том числе при микробно-воспалительных заболеваниях органов мочевой системы. У детей COVID-19 протекает чаще бессимптомно или в виде легкой формы [19–21]. Как протекают микробно-воспалительные заболевания органов мочевой системы у детей, перенесших ранее COVID-19, неизвестно. В связи с этим важно изучить особенности течения острого пиелонефрита и риск формирования хронической болезни почек (ХБП) у детей, ранее перенесших COVID-19.

**Цель исследования:** определить клинико-лабораторные особенности течения острого пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19, и определить риск развития хронической болезни почек.

#### Характеристика детей и методы исследования

С целью выявления особенностей клинико-лабораторных проявлений и течения острого пиелонефрита у детей, ранее перенесших COVID-19, проведено проспективное, открытое, контролируемое исследование в параллельных группах.

**Критерии включения:** соответствие диагностическим критериям дебюта острого пиелонефрита, возраст от 1 года до 17 лет, наличие антител IgG к SARS-CoV-2 в 2 раза и более превышающих референсные значения, отсутствие антител IgM к SARS-CoV-2, отрицательный результат полимеразной цеп-

© Еремеева А.В., Длин В.В., 2022

Адрес для корреспонденции: Еремеева Алина Владимировна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000–0002–2892–4665 e-mail: alinaeremeeva@yandex.ru

119435 Москва, Большая Пироговская ул., 19 стр. 1

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. профессора М.С. Игнатовой, зам. директора по научной работе Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, зам. гл. редактора журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии», ORCID: 0000–0002–0942–01030000–0002–3050–7748

127412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

ной реакции (ПЦП) отделяемого из носоглотки на SARS-CoV-2, согласие родителей или законных представителей пациента на участие в исследовании.

*Критерии исключения:* отказ родителей или иных законных представителей от участия в исследовании.

*Условия выбывания пациентов:* выявление аномалий или пороков развития органов мочевой системы.

В исследовании принимали участие 42 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет, из них 6 детей выбыли из исследования в период его проведения. Причины выбывания из исследования: выявление патологии, свидетельствующей о вторичности микробно-воспалительных процесса в паренхиме почек у 6 детей, из них 3 ребенка с пиелэктазией, 2 ребенка с пузырно-мочеточниковым рефлюксом по данным ультразвукового исследования органов мочевой системы и 1 ребенок с мочекаменной болезнью. Завершили исследование 36 детей с острым пиелонефритом, в возрасте от 3 до 17 лет, из них 32 (88,9%) девочки и 4 (11,1%) мальчика. Исследование проведено в нефрологическом отделении ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» (главный врач — д.м.н., проф. А.А. Корсунский) с ноября 2020 г. по июль 2021 г.

Основную группу составили 36 пациентов с дебютом острого пиелонефрита, с уровнем антител IgG к SARS-CoV-2 в 2 раза и более превышающих референсные значения. Группа сравнения была представлена 47 пациентами с дебютом острого пиелонефрита и нормальным уровнем антител IgG к SARS-CoV-2, которые проходили обследование и лечение в тот же период в нефрологическом отделении ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ».

Обследование детей носило комплексный характер и включало изучение анамнеза жизни, анамнеза заболевания, генеалогического анамнеза, факторов фетального программирования, сопутствующей патологии. Клиническое обследование включало полный осмотр пациента, оценку физического развития, измерение артериального давления, оценку признаков хронической интоксикации (бледность, суборбитальные тени, субфебрилитет), боли в области живота или поясницы, наличие положительного симптома поколачивания, пастозности, дизурических явлений.

Диагноз острого пиелонефрита у обследованных детей устанавливали на основании результатов проведенных клинико-лабораторных и инструментальных исследований, в соответствии с клиническими рекомендациями «Инфекции мочевыводящих путей у детей» 2016, 2018 гг., утвержденными Минздравом РФ.

Лабораторные исследования включали общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (С-реактивный белок, мочевины, креатинин, цистатин С), оценку уровней прокальцитонина, микроальбумина в моче, креатинина в моче, анализ мочи по Зимницкому, бактериологическое

исследование мочи, расчет скорости клубочковой фильтрации, оценку коагулограммы (международное нормализованное отношение — МНО, фибриноген).

Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря выполняли на ультразвуковом аппарате экспертного уровня Acuson NX 3 Elite («Siemens», Германия). Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе CELL-DYN Ruby (ABBOT Laboratories, США). Клинический анализ мочи проводили на автоматическом анализаторе Siemens AUW Clinitek Atlas (США). Клеточный состав осадка мочи определяли на автоматическом анализаторе Sysmex UF 1000i (Япония). Биохимические параметры крови исследовали на автоматическом биохимическом анализаторе ARCITECT c16000sr (ABBOT Laboratories, США). Пробу Зимницкого проводили на автоматическом анализаторе мочи AUTION MAX (Arkray, Япония) определение уровня креатинина в сыворотке крови и моче — с помощью ион-селективного метода на автоматическом биохимическом анализаторе ARCITECT i2000sr («ABBOT» Laboratories, США). Расчет скорости клубочковой фильтрации осуществляли по формуле Шварца (модификация Bedside), согласно которой скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) = [36,2 • рост (см)]/креатинин плазмы крови (мкмоль/л). Определение цистатина С выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе ARCITECT i2000sr («ABBOT» Laboratories, США).

Микробиологическое исследование мочи проводят с определением степени бактериурии, чувствительности к антибактериальным и антимикробным препаратам. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) диагностически значимой бактериурией для пациентов с пиелонефритом при культуральном исследовании свободно выпущенной средней порции мочи считали >10<sup>3</sup> КОЕ/мл [22]. Пробы мочи доставляли в лабораторию в течение 1 ч после забора. В случае невозможности выполнить это условие мочу хранили в холодильнике в закрытой стерильной посуде не более 24 ч. Микробиологическое исследование мочи проводили на бактериологическом анализаторе VITEK-2 bioMerieux (Франция), для постановки проб на чувствительность к антибактериальным препаратам дополнительно использовали масс-спектрометр Microflex («Bruker Daltonik Inc.», США).

Определение липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиной (NGAL), измеряли в утренней моче с помощью иммуноферментного анализа набора BioVendor Laboratory Medicine в соответствии с инструкциями производителя. Исследование проводили на автоматическом анализаторе ARCITECT i2000sr (ABBOT Laboratories, США). Уровни NGAL в моче выражали в нанogramмах на миллилитр, предел обнаружения <0,1 нг/мл. Для стандартизации уровня NGAL в моче определяли

уровень креатинина в каждой порции мочи и уровень NGAL в моче пересчитывали на 1 мг креатинина (Cr).

Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей, не имевших заболеваний почек на момент обследования и в анамнезе, стратифицированных по возрасту и полу с группами наблюдения. В контрольной группе уровень uNGAL/Cr составил 0,3 [0,06; 0,9] нг/мг Cr.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 12,0 (StatSoft Inc., США) и Stat-Tech v. 2,2.0 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро—Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова—Смирнова (при числе исследуемых более 50). В отсутствие нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3].

## Результаты и обсуждение

В основной группе пациентов средний возраст детей составил 7,5 [5,0; 12,8] года, в группе сравнения — 7,0 [3,5; 9,0] года. Как в основной группе (32 ребенка, 88,9%), так и в группе сравнения (41 ребенок, 83,7%) преобладали девочки ( $p=0,001$ ). Сравнимые группы детей с острым пиелонефритом были сопоставимы по возрасту ( $p=0,16$ ) и гендерному составу ( $p=0,8$ ).

В 1-е сутки госпитализации у всех пациентов был исследован уровень иммуноглобулинов классов М и G (IgM и IgG) к SARS-CoV-2 в сыворотке крови; референсные значения для IgM <2, для IgG <10 ед/мл. В основной группе пациентов медиана IgM к SARS-CoV-2 составила 0,3 ед/мл (диапазон 0,1–0,5 ед/мл), группе сравнения — 0,2 ед/мл (диапазон 0,1–0,4 ед/мл), статистически значимых различий между группами не выявлено ( $p=0,8$ ). Медиана уровня IgG к SARS-CoV-2 в основной группе детей составила 76,92 ед/мл (диапазон 27,6–171,7 ед/мл), в группе сравнения — IgG 2,3 ед/мл (диапазон 1,5–4,0 ед/мл). В соответствии с критериями отбора пациентов в наблюдаемые группы у детей основной группы отмечался диагностически значимый уровень IgG к SARS-CoV-2, который достоверно превышал таковой в группе сравнения ( $p<0,001$ ). Выявлена слабая отрицательная недостоверная связь уровня IgG к SARS-CoV-2 с возрастом ребенка ( $r=-0,252$ ;  $p=0,1$ ).

По данным анамнеза, среди детей основной группы у 35 (97,2%) отмечалось бессимптомное течение COVID-19, легкая степень тяжести COVID-19 наблюдалась только у 1 (2,8%) ребенка. Таким образом, статистически значимо чаще ( $p=0,001$ ) у большинства детей отмечалось бессимптомное течение COVID-19.

Для сопоставления клинических вариантов течения, степени тяжести и особенностей тече-

ния острого пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19, была проведена сравнительная оценка с пациентами с острым пиелонефритом, но не имевших IgG к SARS-CoV-2, следующих показателей: сроков госпитализации от момента возникновения первых жалоб, частоты развития болевого синдрома, дизурических явлений и длительности лихорадки на фоне антибактериальной терапии.

При оценке сроков госпитализации от момента возникновения первых жалоб в основной группе пациентов прослеживалась тенденция ( $p=0,07$ ) к более поздней госпитализации. Медиана времени госпитализации составила 3,0 сут (диапазон 2,0–5,0 сут), что, возможно, связано с появлением дополнительных жалоб у ребенка, имеющего проявления синдрома хронической интоксикации или астенического синдрома, в отличие от детей из группы сравнения, у которых медиана госпитализации составила 2,0 сут (диапазон 2,0–3,5 сут), когда симптоматика появлялась на фоне «полного здоровья», что вызывало большее беспокойство родителей и медицинских работников.

В клинической картине острого пиелонефрита у детей, перенесших COVID-19, с большей частотой отмечался болевой синдром ( $p=0,04$ ) и проявления астенического синдрома. Не выявлено различий по частоте развития субфебрильной и фебрильной лихорадок у пациентов наблюдаемых групп ( $p=0,3$ ). Дизурические явления с одинаковой частотой ( $p=0,6$ ) отмечались в изучаемых группах пациентов. Таким образом, для пациентов, перенесших ранее COVID-19, в клинической картине дебюта пиелонефрита ведущими симптомами служили болевой и астенический синдромы на фоне фебрильной или субфебрильной лихорадки, более чем у 30% пациентов основной группы и группы сравнения отмечались дизурические проявления.

На фоне стартовой антибактериальной терапии защищенными аминопенициллинами или цефалоспоридами третьего поколения парентерально длительность лихорадочного периода у детей основной группы ( $Me=3,0$ , диапазон 2,0–3,2 сут), перенесших COVID-19, была статистически значимо больше, чем у пациентов из группы сравнения ( $Me=1,0$ , диапазон 1,0–2,0 сут;  $p=0,001$ ). Значительное увеличение длительности лихорадочного периода в основной группе детей была обусловлена несколькими составляющими. У 22,2% пациентов (8 из 36 детей) потребовалась смена стартовой антибактериальной терапии. Из них у 6 (16,7%) детей диагностирован апостематозный пиелонефрит (количество апостем от 1 до 7 по данным компьютерной томографии почек). Уропатогены были верифицированы у 2 детей с апостематозным пиелонефритом, был получен рост *Escherichia coli ESBL* у ребенка с 5 апостемами и *Klebsiella pneumoniae* у пациента с 1 апостемой. У 1 (2,8%) пациента смена антибактериальной терапии была осуществ-

влена в связи сохранением фебрильной лихорадки и высевам *Enterococcus faecalis* по результатам микробиологического исследования мочи. Еще у 1 пациента без явной положительной динамики на фоне стартовой антибактериальной терапии и отсутствия высева по результатам микробиологического исследования мочи также потребовалась смена антибактериальной терапии. У пациентов основной группы выявлена умеренная корреляция между уровнем IgG к SARS-CoV-2 и длительностью лихорадки на фоне антибактериальной терапии ( $r=0,397$ ;  $p=0,01$ ). В группе сравнения только у 1 (2,1%) ребенка был выявлен апостематозный пиелонефрит (3 апостемы по данным компьютерной томографии почек), что потребовало смены стартовой антибактериальной терапии. У данного пациента получен рост *E. coli ESBL*. В группе сравнения еще 1 (2,1%) пациенту потребовалась смена антибактериальной терапии на фоне недостаточного улучшения клинической картины и с учетом результатов микробиологического исследования мочи (*Pseudomonas aeruginosa*). Таким образом, у пациентов, перенесших COVID-19, отмечено более тяжелое течение дебюта острого пиелонефрита с достоверно ( $p=0,001$ ) более высокой частотой выявления апостематозной формы пиелонефрита.

При поступлении в стационар уровень лейкоцитурii в изучаемых группах не имел статистически значимых различий (табл. 1). Однако в основной группе детей статистически значимо выше был уровень эритроцитурii, а при морфологической оценке

эритроцитов был выявлен смешанный характер эритроцитурii у 73% (22 пациента из 30 с эритроцитурией). В группе сравнения у 60% (9 пациентов из 15 с эритроцитурией) пациентов эритроцитурия была представлена неизменными эритроцитами. Необходимо отметить более высокий уровень протеинурии у детей, перенесших COVID-19, чем в группе сравнения (см. табл. 1).

У пациентов основной группы выявлена умеренная корреляция между уровнем IgG к SARS-CoV-2 и эритроцитурией ( $r=0,373$ ;  $p=0,001$ ), а также протеинурией ( $r=0,332$ ;  $p=0,042$ ). Связи между уровнем IgG к SARS-CoV-2 и лейкоцитурией не установлено.

Проведена оценка частоты выявления гематурии и протеинурии в наблюдаемых группах до начала антибактериальной терапии и на 7–8-е сутки проведения антибактериальной терапии (табл. 2). До начала антибактериальной терапии частота гематурии была достоверно выше у пациентов, перенесших COVID-19, чем у детей в группе сравнения. На 7–8-е сутки антибактериальной терапии во всех группах наблюдения отмечено снижение частоты выявления гематурии, однако в основной группе пациентов гематурия сохранялась почти у 25% детей, что достоверно чаще, чем в группе сравнения.

По частоте выявления протеинурии до начала антибактериальной терапии статистически значимой разницы между основной группой и группой сравнения не выявлено. На фоне антибактериальной терапии у пациентов основной группы и группы сравнения отмечено статистически значимое снижение

Таблица 1. Показатели (*Me*) клинического анализа мочи в период дебюта острого пиелонефрита на момент включения в исследование в наблюдаемых группах детей ( $n=83$ )

Table 1. Indicators of clinical urine analysis during the onset of acute pyelonephritis at the time of inclusion in the study in the observed groups of children ( $n=83$ )

Лабораторный показатель	Группа детей				<i>p</i>
	основная ( $n=36$ )		сравнения ( $n=47$ )		
	<i>Me</i>	[Q1; Q3]	<i>Me</i>	[Q1; Q3]	
Лейкоцитурия, в поле зрения	162,6	[49,0; 386,2]	111,1	[85,6; 177,3]	0,5
Эритроцитурия, в поле зрения	7,5	[5,0; 27,5]	4,4	[1,8; 7,8]	0,002
Протеинурия, г/л	0,6	[0,2; 0,9]	0,2	[0,1; 0,5]	0,03

Таблица 2. Частота (*q*) выявления эритроцитурii и протеинурии в наблюдаемых группах детей ( $n=83$ ) до начала и на 7–8-е сутки проведения антибактериальной терапии

Table 2. Frequency (*q*) of detection of erythrocyturia and proteinuria in the observed groups of children ( $n=83$ ) before and on the 7–8 day of antibacterial therapy

Группа детей	Частота гематурии		Частота протеинурии	
	до АБ терапии	на 7–8-е сутки АБ терапии	до АБ терапии	на 7–8-е сутки АБ терапии
Основная ( $n=36$ )	0,83	0,22	0,77	0,47
Сравнения ( $n=47$ )	0,32	0,02	0,78	0,10
<i>p</i>	0,03	0,004	0,9	0,001

Примечание: *q* — частота признака по отношению к числу больных в группе, принятого за 1,0; АБ — антибактериальная терапия.

частоты выявления протеинурии ( $p=0,008$  и  $p=0,001$  соответственно). Однако на 7–8-е сутки антибактериальной терапии почти у 50% пациентов, перенесших COVID-19, сохранялась протеинурия, что достоверно чаще, чем в группе сравнения.

По данным ряда исследователей была выявлена эритроцитурия и протеинурия у 40–44% взрослых пациентов с клинической картиной COVID-19 [9, 23]. М.А. Martinez-Rojas и соавт. (2020) [24] объясняют наличие гематурии и протеинурии нарушениями фильтрационного барьера, которые происходят в результате эндотелиита у взрослых пациентов с COVID-19. По данным других исследователей, протеинурия имеет преимущественно тубулярный характер и связана с поражением эпителиальных клеток проксимальных и дистальных канальцев, что обусловлено значительно большей экспрессией, чем в подоцитах, SARS-CoV-2 [25, 26].

В диагностически значимом титре ( $>10^3$  КОЕ/мл) бактериурия определялась у 11 (30,5%) детей основной группы и 15 (31,9%) пациентов группы сравнения. Структура уропатогенов, выделенных от детей наблюдаемых групп, представлена в табл. 3. В большинстве проб получен рост грамотрицательной

Таблица 3. Структура уропатогенов у детей наблюдаемых групп ( $n=26$ )

Table 3. Structure of uropathogens in children of the observed groups ( $n=26$ )

Вид микроорганизмов	Группа детей, $n$ (%)		$p$
	основная ( $n=11$ )	сравнения ( $n=15$ )	
<i>Escherichia coli</i>	6 (54,5)	9 (60)	0,07
<i>Escherichia coli ESBL</i>	2 (18,2)	1 (6,7)	0,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (18,2)	4 (26,6)	0,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	1 (6,7)	0,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (9,1)	–	0,3

Таблица 4. Уровни (Ме) маркеров воспаления, креатинина, цистатина С и расчетной скорости клубочковой фильтрации на момент поступления в стационар в наблюдаемых группах детей ( $n=83$ )

Table 4. Levels (Me) of markers of inflammation, creatinine, cystatin C and estimated glomerular filtration rate at the time of admission to the hospital in the observed groups of children ( $n=83$ )

Лабораторный показатель	Группа детей				$p$
	основная ( $n=36$ )		сравнения ( $n=47$ )		
	Ме	[Q1; Q3]	Ме	[Q1; Q3]	
Лейкоцитоз, $\cdot 10^9$ /л	14,3	[11,3; 17,4]	14,2	[11,2; 16,7]	0,8
СРБ, мг/л	63,2	[22,1; 132,0]	32,6	[28,3; 40,5]	0,03
Прокальцитонин, нг/мл	2,1	[0,18; 5,12]	0,53	[0,04; 2,52]	0,01
Креатинин крови, мкмоль/л	57,0	[43,7; 65,1]	49,1	[35,5; 53,3]	0,01
Цистатин С, мг/л	0,81	[0,75; 0,90]	0,78	[0,72; 0,84]	0,14
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	92	[88; 102]	99	[84; 107]	0,06

Примечание. СРБ — С-реактивный белок; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

флоры как у детей основной группы (90,9%,  $n=10$ ), так и в группе сравнения (100%,  $n=15$ ). Статистически значимых различий по спектру уропатогенов в наблюдаемых группах не выявлено.

Проведено изучение показателей маркеров воспаления (лейкоцитоз, С-реактивный белок, прокальцитонин) на момент поступления в стационар в наблюдаемых группах детей (табл. 4). Не выявлено статистически значимых различий по уровню лейкоцитов в клиническом анализе крови между основной группой и группой сравнения. Однако получены статистически значимые различия по уровню С-реактивного белка и прокальцитонина в изучаемых группах; у детей, перенесших COVID-19, значения этих показателей были достоверно выше. Следовательно, для детей, перенесших ранее COVID-19, в дебюте острого пиелонефрита был характерен более высокий уровень маркеров воспаления (С-реактивного белка и прокальцитонина).

У пациентов наблюдаемых групп проведены оценка уровня креатинина, цистатина С и расчет скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца (модификация Bedside; см. табл. 4). При оценке уровня цистатина С и скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле Шварца (модификация Bedside) на момент поступления в стационар, статистически значимых различий между изучаемыми группами не выявлено. Медиана уровня креатинина была статистически значимо выше у детей, перенесших COVID-19. У пациентов основной группы не выявлено корреляций между уровнями IgG к SARS-CoV-2, с одной стороны, и креатинина, цистатина С, а также скоростью клубочковой фильтрации, с другой.

Состояние концентрационной функции почек оценивали на основании показателей пробы Зимницкого на 7–10-е сутки антибактериальной терапии в наблюдаемых группах детей. Частота детей с гипостенурией была значительно выше в основной группе, чем в группе сравнения ( $q=0,67$  и  $0,17$  соответственно;  $p=0,001$ ), что отражает более тяжелое повреждение

тубулоинтерстициальной ткани почек, вероятно, связанное с большей активностью микробно-воспалительного процесса у детей, перенесших COVID-19.

Проведена оценка уровня IgG к SARS-CoV-2 в зависимости от наличия гипостенурии у детей основной группы наблюдения (см. рисунок). У пациентов основной группы с гипостенурией выявлены статистически значимо более высокие уровни IgG к SARS-CoV-2 ( $p=0,03$ ).

В качестве дополнительного маркера степени повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек была проведена оценка уровня uNGAL с пересчетом на уровень креатинина (Cr) в моче (нг/мг Cr) в изучаемых группах детей до начала антибактериальной терапии и на 3–5-й день от начала антибактериальной терапии. Сравнение уровней uNGAL/Cr до антибактериальной терапии и на 3–5-й день проведения антибактериальной терапии у детей в наблюдаемых группах представлено в табл. 5.

У всех пациентов основной группы и группы сравнения до начала антибактериальной терапии уровень uNGAL/Cr достоверно превышал нормальный уровень экскреции uNGAL/Cr у практически здоровых детей. На фоне антибактериальной терапии у пациентов основной группы и группы сравнения наблюдалось статистически значимое снижение уровня uNGAL/Cr в моче. У пациентов, перенесших COVID-19, выявлен статистически значимо более высокий уровень uNGAL/Cr как до начала антибактериальной терапии, так и на фоне ее при сопоставлении с группой сравнения и контрольной группой. В группе сравнения на 3–5-е сутки антибактериальной терапии уровень uNGAL/Cr оставался достоверно выше, чем в контрольной группе. Была выявлена заметная корреляция между уровнем uNGAL/Cr до антибактериальной терапии и IgG к SARS-CoV-2 ( $r=0,631$ ;  $p=0,001$ ), а также с длительностью лихорадки ( $r=0,687$ ;  $p=0,001$ ).

Проведена оценка частоты повышенного уровня uNGAL/Cr, определенного на 3–5-е сутки антибактериальной терапии в наблюдаемых группах детей. Для частотного анализа определены отсекающие значения, соответствующие 95-му перцентилю у детей контрольной группы (более

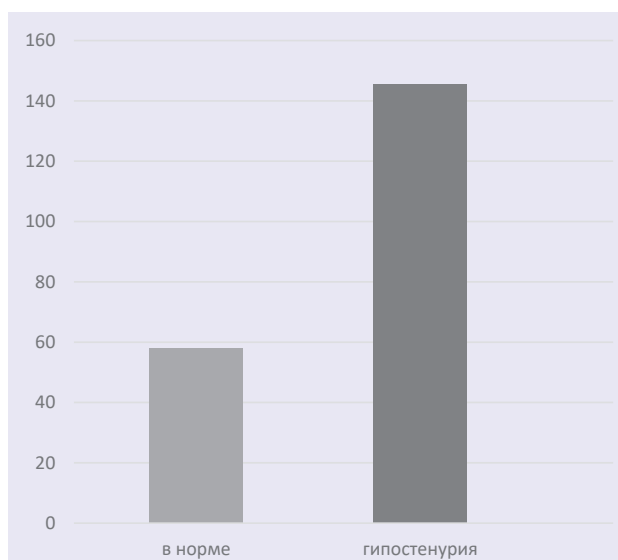


Рисунок. Уровень IgG к SARS-CoV-2 (Me) в зависимости от наличия гипостенурии у детей основной группы наблюдения ( $n=36$ ).

Figure. The level of IgG to SARS-CoV-2 depending on the presence of hypostenuria in children of the main observation group ( $n=36$ ).

0,98 нг/мг Cr) [27]. В группе пациентов, перенесших COVID-19, число детей с повышенным уровнем uNGAL/Cr на 3–5-е сутки антибактериальной терапии ( $q=0,8$ ) было статистически значимо больше ( $p=0,001$ ), чем в группе сравнения ( $q=0,34$ ). Следовательно, степень повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек у пациентов, перенесших COVID-19, была значительно выше, чем обусловлено сохранение у большинства детей признаков поражения тубулоинтерстициальной ткани почек на 3–5-е сутки антибактериальной терапии, в отличие от группы сравнения, в которой признаки поражения почечной ткани сохранялись только у 30% пациентов.

АПФ-2 служит рецептором для проникновения SARS-CoV-2 в клетки, что приводит к активному высвобождению активатора плазминогена. Взаимодействие SARS-CoV-2 с АПФ-2 вызывает экспрессию тканевого тромбопластина и подавляет систему протеина С. Прокоагуляционная активность приводит к повышению концентрации фибриногена крови,

Таблица 5. Уровень (Me) uNGAL/Cr в динамике у детей в наблюдаемых группах ( $n=83$ )

Table 5. The level (Me) of uNGAL/Cr in dynamics in children in the observed groups ( $n=83$ )

Группа наблюдения	uNGAL/Cr, нг/мг Cr				p
	до АБ терапии		на 3–5-е сутки АБ терапии		
	Me	[Q1; Q3]	Me	[Q1; Q3]	
1. Основная ( $n=36$ )	19,4	[9,4; 29,7]	1,58	[0,9; 3,1]	<0,001
2. Сравнения ( $n=47$ )	2,6	[2,1; 2,9]	0,8	[0,2; 1,9]	<0,001
3. Контрольная ( $n=30$ )	0,4	[0,08; 0,9]	0,3	[0,06; 0,9]	–
p	1–2 <0,001		1–2 <0,001		–
	1–3 <0,001		1–3 <0,001		
	2–3 <0,001		2–3 =0,011		

образованию фибрина, активации тромбоцитов [28]. Указанные особенности течения COVID-19 обосновали необходимость оценки уровня фибриногена у пациентов исследуемых групп. Так как повышенные уровни фибриногена характерно для пациентов с острыми воспалительными процессами, то ожидаемо отмечался повышенный уровень данного показателя относительно нормы как в основной группе пациентов, так и в группе сравнения. Однако у детей, перенесших COVID-19, повышение уровня фибриногена  $Me$  6,80 г/л (диапазон 5,70–8,12 г/л) в крови было достоверно выше ( $p=0,017$ ), чем в группе сравнения  $Me$  5,84 г/л (диапазон 4,93–7,00 г/л). Это может свидетельствовать как о большей активности/степени микробно-воспалительных изменений в тубулоинтерстициальной ткани почек у пациентов основной группы, так и об особенностях коагуляционной активности у детей, перенесших ранее COVID-19.

Следовательно, для пациентов, перенесших ранее COVID-19, в отличие от детей группы сравнения, в дебюте острого пиелонефрита были характерны более высокая частота развития апостематозного пиелонефрита, более значительная степень повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек, высокая частота и больший уровень гематурии, протеинурии, чаще наблюдалась гиперфилтрация, гипостенурия, а также более выраженное повышение уровней фибриногена, С-реактивного белка, прокальцитонина и uNGAL/Сг.

У 15 пациентов основной группы и 18 группы сравнения проведена повторная оценка функционального состояния почек и мочевого синдрома через 12–18 нед от дебюта заболевания. В результате были выявлены признаки формирования хронической болезни почек в наблюдаемых группах на основании оценки частоты обнаружения мочевого синдрома и повышенного уровня uNGAL/Сг (более 2,1 нг/мг Сг).

В группе сравнения не выявлено пациентов с протеинурией и повышением альбумин/креатининового коэффициента. Гематурия и повышенный уровень uNGAL/Сг определялись у 2 детей ( $q=0,11$ ). В отличие от этого у 7 детей ( $q=0,47$ ), ранее перенесших COVID-19, через 12–18 нед от дебюта острого пиелонефрита статистически значимо чаще выявлялись мочевой синдром и повышенный уровень uNGAL/Сг ( $p<0,001$ ), в том числе протеинурия у 3 детей ( $q=0,20$ ;

$p=0,02$ ), повышение альбумин/креатининового коэффициента — в 5 случаях ( $q=0,33$ ;  $p=0,004$ ) и повышенный уровень uNGAL/Сг — у 4 пациентов ( $q=0,26$ ;  $p=0,04$ ); у 1 ребенка одновременно могли выявляться повышенными 2–3 показателя. Частота выявления эритроцитурии у детей основной группы и группы сравнения не различалась ( $p=0,2$ ).

В основной группе одновременное выявление протеинурии, гематурии, повышенных уровней альбуминурии и uNGAL/Сг имелось только у 1 пациента, сочетание протеинурии и повышенного уровня альбуминурии — у 2 детей, повышенный уровень uNGAL/Сг в сочетании с гематурией — у 2, изолированно повышенный уровень uNGAL/Сг — у 1 и только гематурия — у 1. Следовательно, сочетанные нарушения отмечались у 5 (33%) детей основной группы, изолированные — у 2 пациентов. В группе сравнения сочетанные изменения не выявлены, у 2 детей определялись изолированные нарушения. Таким образом, риск развития хронической болезни почек у детей с острым пиелонефритом, ранее перенесших COVID-19, в 3,5 раза выше, чем в группе сравнения.

Оценка уровня креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации по формуле Шварца (модификация Bedside) приведена в табл. 6. Статистически значимых различий по расчетным уровням скорости клубочковой фильтрации у пациентов в наблюдаемых группах не выявлено.

## Заключение

Полученные данные свидетельствуют о долгосрочных эффектах воздействия вируса SARS-CoV-2 на паренхиму почек, даже у детей с бессимптомным течением заболевания. Это может объяснять выявленные особенности дебюта острого пиелонефрита у детей, перенесших ранее COVID-19.

Таким образом, диспансерное наблюдение пациентов с острым пиелонефритом, перенесших ранее COVID-19, должно включать следующие показатели: исследование креатинина (цистатина С) в сыворотке крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации, общий анализ мочи, исследование в моче уровней альбумина и NGAL (с перерасчетом на креатинин) через 3 мес от дебюта заболевания, с целью своевременной оценки риска формирования хронической болезни почек.

Таблица 6. Уровни ( $Me$ ) креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) через 12–18 нед в наблюдаемых группах детей ( $n=33$ )

Table 6. Creatinine and estimated glomerular filtration rate levels after 12–18 weeks in the observed groups of children ( $n=33$ )

Лабораторный показатель	Группа детей				$p$
	основная ( $n=15$ )		сравнения ( $n=18$ )		
	$Me$	[Q1; Q3]	$Me$	[Q1; Q3]	
Креатинин крови, мкмоль/л	40,5	[29,6; 51,8]	37,1	[25,0; 62,5]	0,3
рСКФ, мл/мин 1,73 м <sup>2</sup>	102	[95; 111]	118	[110; 126]	0,07

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Chen J., Wang W., Tang Y., Huang X.R., Yu X., Lan H.Y. Inflammatory stress in SARS-CoV-2 associated Acute Kidney Injury. *Int J Biol Sci* 2021; 17(6): 1497–1506. DOI: 10.7150/ijbs.58791
- Perico N., Perico L., Ronco C., Remuzzi G. COVID-19 and the Kidney: Should Nephrologists Care about COVID-19 rather than Maintaining Their Focus on Renal Patients? *Contrib Nephrol* 2021; 199: 229–243. DOI: 10.1159/000517752
- Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection — a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9(1): 727–732. DOI: 10.1080/22221751.2020.1746199
- Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 526:135–140. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044
- Malha L., Mueller F.B., Pecker M.S., Mann S.J., August P., Feig P.U. COVID 19 and the renin angiotensin system. *Kidney Int Rep* 2020; 5: 563–565. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.03.024
- Tolouian R., Vahed S.Z., Ghiyasvand S., Tolouian A., Ardalan M. COVID 19 interactions with angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) and the kinin system; looking at a potential treatment. *J Renal Inj Prev* 2020; 9(2): e19. DOI: 10.34172/jrip.2020.19
- Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020; 14(2): 185–192. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0
- Buonaguro F.M., Ascierto P.A., Morse G.D., Buonaguro L., Puzanov I., Tornesello M.L. et al. Covid-19: Time for a paradigm change. *Rev Med Virol* 2020; 30(5): e2134. DOI: 10.1002/rmv.2134
- Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L. et al. Kidney disease is associated with in hospital death of patients with COVID 19. *Kidney Int* 2020; 97: 829–838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005
- Yin W., Zhang P.L. Infectious pathways of SARS CoV 2 in renal tissue. *J Nephropathol* 2020; 9(4): e37. DOI: 10.34172/jnp.2020.37
- Soleimani M. Acute kidney injury in SARS CoV 2 infection: direct effect of virus on kidney proximal tubule cells. *Int J Mol Sci* 2020; 21(9): 3275. DOI: 10.3390/ijms21093275
- Chu K.H., Tsang W.K., Tang C.S., Lam M.F., Lai F.M., To K.F. et al. Acute renal impairment in coronavirus associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int* 2005; 67: 698–705. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x
- Diao B., Wen K., Chen J., Liu Y., Yuan Z., Han C. et al. Diagnosis of acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection by detection of nucleocapsid protein. *medRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.03.07.20032524
- Reich H.N., Oudit G.Y., Penninger J.M., Scholey J.W., Herzenberg A.M. Decreased glomerular and tubular expression of ACE2 in patients with type 2 diabetes and kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74: 1610–1616. DOI: 10.1038/ki.2008.497
- Soler M.J., Wysocki J., Batlle D. ACE2 alterations in kidney disease. *Nephrol Dial Transpl* 2013; 28: 2687–2697. DOI: 10.1093/ndt/gft320
- Выхристенко Л.Р., Счастливенко А.И., Бондарева Л.И., Сидоренко Е.В., Музыка О.Г. Поражение почек при инфекции COVID-19. *Вестник ВГМУ* 2021; 1: 7–23. [Vykhristenko L.R., Schastlivenko A.I., Bondareva L.I. Sidorenko E.V., Muzyka O.G. Kidney damage in COVID-19 infection. *Vestnik VGMU* 2021; 1: 7–23. (in Russ.)]
- Barros Camargo L., Quintero Marzola I.D., Cárdenas Gómez J.C., Mendoza Daza L.T., Quintana Pájaro L. Acute kidney injury associated with COVID-19: another extrapulmonary manifestation. *Int Urol Nephrol* 2020; 52(7): 1403–1404. DOI: 10.1007/s11255-020-02507-w
- Smeeth L., Thomas S.L., Hall A.J., Hubbard R., Farrington P., Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; 351: 2611–2618. DOI: 10.1056/NEJMoa041747
- Yazıcıoğlu B., Bakkaloğlu S.A. European Society for Pediatric Nephrology. Impact of coronavirus disease-2019 on pediatric nephrology practice and education: an ESPN survey. *Pediatr Nephrol*. *Pediatr Nephrol* 2021. Online ahead of print. DOI: 10.1007/s00467-021-05226-1
- Zimmermann H., Curtis N. Coronavirus infections in children including Covid-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 355–368. DOI: 10.1097/INF.0000000000002660
- Садькова Д.И., Халиуллина С.В., Анохин В.А., Зиятдинов А.И., Сенек С.А., Самойлова Н.В. и др. Клинические проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей, госпитализированных в стационар. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2021; 66(5): 88–96. [Sadykova D.I., Khalullina S.V., Anokhin V.A., Ziatdinov A.I., Senek S.A., Samoylova N.V. et al. Clinical manifestations of new coronavirus infection (COVID-19) in children admitted to hospital. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2021; 66(5): 88–96. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-88-96
- European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. <http://www.uroweb.org>. Ссылка активна на 19.02.2022
- Li Z., Yi Y., Luo X., Xiong N., Liu Y., Li S. et al. Development and Clinical Application of a Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J Med Virol* 2020; 92(9): 1518–1524. DOI: 10.1002/jmv.25727
- Martinez-Rojas M.A., Vega-Vega O., Bobadilla N.A. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol* 2020; 318(6): F1454–F1462. DOI: 10.1152/ajprenal.00160.2020
- Wysocki J., Schulze A., Batlle D. Novel Variants of Angiotensin Converting Enzyme-2 of Shorter Molecular Size to Target the Kidney Renin Angiotensin System. *Biomolecules* 2019; 9(12): 886. DOI: 10.3390/biom9120886
- Werion A., Belkhir L., Perrot M., Schmit G., Aydin S., Chen Z. et al. Cliniques universitaires Saint-Luc (CUSL) COVID-19 Research Group. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int* 2020; 98(5): 1296–1307. DOI: 10.1016/j.kint.2020.07.019
- Еремеева А.В., Длин В.В., Корсунский А.А., Зайкова Н.М., Бондаренко Е.Д., Турина И.Е. Клинико-диагностическое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (UNGAL), в моче у детей с дебютом пиелонефрита. *Педиатрия* 2018; 97(5): 27–35. [Yeremeyeva A.V., Dlin V.V., Korsunskiy A.A., Zaykova N.M., Bondarenko E.D., Turina I.E. Clinical diagnosis of lipocalin 2 detection associated with neutrophil gelatinase (UNGAL) in urine in children with pyelonephritis debut. *Pediatrics* 2018; 97(5): 27–35. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-5-27-35
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395 (10234): 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5

Поступила: 21.01.21

Received on: 2021.01.21

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

The authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to report.

# Показатели артериального давления у юных элитных спортсменов при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой

В.Н. Комолятова<sup>1,2</sup>, Д.А. Беспорточный<sup>1</sup>, Л.М. Макаров<sup>1,2</sup>, И.И. Киселева<sup>1</sup>, Н.В. Аксенова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;

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

## Blood pressure values during stress test in young elite athletes

V.N. Komoliatova<sup>1,2</sup>, D.A. Besportochnyi<sup>1</sup>, L.M. Makarov<sup>1,2</sup>, I.I. Kiseleva<sup>1</sup>, N.V. Aksenova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Известно, что у детей в покое артериальное давление зависит от роста, но этот аспект не учитывается при анализе максимального артериального давления при нагрузке.

Цель исследования. Определить максимальный уровень артериального давления у молодых элитных спортсменов в зависимости от роста и пола.

Характеристика детей и методы исследования. Обследованы 2313 (средний возраст 15,5±1,4 года; 45% юношей) юных элитных спортсменов — членов сборных команд Российской Федерации по 40 видам спорта. Всем обследуемым была проведена велоэргометрия по протоколу PWC170, артериальное давление измерялось вручную на каждой ступени нагрузки, определялись его максимальные уровни в течение всей пробы.

Результаты. Максимальные уровни артериального давления у юношей были выше, чем у девушек: систолического артериального давления 195±25 мм рт.ст. против 175±20 мм рт.ст. ( $p<0,001$ ), диастолического артериального давления 80±11 мм рт.ст. против 80±10 мм рт.ст. ( $p<0,05$ ). Выявлена зависимость между максимальным уровнем артериального давления на нагрузке и ростом ( $r=0,55$ ;  $p<0,001$ ). Предложены нормативные таблицы для оценки максимальных уровней систолического артериального давления на нагрузке в зависимости от роста.

Выводы. 1. У юных элитных спортсменов максимальный уровень артериального давления при велоэргометрии по протоколу PWC170 зависит не только от пола, но и от роста. 2. Максимальные уровни систолического артериального давления на нагрузке среди высокорослых юных элитных спортсменов могут достигать у юношей — 250 мм рт.ст., у девушек — 210 мм рт.ст.

**Ключевые слова:** дети, юные элитные спортсмены, нагрузочная проба, артериальное давление.

**Для цитирования:** Комолятова В.Н., Беспорточный Д.А., Макаров Л.М., Киселева И.И., Аксенова Н.В. Показатели артериального давления у юных элитных спортсменов при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 109–113. DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–109–113

It is known the blood pressure in children at rest depend on height, but this fact has not been considered during the exercise stress test. Purpose. To determine the maximum value of blood pressure in young elite athletes, depending on the height and gender.

Characteristics of children and research methods. The study examined 2313 young elite athletes, members of the national teams of the Russian Federation in 40 sports disciplines (average age — (15,5 ± 1,4) years; 45% of young men). All subjects underwent PWC170 cycle ergometry, blood pressure was measured manually at each stage of testing, and its maxima were registered throughout the testing.

Results. The maximum blood pressure values in boys were higher than in girls: systolic blood pressure (195 ± 25) vs (175 ± 20) mmHg,  $p<0,001$ , diastolic blood pressure (80 ± 11) vs (80 ± 10) mmHg,  $p<0,05$ . There was relationship between the maximum value of the blood pressure on exercise and height ( $r=0,55$ ;  $p<0,001$ ). There were proposed normative tables for the maximum values of systolic blood pressure during exercise, depending on height.

Conclusion. In the young elite athletes, the maximum value of blood pressure during stress test depends not only on the gender, but also on the height. The maximum values of systolic blood pressure during exercise in tall young elite athletes can reach 250 mmHg in boys and 210 mmHg in girls.

**Key words:** Children, stress test, young elite athletes, blood pressure.

**For citation:** Komoliatova V.N., Besportochnyi D.A., Makarov L.M., Kiseleva I.I., Aksenova N.V. The parameters of blood pressure during stress test in young elite athletes. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(2): 109–113 (in Russ). DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–109–113

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Комолятова Вера Николаевна — д.м.н., врач Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков Федерального научно-клинического центра детей и подростков ФМБА России, проф. кафедры педиатрии им. Н.Г. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID ID: 0000–0002–3691–7449.

Беспорточный Дмитрий Алексеевич — врач Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков Федерального научно-клинического центра детей и подростков ФМБА России, ORCID ID: 0000–0002–3699–2289

Макаров Леонид Михайлович — д.м.н., проф., рук. Центра синкопаль-

ных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков Федерального Научно-клинического центра детей и подростков ФМБА России, проф. кафедры педиатрии им. Н.Г. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID ID: 0000–0002–0111–3643

Киселева Ирина Ивановна — к.м.н., врач Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков Центральной детской клинической больницы ФМБА России, ORCID ID: 0000–0003–3285–3211

Аксенова Наталья Валентиновна — рук. Центра спортивной медицины Федерального научно-клинического центра детей и подростков ФМБА России, ORCID ID: 0000–0003–1525–177X

119435 Москва, Малая Пироговская ул., д. 1А

Известно, что под влиянием интенсивных и регулярных тренировок сердечно-сосудистая система спортсмена претерпевает определенное ремоделирование, что отражается в изменении морфологии сердца, электрофизиологической регуляции его работы, адаптации артериального давления к нагрузкам [1, 2]. Эти изменения особенно выражены у спортсменов уровня высшего спортивного мастерства и спортивного совершенствования, или «элитных спортсменов» (elite athletes), как принято определять этот уровень спортивной подготовки в международной литературе [1]. К данному уровню относятся члены национальных сборных команд, мастера спорта, кандидаты в мастера спорта.

Под влиянием длительных интенсивных физических нагрузок отмечаются более низкие уровни артериального давления у спортсменов в покое, однако во время физической нагрузки оно может значительно подниматься [1, 2]. При анализе артериального давления в покое обычно ориентируются на пол, возраст и рост, но при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой рост никогда не учитывается [2, 3].

**Цель исследования:** определение максимальных уровней артериального давления у юных элитных спортсменов в зависимости от роста и пола.

#### Характеристика детей и методы исследования

В исследование были включены 2313 юных элитных спортсменов в возрасте от 12 до 18 лет ( $15,5 \pm 1,4$  года), которым в 2016–2017 гг. проводилась велоэргометрия в рамках регулярного углубленного медицинского обследования в Центре синкопальных состояний и аритмий сердца у детей и подростков ФМБА России. Все спортсмены — члены сборных команд Российской Федерации по 40 видам спорта (см. рисунок). Согласно классификации Митчелла, основанной на уровне статичности и динамичности видов спорта, в нашем исследовании преобладали спортсмены высокодинамичных видов спорта ( $n=1321$ : бокс, баскетбол, хоккей, велогонки, лыжные гонки, футбол и др.) [4]. Показатели артериального давления в покое были в пределах нормы у всех спортсменов.

Всем обследуемым проведена велоэргометрия (система CardioSoft 6,5 V6.51. GE Healthcare, США) по протоколу PWC170 с начальной нагрузкой 1 Вт/кг с последующим увеличением нагрузки каждые 3 мин

на 25 Вт, до достижения частоты сердечных сокращений 170 уд/мин либо физической усталости. Артериальное давление измеряли вручную по методу Короткова на каждой ступени нагрузки, определяли максимальные уровни артериального давления в течение всей пробы. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica for Windows (StatSoft, США). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты

Среди спортсменов, вошедших в исследование, незначительно преобладали девушки (55%). Средний возраст девушек был несколько моложе, чем у юношей. Эти две группы достоверно различались по росту и показателям артериального давления. Клиническая характеристика группы обследуемых представлена в табл. 1.

Во время пробы с дозированной физической нагрузкой 873 (38%) спортсмена достигли максимальной частоты сердечных сокращений (170 уд/мин), доля девушек среди спортсменов, полностью выполнивших тест, составила 59%. В остальных 1440 (62%) случаях причиной остановки пробы была физическая усталость. Толерантность к физической нагрузке была достоверно выше у юношей ( $2,5 \pm 0,4$  Вт/кг против  $2,2 \pm 0,4$  Вт/кг;  $p < 0,001$ ), как и уровни максимального артериального давления, достигнутого во время физической нагрузки (табл. 2).

Выявлена зависимость между максимальными уровнями систолического артериального давления при нагрузочной пробе и ростом ( $r=0,55$ ;  $p < 0,001$ ) и более слабая зависимость между максимальным диастолическим артериального давления и ростом ( $r=0,18$ ;  $p < 0,001$ ). Составлено процентильное распределение максимальных уровней систолического артериального давления в ходе пробы с дозированной физической нагрузкой у юных элитных спортсменов в зависимости от роста и пола (табл. 3).

#### Обсуждение

При оценке артериального давления в покое рекомендуется ориентироваться на рост и возраст пациента, как и при анализе показателей суточного мониторинга артериального давления. Однако при оценке максимальных уровней артериального давления в ходе

Таблица 1. Клиническая характеристика спортсменов, вошедших в исследование ( $n=2313$ )

Table 1. The clinical characteristics of the Study Population ( $n=2313$ )

Показатель	Юноши ( $n=1035$ )	Девушки ( $n=1278$ )	$p$
Возраст, годы	$16 \pm 1,3$	$15 \pm 1,4$	$< 0,05$
Рост, см	$179 \pm 13$	$168 \pm 10$	$< 0,001$
САД в покое, мм рт.ст.	$120 \pm 14$	$111 \pm 12$	$< 0,001$
ДАД в покое, мм рт.ст.	$74 \pm 10$	$72 \pm 9$	$< 0,001$

Примечание. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

пробы с физической нагрузкой рост не учитывается. В ответ на физическую нагрузку всегда отмечается прирост артериального давления, причем рост систолического артериального давления зависит не только от уровня, выполняемой работы, но также и от антропометрических показателей спортсмена, квалификации и вида спорта. По данным American College of Sports Medicine, прирост систолического артериального давления составляет 7–10 мм рт.ст. на 1 MET по 25 Вт, хотя единого стандарта в этом не прослеживается [5]. Показано, что максимальные уровни систолического и диастолического артериального давления в период восстановления

зависят от пола и возраста. В большой популяции здоровых обследуемых максимальные систолическое и диастолическое артериальное давление и дельта систолического артериального давления (разница систолического артериального давления в исходе теста и на пике нагрузки) у мужчин были выше, чем у женщин, и имели положительную ассоциацию с возрастом [6]. В этом исследовании у мужчин 90% распределения максимального систолического артериального давления при нагрузочной пробе составил 210 мм рт.ст. для возрастной группы 20 до 29 лет и 234 мм рт.ст. возрасте от 70 до 79 лет, а у молодых женщин этот показатель достигал 180 и 220 мм рт.ст. Значения этих показате-

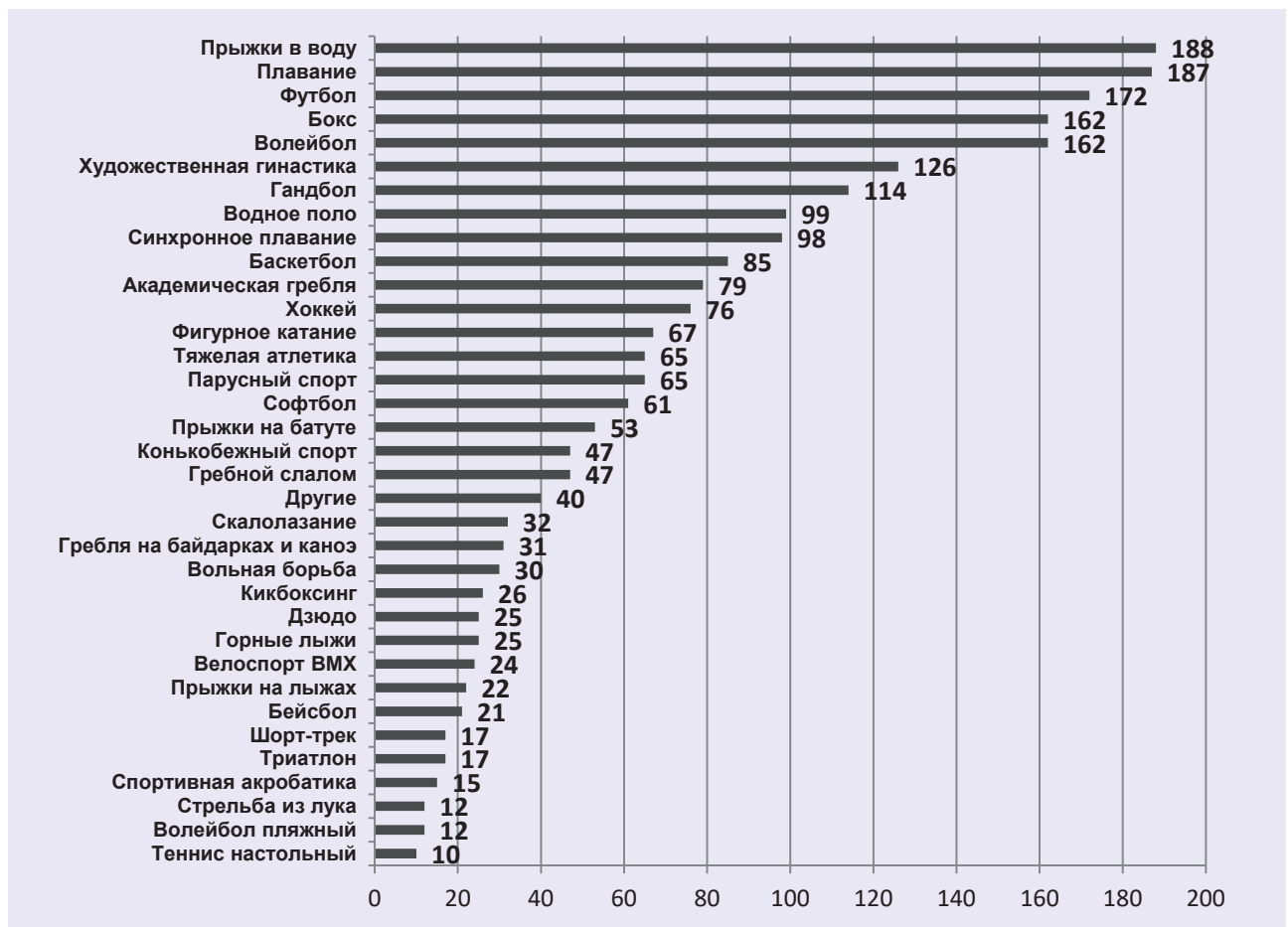


Рисунок. Распределение обследованных спортсменов по видам спорта.

Figure. Distribution of the athletes by sport disciplines.

Таблица 2. Результаты пробы с дозированной физической нагрузкой у юных спортсменов

Table 2. The results of stress test in young elite athletes

Показатель	Юноши (n=1035)	Девушки (n=1278)	p
Толерантность к физической нагрузке, Вт/кг	2,5±0,4	2,2±0,4	<0,001
Максимально достигнутая ЧСС при пробе, уд/мин	161±12	161±12	>0,05
Максимальные значения САД при пробе с ФН, мм рт.ст.	195±25	175±20	<0,001
Максимальные значения ДАД при пробе с ФН, мм рт.ст.	80±11	80±10	>0,05

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений; ФН — физическая нагрузка; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таблица 3. Процентильное распределение максимальных уровней систолического артериального давления на нагрузке у элитных спортсменов лет в зависимости от роста и пола

Table 3. The percentile distribution of the maximum values of systolic blood pressure depending on height and gender during stress test in elite athletes 12–17 years old

Процентильное распределение максимальных уровней САД	САД у юношей, мм рт.ст.						
	140–149 см (n=26)	150–159 см (n=55)	160–169 см (n=114)	170–179 см (n=308)	180–189 см (n=326)	190–199 см (n=167)	200–209 см (n=37)
95%	180	188	208	233	234	240	251
75%	158	171	192	208	214	221	224
50%	150	159	178	195	202	207	209
25%	138	144	164	181	190	196	195
5%	122	132	142	160	171	174	171
	САД у девушек, мм рт.ст.						
	140–149 см (n=31)	150–159 см (n=195)	160–169 см (n=500)	170–179 см (n=375)	180–189 см (n=149)	190–199 см (n=22)	200–209 см (n=1)
95%	184	191	206	211	216	211	—
75%	168	177	187	191	194	202	—
50%	153	164	174	179	185	188	233
25%	138	151	162	167	172	176	—
5%	119	130	138	149	152	168	—

телей в нашем исследовании у юных атлетов несколько выше, что, возможно, обусловлено их активной спортивной деятельностью. M. Shahraki и соавт. [7] показали, что у девушек-спортсменок прирост систолического артериального давления во время выполнения физической нагрузки достоверно более высокий, чем у их сверстниц, не занимающихся спортом.

В исследовании S. Caselli и соавт. [8], проведенном на большой группе молодых спортсменов  $25 \pm 6$  лет, сопоставимых с участниками нашего исследования по росту, максимальные уровни систолического артериального давления на нагрузке у юношей достигали 220 мм рт.ст., а у девушек — 200 мм рт.ст. Для диастолического артериального давления они составили 85 и 80 мм рт.ст. соответственно. Сходные данные продемонстрированы нами ранее у 500 юных спортсменов, у которых максимальные уровни систолического артериального давления находились в тех же пределах, однако в предыдущем исследовании мы не отмечали зависимость уровня артериального давления от роста [2].

Помимо антропометрических показателей, на уровень артериального давления при нагрузке может влиять вид спорта, которым занимаются спортсмены. В нашем исследовании преобладали атлеты высокодинамичных видов спорта. I. Subero и соавт. [9], изучая изменения артериального давления на нагрузку у юных атлетов в возрасте  $16 \pm 1$  лет трех различных видов спорта (футбол, велоспорт, гребля на каяках), показали, что наиболее высокий подъем систолического артериального давления до 190 мм рт.ст. отмечен у гребцов — высокодинамичной спортивной

дисциплины. Для них также был характерен более высокий индекс массы миокарда.

Высокие уровни систолического артериального давления в ответ на нагрузку ( $>75\%$ ) расцениваются как гипертонический тип реакции и могут служить фактором риска развития артериальной гипертензии. S. Caselli и соавт. [10] показали, что у атлетов с гипертоническим типом реакции артериального давления в ответ на нагрузку чаще в последующем формируется эссенциальная артериальная гипертензия. Схожие данные получены в исследовании T. Manolio и соавт. [11], которые, обследуя 3474 спортсмена, выявили, что прирост максимального систолического артериального давления до 210 мм рт.ст. у мужчин и 190 мм рт.ст. у женщин служит предиктором развития стойкой артериальной гипертензии. Однако эти цифры были получены без учета ростовых показателей.

## Выводы

1. У юных элитных спортсменов максимальный уровень артериального давления при пробе с физической нагрузкой зависит от пола и от роста.

2. Для оценки максимального артериального давления при проведении велоэргометрии по протоколу PWC170 у юных элитных атлетов необходимо ориентироваться на предложенные гендерные и ростовые значения.

3. Максимальные уровни систолического артериального давления на фоне нагрузки у высокорослых юных элитных спортсменов (юноши выше 185 см, девушки выше 173 см) могут достигать у юношей 250 мм рт.ст., у девушек — 210 мм рт.ст.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. The ESC Textbook of Sport Cardiology. Editors *Pellicia A., Heinbuchel H., Corrado D., Sharma S.* Oxford University Press (UK), 2019; 460
2. Макаров Л.М., Федина Н.Н., Комолятова В.Н., Беспорточный Д.А., Киселева И.И. Нормативные параметры артериального давления у юных элитных атлетов при пробе с дозированной физической нагрузкой. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2015; 94(2): 102–105. [Makarov L.M., Fedina N.N., Komoliatova V.N., Besportochinii D.A., Kiselyova I.I. The normal parameters of blood pressure in young elite athletes during exercise test. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2015; 94(2): 102–105. (in Russ.)]
3. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M., Blowey D., Carroll A.E., Daniels S.R. et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2017; 140(3): e20171904.
4. Mitchell J.H., Haskell W., Snell P., Van Camp S.P. Task Force 8: classification of sports. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(8): 1364–1367. DOI: 10,1016/j.jacc.2005.02.015
5. American College of Sports Medicine ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 366
6. Daida H., Allison T.G., Squires R.W., Miller T.D., Gau G.T. Peak exercise blood pressure stratified by age and gender in apparently healthy subjects. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 445–452
7. Shahraki M.R., Mirshekari H., Shahraki A.R., Shahraki E., Naroï M. Arterial blood pressure in female students before, during and after exercise. *ARYA Atherosclerosis J* 2012; 8(1): 12–15
8. Caselli S., Vaquer Segui A., Quattrini F., Di Gacinto B., Milan A., Assorgi R. et al. Upper normal values of blood pressure response to exercise in Olympic athletes. *Am Heart J* 2016; 177: 120–128. DOI: 10,1016/j.ahj.2016.04.020
9. Iglesias Cubero G., Batalla A., Rodriguez Reguero J.J., Barriales R., Gonzalez V., de la Iglesia J.L. et al. Left ventricular mass index and sports: the influence of different sports activities and arterial blood pressure. *Int J Cardiol* 2000; 75(2–3): 261–265. DOI: 10,1016./s0167–5273(00)00342–9
10. Caselli S., Serdoz A., Mango F., Lemme E., Vaquer Segui A., Milan A. et al. High blood pressure response to exercise predicts future development of hypertension in young athletes. *Eur Heart J* 2019; 40(1): 62–68. DOI: 10,1093/eurheartj/ehy810
11. Manolio T.A., Burke G.L., Savage P.J., Sidney S., Gardin J.M., Oberman A. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1994; 7: 234–241

Поступила: 15.11.21

Received on: 2021.11.15

### 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.

## Публикационная активность будущих педиатров: анализ текущей практики

*Е.В. Васильева, Т.Л. Настаушева, Е.Н. Кулакова, А.В. Неверов*

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

## Publication activity of future pediatricians: analysis of current practice

*E.V. Vasilieva, T.L. Nastausheva, E.N. Kulakova, A.V. Neverov*

Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

Стимулирование к научной деятельности студентов высших медицинских образовательных учреждений — одна из важных задач современного здравоохранения. Однако должно ли это ограничиваться только студенческими журналами и конференциями? Могут ли обучающиеся претендовать на публикации в крупных изданиях наравне с известными учеными? В своей работе мы определили, как часто в рецензируемых педиатрических журналах мы можем увидеть среди авторов студентов-медиков и отличаются ли наукометрические показатели их работ от общего массива статей. Ручным способом с помощью информационно-аналитической системы Научной электронной библиотеки было отобрано 2618 публикаций журналов «Вопросы практической педиатрии» и «Российский вестник перинатологии и педиатрии», в числе которых было определено 74 (2,8%) статьи с участием студентов. По основным наукометрическим показателям, таким как суммарное число цитирований публикаций, среднее число цитирования в расчете на одну статью, число статей, процитированных хотя бы один раз, они статистически значимо не отличаются от общего числа опубликованных работ. Это косвенно свидетельствует о том, что материалы соответствуют принятым стандартам публикационной практики, характерной для рецензируемых научных журналов. Мы считаем, что под началом опытных преподавателей будущие педиатры могут не только внести свой вклад в сбор материалов для исследования и их статистическую обработку, но и, возможно, предложить новые идеи, основанные на передовых медицинских знаниях.

**Ключевые слова:** педиатры, научные исследования, наука, студенты.

**Для цитирования:** Васильева Е.В., Настаушева Т.Л., Кулакова Е.Н., Неверов А.В. Публикационная активность будущих педиатров: анализ текущей практики. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2022; 67:(2): 114–120. DOI: 10,21508/1027-4065-2022-67-2-114-120

Stimulating scientific activity in students of higher medical educational institutions is one of the important tasks of the current healthcare system. However, should this be limited to student journals and conferences only? Can students apply for publication in major scientific journals on an equal basis with renowned scientists? In our work, we determined how often medical students publish articles in peer-reviewed pediatric journals and whether the scientometric indicators of their work differ from the general array of articles. We manually selected 2,618 publications of the journals «Practical Pediatric Problems» and «Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics» using the information analysis system of the Scientific Electronic Library, of which 74 articles (2,8%) were written with the participation of students. They do not differ significantly from the total number of publications based on to the main scientometric indicators, such as the total number of citations of publications, the average number of citations per article, and the number of articles cited at least once. This indirectly suggests that these materials comply with the accepted standards of publishing practice typical for peer-reviewed scientific journals. We believe that, under the guidance of experienced teachers, future pediatricians can not only contribute to the collection of materials for research and their statistical processing, but also, possibly, offer new ideas based on advanced medical knowledge.

**Key words:** Pediatricians, scientific research, science, students.

**For citation:** Vasileva E.V., Nastausheva T.L., Kulakova E.N., Neverov A.V. Publication activity of future pediatricians: analysis of current practice. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2022; 67:(2): 114–120 (in Russ). DOI: 10,21508/1027-4065-2022-67-2-114-120

**В**ыполнение фундаментальных и прикладных научных исследований и активное внедрение их результатов служит основой развития здраво-

охранения, и студенты медицинских высших учебных заведений могут принимать активное участие в данном процессе. Очевидно, что научная деятельность позволяет приобрести навыки критического мышления, умение грамотно пользоваться лабораторным инструментарием, источниками литературы и дает уроки командной работы и научного письма. Кроме того, данный опыт повышает конкурентоспособность будущих врачей, мотивирует к продолжению научной деятельности после окончания специалитета.

Исследовательская и публикационная активность студентов оценивалась многими авторами [1–3]. Были определены проблемы, с которыми сталкиваются молодые ученые: это недостаток знаний о методологии исследования, процессах написания статьи, отсутствие возможности принять участие в исследованиях по интересующему направлению,

© Коллектив авторов, 2022

**Адрес для корреспонденции:** Васильева Елена Викторовна — студентка VI курса педиатрического факультета Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, ORCID: 0000–0002–5790–8728 e-mail: ev181197@mail.ru

Настаушева Татьяна Леонидовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, ORCID: 0000–0001–6096–1784

Кулакова Елена Николаевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, ORCID: 0000–0001–9880–1188

Неверов Антон Владимирович — асс. кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, ORCID: 0000–0002–8106–2574 394036 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

недостаточная поддержка руководителя в решении сложных вопросов. Ожидается, что большинство студенческих работ публикуется преимущественно в сборниках материалов молодежных научных конференций и университетских изданиях. А может ли студент-медик публиковаться в рецензируемых научных журналах наравне с известными учеными?

В соответствии с законодательством поступающим в ординатуру начисляются дополнительные баллы за публикацию в журналах, проиндексированных в базах данных Web of Science или Scopus [4, 5]\*. Учитывая высокие требования к качеству направляемых материалов, возникает вопрос: как часто можно увидеть в таких изданиях авторов-студентов, особенно указанных в числе первых, как внесших наибольший вклад в работу? Чтобы ответить на этот вопрос, было запланировано исследование, цель которого — определение показателей публикационной активности студентов высших медицинских образовательных учреждений в научно-практических рецензируемых журналах для педиатров.

### Материал и методы исследования

Публикации для этого исследования отобраны из журналов, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание научной степени кандидата или доктора наук, рекомендованных Высшей аккредитационной комиссией, а также индексируемых в базах данных Web of Science и/или Scopus и предоставляющих в свободном доступе сведения об авторах публикаций.

Этим требованиям соответствовали 2 научных издания педиатрической тематики — «Российский вестник перинатологии и педиатрии» и «Вопросы практической педиатрии». Для работы с их материалами использовалась информационно-аналитическая система Научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU, а также каталоги журналов на их официальных сайтах [6, 7].

Ручным методом посредством опубликованных на официальных сайтах данных была отобрана информация об авторах всех публикаций с участием студентов в выбранных журналах за 2016–2020 гг. Одновременно в программу Microsoft Excel была внесена следующая информация: фамилия, имя, отчество автора-студента, место его обучения, порядковый номер среди авторов статьи, тип публикации и ссылка на нее. Тип публикации — оригинальное исследование, клинический случай, обзор литературы, историческая статья — определялся в соответствии с ее нахождением в том или ином разделе оглавления журнала. Статьи раздела «В помощь

практическому врачу» были отнесены в отдельную одноименную категорию, так как они имеют черты как лекции, так и обзора литературы.

Для автоматического анализа научных работ использовался сервис «Мои подборки публикаций» на сайте Научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU. Были вручную созданы 3 подборки: «С участием студентов», «Без участия студентов» и «Все публикации». Статьи первой подборки были добавлены после их ручного поиска в системе eLIBRARY.RU по цифровому идентификатору объекта (digital object identifier, DOI). Затем в системе Научной электронной библиотеки в разделе расширенного поиска были найдены все публикации журналов «Российский вестник перинатологии и педиатрии» и «Вопросы практической педиатрии» за 2016–2020 гг., в том числе с участием студентов, и включены в подборку сравнения «Все публикации». Для создания подборки «Без участия студентов» из предыдущей совокупности были вручную удалены все статьи с участием студентов.

С использованием встроенного сервиса Научной электронной библиотеки был проведен автоматический анализ выбранных научных работ в каждой индивидуальной подборке с определением общего числа статей, среднего числа публикаций в расчете на одного автора, средневзвешенного импакт-фактора журналов, в которых были опубликованы статьи, суммарного числа цитирований публикаций, среднего числа цитирования в расчете на одну статью, числа статей, процитированных хотя бы один раз, а также распределение публикаций из подборок по годам и организациям.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Microsoft Excel 2016 (США). Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Динамику количества публикаций по годам изучили с помощью расчета полиномиального тренда второго порядка. Силу связи показателей полиномиального тренда обозначали коэффициентом детерминации  $R^2$ . Чем больше был  $R^2$  (максимальный 1,0), тем объективнее отражалась построенная динамика данных.

### Результаты исследования

С января 2016 г. по декабрь 2020 г. вышло 29 номеров журнала «Вопросы практической педиатрии» и 30 номеров «Российского вестника перинатологии и педиатрии», содержащих 2618 публикаций, среди которых были письма редактора, оригинальные исследования, литературные обзоры, описания клинических случаев, лекции, исторические очерки. С участием студентов было написано 74 (2,8%) статьи. Публикаций, в которых все авторы — студенты высших медицинских образовательных учреждений, не выявлено. Всего за указанный период среди авторов было найдено 90 студентов, из них 67 (74,4%)

\* Статья представлена до внесения изменений в соответствующие нормативные документы.

представительниц женского пола и 23 (25,6 %) — мужского. В 26 (35,2%) работах указано 2 соавтора-студента и более, у 10 (11,1%) студентов найдено по 2 публикации с их участием, у 1 студентки МГМУ им. И. М. Сеченова было найдено 3 печатных работы в рассматриваемых изданиях. В табл. 1 приведены основные наукометрические показатели публикаций с участием студентов в сравнении с работами без их участия и с общим массивом анализируемых статей по данным. Наглядно представлено, что были получены эквивалентные значения по следующим показателям в трех группах: суммарное число цитирований публикаций, среднее число цитирования в расчете на одну статью и число статей, процитированных хотя бы один раз.

Динамика публикаций представлена на рис. 1. Полиномиальный тренд при высоком коэффициенте детерминации ( $R^2 = 0,89$ ) отражает рост показателей студенческой публикационной активности, при этом общее число публикаций за изучаемый период не увеличилось. Медиана числа статей с участием студентов составила 15 публикаций в год, интерквартильный размах [5,5; 24]. При этом общее число участвующих в исследованиях студентов увеличилось с 8 в 2016 г. до 37 в 2020 г. Данные сравнения двух рассматриваемых нами журналов представлены в табл. 2.

*Таблица 1. Общие показатели публикаций журналов «Вопросы практической педиатрии» и «Российский вестник перинатологии и педиатрии» за 2016–2020 гг.*

*Table 1. General indicators of publications of the journals «Problems of Practical Pediatrics» and «Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics» for 2016–2020.*

Показатель	Публикации с участием студентов	Публикации без участия студентов	Все публикации
Общее число публикаций	74 (2,8%)	2534 (96,8%)	2618
Средневзвешенный импакт-фактор журналов, в которых были опубликованы статьи	0,601	0,705	0,701
Среднее число публикаций в расчете на одного автора	0,20	0,53	0,52
Суммарное число цитирований публикаций	65	2064	2127
Среднее число цитирований в расчете на одну статью	0,93	0,81	0,81
Число статей, процитированных хотя бы один раз	27 (36,5%)	700 (27,6%)	725 (27,7%)
Число самоцитирований	6 (8,1%)	235 (9,3%)	272 (10,4%)

*Таблица 2. Сравнение числа публикаций за 2016–2020 гг.*

*Table 2. Comparison of the number of publications for 2016–2020.*

Год	«Российский вестник перинатологии и педиатрии»		«Вопросы практической педиатрии»	
	Статьи с участием студентов, <i>n</i> (%)	Все публикации, <i>n</i>	Статьи с участием студентов, <i>n</i> (%)	Все публикации, <i>n</i>
2016	3 (0,6)	538	3 (3,9)	77
2017	3 (0,9)	335	2 (2,7)	73
2018	8 (2,0)	408	7 (9,7)	72
2019	11 (2,3)	484	12 (13,1)	91
2020	12 (2,7)	446	13 (15,7)	83
Всего:	37 (1,7)	2211	37 (9,3)	396

Основное число работ с участием студентов составили оригинальные статьи — 42 (57%) публикации, 14 (19%) обзоров литературы, 13 (18%) описаний клинических случаев, 4 (5%) работы из раздела «В помощь практическому врачу» и 1 (1%) статья по истории педиатрии. Места, занимаемые студентами в списке авторов публикаций, наглядно представлены на рис. 2. Чаще всего они занимают место в середине и конце списка, в 89% случаев это было место от 2-го до 7-го включительно. Первый порядковый номер имел всего один студент в публикации, аффилированной с МГМУ им. И.М. Сеченова.

В табл. 3 представлена информация о том, студентами каких образовательных организаций являются рассматриваемые нами авторы. Более 50% статей с участием студентов было аффилировано только с двумя вузами: Первым Московским государственным медицинским университетом им. И.М. Сеченова — 42,3% публикаций и Казанским государственным медицинским университетом — 21,1%.

### Обсуждение

По итогам проведенного исследования было выявлено, что статьи с участием студентов занимают хотя и очень небольшую долю всех работ (2,72%), по основным наукометрическим показателям, таким

Таблица 3. Организации с наибольшим числом публикаций  
Table 3. Organizations with the most publications

№	Название организации	Число студентов, n	Статьи с участием студентов, n (%)	Общее число статей, n
1	Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова	34	31 (13,8)	224
2	Казанский государственный медицинский университет	17	15 (11,5)	130
3	Белгородский государственный национальный исследовательский университет	6	2 (25,0)	8
4	Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова	3	2 (0,9)	224
5	Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова	3	2 (11,8)	17
6	Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет	2	1 (1,1)	90
7	Новосибирский государственный медицинский университет	2	2 (5,9)	34
8	Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского	2	2 (7,7)	26
9	Ставропольский государственный медицинский университет	2	2 (8,3)	24
10	Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева	2	2 (16,7)	12

как суммарное число цитирований публикаций, среднее число цитирования в расчете на одну статью, число статей, процитированных хотя бы один раз, они статистически значимо не отличаются от общего числа публикаций. Это косвенно свидетельствует, что эти материалы соответствуют принятым стандартам публикационной практики, характерной для рецензируемых научных журналов.

Определяется позитивная тенденция за последние 5 лет к увеличению числа студентов, участвующих в написании статей. Вероятно, это связано с повышением интереса студентов к научной деятельности, а также с многочисленными мероприятиями, поощряющими развитие медицинской и вузовской науки [8, 9]. Указом Президента Российской Федерации № 812 от 25.12.2020 «О проведении в Российской

Федерации Года науки и технологий» 2021 год был объявлен Годом науки и технологий, в связи с чем образовательными учреждениями проведены важные научно-практические мероприятия с целью развития научных исследований, поддержки молодых ученых и популяризации вузовской науки. Приказом №946 от 21 ноября 2019 г. в приказ №212н «Об утверждении Порядка приема на обучение по образовательным программам высшего образования — программам ординатуры» от 11 мая 2017 г. были внесены изменения, утверждающие начисление дополнительных баллов за индивидуальные достижения [4, 5]. На федеральном уровне начали учитывать баллы в том числе за наличие не менее одной статьи в профильном научном журнале, индексируемом в базе данных Scopus или Web of Science, автором которой является

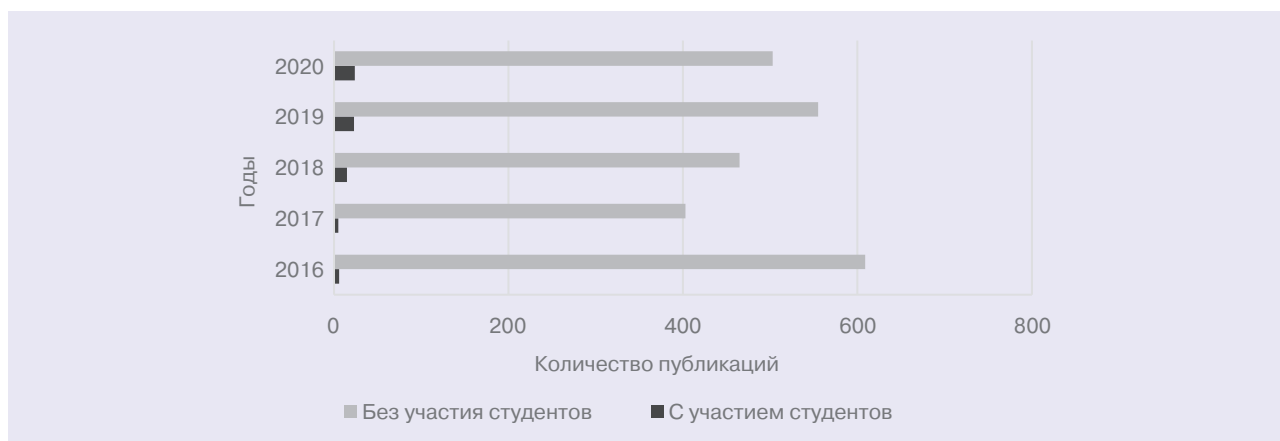


Рис. 1. Распределение публикаций по годам.

Fig. 1. Distribution of publications by years.

поступающий либо в которой поступающий указан первым в коллективе соавторов или указан наряду с первым соавтором как внесший равный вклад в опубликованную статью. Данный факт послужит дополнительным стимулом к публикации студентами работ в рецензируемых научных журналах. Стоит также заметить, что до изменений 2019 г. учет дополнительных баллов за публикации в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus, проводился некоторыми образовательными учреждениями согласно внутренним правилам приема в ординатуру, что также стало стимулом для будущих ординаторов к более активной научной деятельности. Это косвенно подтверждается ростом числа публикаций с участием студентов в 2019–2020 гг.

Установлено, что более 50% всех описанных работ с участием студентов — оригинальные исследования. Отсутствуют данные, какой именно этап работ выполнял молодой ученый, так как в российских журналах только начинает внедряться рекомендация по обозначению вклада каждого автора. Данная информация, возможно, могла бы быть источником мотивации для других студентов, которые еще не представляют своей возможной роли в крупных научных исследованиях, а также сделала бы публикации более открытыми для читателей. То, что 63% публикаций с участием студентов приходится всего на два высших учебных заведения (Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова и Казанский государственный медицинский университет), может свидетельствовать, что не во всех образовательных учреждениях отмечается тенденция к повышению качества студенческих научно-исследовательских работ.

Полученные нами результаты аналогичны данным из других стран. В Великобритании в результате анкетирования обучающихся I–V курсов выявлено, что только 14% опрошенных имели опыт публикаций,

при этом в качестве мотивации чаще всего отмечалась перспектива карьерного роста, а в числе препятствий к этому студенты преимущественно называли отсутствие возможности проводить исследования по интересующему направлению [10]. В выпусках New Zealand Medical Journal с 1999 по 2013 г. 8,9% статей было написано с участием студентов, причем за указанный период число таких работ увеличилось в 3 раза [11]. Библиометрическая оценка публикаций выпускников 6 медицинских университетов Нидерландов показала, что 14,5% студентов имеют хотя бы одну публикацию в рецензируемом журнале за последние 3 года своего обучения [12]. Авторы отмечают высокое качество этих статей, о чем позволяет судить количество цитирований на одну статью, которое превышает средние показатели по данной тематике публикаций. Следует отметить, что первым автором этой исследовательской работы также указан студент 3-го года обучения Лейденского университета [12]. В Американском журнале спортивной медицины из 708 публикаций за 1994, 2004 и 2014 гг. обнаружено в числе первых авторов 8 студентов [13]. В медицинском журнале Австралии за 2001–2014 гг. в 3,9% статей среди авторов были студенты, причем в 2014 г. в 70% таких публикаций именно студент был указан первым автором [14]. Анонимное анкетирование 2308 обучающихся немецких медицинских университетов в 2018 г. показало, что большинство имеют высокую мотивацию к научной деятельности, но отмечают низкий уровень знаний в области статистики и научного письма, что представляет препятствие для публикации в крупных медицинских изданиях [15].

Несмотря на то что в перечисленных работах использовались совершенно разные способы сбора данных, везде отмечается положительная тенденция к увеличению числа студенческих работ в рецензируемых медицинских журналах, а также неоднократно подчеркивается важность раннего вовлечения

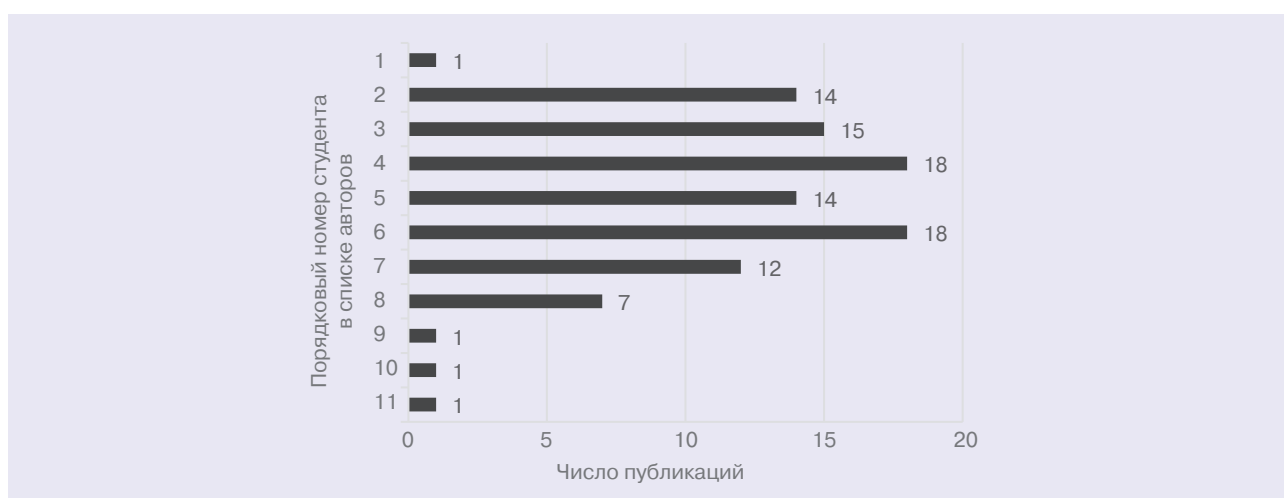


Рис. 2. Распределение публикаций в зависимости от места студентов в списке авторов публикаций.

Fig. 2. Distribution of publications depending on the place of students in the list of authors of publications.

обучающихся в научную деятельность. В наших планах значится проведение более подробного исследования с использованием анкетирования и интервьюирования публикующихся студентов для того, чтобы выяснить проблемы, с которыми сталкиваются студенты, и чего, по их мнению, не хватает в процессе обучения для качественного развития студенческой науки.

### Ограничения

Очень небольшое число журналов педиатрической тематики предоставляет доступ к полной информации обо всех авторах, а также нет единства ее представления: не везде указаны курс и факультет обучающихся, что существенно ограничило исследовательские возможности данной работы. Нигде не обозначен вклад в публикацию каждого члена авторской группы. Кроме того, так как не приводились контакты для связи с авторами работ, невозможно было провести анкетирование или интервьюирование публиковавшихся студентов. Это могло бы существенно улучшить понимание проблем, с которыми сталкиваются начинающие ученые в процессе научной деятельности.

Преимущество данного исследования состоит в том, что нами впервые оценены возможности публикации российских студентов-медиков в рецензируемых научных изданиях педиатрической направленности. Однако ручной метод отбора

публикаций мог привести к непреднамеренным ошибкам, таким как пропуск очередной статьи с участием студента в каталоге журнала; кроме того, нами был выбран узкий временной промежуток публикаций — всего 5 лет.

### Заключение

В нашей стране наблюдается рост публикационной активности студентов-медиков, выражающийся в увеличении количества работ с их участием в ведущих педиатрических изданиях, индексируемых в международных базах данных. По своим наукометрическим показателям эти работы существенно не отличаются от общего массива статей в анализируемых журналах, что свидетельствует об их достаточно высокой научной ценности.

Мы считаем, что вовлечение обучающихся в исследовательскую деятельность должно происходить во всех медицинских образовательных учреждениях и поощряться их руководством. Под началом опытных преподавателей студенты любых специальностей могут не только вносить свой вклад в сбор материалов для исследования и их статистическую обработку, но и, возможно, предложить новые идеи, основанные на передовых медицинских знаниях. Ранний научный рост молодых специалистов позволит им легче адаптироваться к высокой скорости развития мировой медицинской науки и повысит их конкурентоспособность на рынке труда.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Дегтярева Е.С., Яковенко Н.С. Анализ вовлеченности студентов второго курса лечебного факультета ВГМУ в научно-исследовательскую деятельность вуза. Молодежный инновационный вестник 2018; 7(S1): 352–353. [Degtjarjova E.S., Jakovenko N.S. Analysis of the involvement of second-year students of the medical faculty of VSMU in the research activities of the university. Molodezhnyi innovatsionnyi vestnik 2018; 7(S1): 352–353. (in Russ.)]
2. Markin D.A., Yakovenko N.S., Varnavskaia E.V. Analysis of student publication activity in the field of medical sciences. Youth innovative bulletin 2019; 8(2): 562–563
3. Борисова Е.А., Филозон А.А. Научно-исследовательская деятельность студентов младших курсов в медицинском вузе. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья 2016; 64: 3–7. [Borisova E.A., Filozon A.A. Research activities of junior students at a medical university. Nauchno-meditsinskii vestnik Central'nogo Chernozem'ya 2016; 64: 3–7. (in Russ.)]
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11.05.2017 г. № 212н «Об утверждении Порядка приема на обучение по образовательным программам высшего образования — программам ординатуры». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated May 11, 2017 No. 212n «On approval of the Procedure for admission to study in educational programs of higher education — residency programs (in Russ.)] <https://base.garant.ru/71692980/> Ссылка активна на 23.02.2022.
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.11.2019 № 946н «О внесении изменения в Порядок приема на обучение по образовательным программам высшего образования — программам ординатуры, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 мая 2017 г. № 212н». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 21, 2019 No. 946n «On Amendments to the Procedure for Admission to Educational Programs of Higher Education — Residency Programs, approved by Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of May 11, 2017 No. 212n» (in Russ.)] <https://base.garant.ru/73364115/> Ссылка активна на 23.02.2022.
6. Журнал «Российский вестник перинатологии и педиатрии» [Journal «Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii» (in Russ.)] <https://www.ped-perinatology.ru/> Ссылка активна на 23.02.2022.
7. Журнал «Вопросы практической педиатрии» [Journal «Voprosy prakticheskoy pediatrii» (in Russ.)] <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/> Ссылка активна на 23.02.2022.
8. Распоряжение Правительства РФ от 28 декабря 2012 г. № 2580-р «О Стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025 г.». [Decree of the Government of the Russian Federation of December 28, 2012 N 2580-r «On the Strategy for the Development of Medical Science in the Russian Federation for the period up to 2025» (in Russ.)] <https://base.garant.ru/70292396/> Ссылка активна на 23.02.2022.
9. Указ Президента Российской Федерации от 01.12.2016 г. № 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». [Decree of the President of the Russian Federation of December 1, 2016 No. 642 «On the Strategy for Scientific and Technological Development

- of the Russian Federation» (in Russ.)) <https://base.garant.ru/71551998> (Ссылка активна на 23.02.2022)
10. Griffin M.F., Hindocha S. Publication practices of medical students at British medical schools: experience, attitudes and barriers to publish. *Med Teach* 2011; 33(1): e1–8. DOI: 10,3109/0142159X.2011,530320
  11. Al-Busaidi I.S., Al-Shaqsi S.Z. Students' contribution to the New Zealand Medical Journal: a 14-year review. *N Z Med J* 2015; 128(1412): 47–52
  12. Van Eyk H.J., Hooiveld M.H., Van Leeuwen T.N., Van der Wurff B.L., De Craen A.J., Dekker F.W.; NVMO-Special Interest Group on Scientific Education. Scientific output of Dutch medical students. *Med Teach* 2010; 32(3): 231–235. DOI: 10,3109/01421591003596592
  13. Schrock J.B., Kraeutler M.J., McCarty E.C. Trends in Authorship Characteristics in The American Journal of Sports Medicine, 1994 to 2014. *Am J Sports Med* 2016; 44(7): 1857–1860. DOI: 10,1177/03635465166639955
  14. Alamri Y., Osman M. A review of student contribution to the Medical Journal of Australia between 2001 and 2014. *Med J Aust* 2018; 208(4): 189–190. DOI: 10,5694/mja16,00698
  15. Ratte A., Drees S., Schmidt-Ott T. The importance of scientific competencies in German medical curricula — the student perspective. *BMC Med Educ* 2018; 18(1): 146. DOI: 10,1186/s12909–018–1257–4

Поступила: 17.05.21

Received on: 2021.05.17

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

Нефронофтиз вследствие мутации гена *TMEM67*

Э.Ф. Андреева, Н.Д. Савенкова

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

Nephronophthisis due to mutation in the *TMEM67* gene

E.F. Andreeva, N.D. Savenkova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Актуальность проблемы обусловлена высокой распространенностью и клинической гетерогенностью наследственных кистозных заболеваний почек. В условиях фенотипического разнообразия нефронофтиза и связанных с ним синдромов, для которых в большинстве случаев характерен аутосомно-рецессивный тип наследования, необходима диагностика генотипа, что позволяет персонализировать выбор лечебных воздействий с учетом индивидуальных (генетических) особенностей заболевания у конкретного пациента.

Представлен обзор литературы по особенностям клинического фенотипа и генотипа нефронофтиза и связанных с ним синдромов, развившихся вследствие мутации гена *TMEM67* (синдром Meckel–Gruber-3, синдром Bardet–Biedl-14, синдром Joubert-6, синдром COACH-1, синдром RHYS). На примере пробанда с пренатально выявленными кистами почек, нефронофтизом артериальной гипертензией с рождения продемонстрированы особенности течения и диагностики нефронофтиза-11 вследствие мутации гена *TMEM67*. Трудности дифференциального диагноза у пациентов при отрицательном семейном анамнезе подтверждают важность проведения молекулярно-генетического исследования.

**Ключевые слова:** дети, нефронофтиз, ген *TMEM67*, нефронофтиз-связанные синдромы.

**Для цитирования:** Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Нефронофтиз вследствие мутации гена *TMEM67*. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 121–126. DOI: 10,21508/1027-4065-2022-67-2-121-126

The urgency of the problem is due to the prevalence and clinical heterogeneity of hereditary cystic kidney diseases. The phenotypic diversity of nephronophthisis and nephronophthisis-related syndromes, which in most cases are characterized by an autosomal recessive type of inheritance, suggests the necessity of genotype diagnosis to personalize the choice of therapeutic means, taking into account the individual (genetic) characteristics of the disease in a particular patient. The article provides a review of the literature on the characteristics of the clinical phenotype and genotype of nephronophthisis and nephronophthisis-related syndromes that developed as a result of mutations in the *TMEM67* gene (Meckel–Gruber 3 syndrome, Bardet–Biedl 14 syndrome, Joubert 6 syndrome, COACH 1 syndrome, RHYS syndrome). On the example of a proband with prenatally identified renal cysts and nephrogenic arterial hypertension (AH) from birth, the features of the course and diagnosis of nephronophthisis-11 due to mutations in the *TMEM67* gene were demonstrated. Difficulties in differential diagnosis in patients with a negative family history confirm the importance of molecular genetic testing.

**Key words:** Children, nephronophthisis, *TMEM67* gene, nephronophthisis-related syndromes.

**For citation:** Andreeva E.F., Savenkova N.D. Nephronophthisis due to mutation in the *TMEM67* gene. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(2): 121–126 (in Russ). DOI: 10,21508/1027-4065-2022-67-2-121-126

**Н**ефронофтиз (ORPHA:655) — тубулоинтерстициальное заболевание почек с аутосомно-рецессивным типом наследования, встречается с частотой 1:50 тыс. — 1000 тыс. новорожденных и служит самой частой (10–25%) генетической причиной терминальной уремии у детей и подростков [1–5]. Нефронофтиз-связанные цилиопатии (NPHP-RC, nephronophthisis-related ciliopathy) — термин, объединивший группу генетически гетерогенных наследственных заболеваний (синдромов), чаще с аутосомно-рецессивным типом наследования, которые, как и нефронофтиз, развиваются при мутациях в генах,

кодирующих белки первичных ресничек и центросом, приводя к цилиарной дисфункции и разнообразию клинических фенотипов [4, 6–8]. Нефронофтиз в структуре наследственных синдромов сочетается с фиброзом печени, дегенерацией сетчатки, гипоплазией червя мозжечка, аномалиями скелета, дисплазией эктодермы, пороками развития головного мозга, неврологическими нарушениями [8, 9].

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ, X пересмотр), нефронофтиз рассматривают в подклассе Q61,5 — Медуллярный кистоз почки, губчатость почки или в классах и подклассах соответствующих наследственных синдромов. Клинические типы нефронофтиза различаются по возрасту к моменту исхода в терминальную стадию хронической болезни почек. В настоящее время выделяют следующие клинические типы нефронофтиза:

— инфантильный (ORPHA 93591, OMIM 602088, OMIM 615382, OMIM 604387, OMIM 613820, OMIM 614844);

© Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д., 2022

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

Андреева Эльвира Фаатовна — к.м.н., доц. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8753-1415  
e-mail: A-Elvira@yandex.ru

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

– ювенильный (ORPHA 93592, OMIM 256100, OMIM 615382, OMIM 606966);

– нефронофтиз с поздним началом (юношеский, взрослый) (ORPHA 93589, OMIM 604387, OMIM 613159, OMIM 617271, OMIM 606966, OMIM 613824) [1, 2, 5, 7, 8, 10, 11].

Клинические проявления нефронофтиза чаще остаются незамеченными до формирования почечной недостаточности. Первые симптомы нефронофтиза неспецифичны: анемия, задержка роста, энурез, полиурия и полидипсия как проявления нарушения концентрационной функции почек, никтурия, синдром хронической усталости, мышечные спазмы и судороги. На ранних стадиях заболевания может отсутствовать артериальная гипертония, нехарактерны изменения осадка мочи. Общий объем почек (total kidney volume, ТКВ) у детей и подростков с нефронофтизом может быть вариабельным по результатам ультразвукового исследования, уменьшаясь к моменту исхода в терминальную стадию хронической болезни почек [4, 8, 9, 12]. В 10–20% случаев нефронофтиз сочетается с внепочечными проявлениями [3, 6, 10, 11].

В работе D.A. Braun и F. Hildebrandt (2016) [8] представлен обзор данных литературы за 20 лет с указанием более 90 генов, мутации которых служат причиной нефронофтиза и нефронофтиз-связанных цилиопатий. В настоящее время известно более 20 генов, служащих моногенной причиной изолиро-

ванного нефронофтиза. В табл. 1 представлены данные OMIM по систематике нефронофтиза [1].

Ген *TMEM67* (*transmembrane protein 67*) расположен на хромосоме 8q22,1 и кодирует структурный белок цилии (мекелин или трансмембранный белок 67), патогенные варианты в этом гене служат причиной развития цилиопатий с аутосомно-рецессивным типом наследования: нефронофтиза-11, синдромов Meckel–Gruber-3, Bardet–Biedl-14, Joubert-6, COACH-1, RHYNS. В табл. 2 представлена сравнительная характеристика особенностей фенотипа и генотипа заболеваний, развивающихся в детском возрасте вследствие мутаций гена *TMEM67* [1, 3, 4, 12–16].

По данным литературы поликистозная болезнь почек с аутосомно-рецессивным типом наследования (OMIM 263200) вследствие мутации гена *PKHD1* и нефронофтиз-3 (OMIM 604387) — фенкопии цилиопатий, развившихся вследствие мутации гена *TMEM67*, общими характеристиками которых служат отсутствие отчетливой визуализации при ультразвуковом исследовании почечных кист с рождения, отрицательный семейный анамнез по кистозным болезням почек и печени, гиперэхогенность и отсутствие корково-мозговой дифференцировки паренхимы обеих увеличенных в объеме почек в сочетании с фиброзом печени, артериальной гипертонией в неонатальном периоде у пробанда. Отличительной особенностью нефронофтиза-3, который большинство авторов относят к нефронофтизу с поздним

Таблица 1. Систематика нефронофтиза по данным OMIM [1]

Table 1. Systematization of nephronophthisis according to OMIM [1]

Название заболевания (OMIM)	Символ гена (локус по OMIM)	Хромосомная локализация	Тип наследования
NRHP1(256100)	<i>NRHP1</i> (607100)	2q13	АР
NRHP2(602088)	<i>INVS</i> (243305)	9q31,1	АР
NRHP3(604387)	<i>NRHP3</i> (608002)	3q22,1	АР
NRHP4(606966)	<i>NRHP4</i> (607215)	1p36,31	АР
NRHP5(609254)	<i>IQCB1</i> (609237)	3q13,33	АР
NRHP7(611498)	<i>GLIS2</i> (608539)	16p13,3	
NRHP9(613824)	<i>NEK8</i> (609799)	17q11,2	
NRHP11(613550)	<i>TMEM67</i> (609884)	8q22,1	АР
NRHP12(613820)	<i>TTC21B</i> (612014)	2q24,3	АД, АР
NRHP13(614377)	<i>WDR19</i> (608151)	4p14	АР
NRHP14(614844)	<i>ZNF423</i> (604557)	16q12,1	АД, АР
NRHP15(614845)	<i>CEP164</i> (614848)	11q23,3	АР
NRHP16(615382)	<i>ANKS6</i> (615370)	9q22,33	АР
NRHP18(615862)	<i>CEP83</i> (615847)	12q22	АР
NRHP19(616217)	<i>DCDC2</i> (605755)	6p22,3	АР
NRHP20(617271)	<i>MAPKBP1</i> (616786)	15q15,1	АР
NRHPL1 (613159)	<i>XPNPEP3</i> (613553)	22q13,2	АР

Примечание. NRHP — нефронофтиз; АР — аутосомно-рецессивный, АД — аутосомно-доминантный.

началом (ORPHA:93589, юношеский, взрослый, late-onset nephronophthosis), считают прогрессирующее почечной недостаточности до терминальной уремии к 19–22 годам, однако описаны случаи тяжелого течения нефронофтиза-3 с рождения с летальным исходом в неонатальном периоде [1, 2, 15–18].

Таким образом, дифференциальный диагноз должен проводиться между нефронофтизом и связанными с ним синдромами во всех случаях выявления почечных кист и/или гиперэхогенности паренхимы обеих почек у плода как при наличии, так и в отсутствие сопутствующего маловодия с развитием Поттер-фенотипа и внепочечных проявлений в виде поражения центральной нервной системы, печени, органов зрения и слуха, аномалий и пороков развития скелета, сердца и сосудов [15–20].

**Клинический случай.** Мальчик (2020 г. р.) родился от второй нормально протекавшей беременности, срочных родов (масса при рождении 3690 г, длина тела 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов). Семья с отрицательным анамнезом по кистозным заболеваниям, родители не являются кровными родственниками.

Из анамнеза заболевания известно, что впервые двусторонние кисты почек выявлены пренатально у плода при третьем ультразвуковом скрининге, количество околоплодных вод соответствовало сроку гестации. После рождения признаков дыхательной недостаточности, судорожного синдрома, клинических проявлений острого повреждения почек не выявлено. По результатам ультразвукового исследования на 2-е сутки после рождения подтверждены увеличение объема обеих почек (TKV 84,1 см<sup>3</sup>) и гиперэхогенность паренхимы в отсутствие корково-мозговой дифференцировки паренхимы, губчатая эхоструктура паренхимы представлена множеством мелких (до 3 мм) кистозных образований. С 3-х суток диагностированы артериальная гипертония (121/65 мм рт.ст.), гиперренинемия (218 пг/мл), гипонатриемия (127 ммоль/л), диурез адекватный. По результатам эхокардиографии — открытое овальное окно 3,5 мм с лево-правым сбросом, осмотрен кардиологом — данных, подтверждающих врожденный порок сердца и крупных сосудов, не выявлено. В возрасте 14 дней по результатам компьютерной томографии — контур почек лобуляр-

Таблица 2. Особенности фенотипа и генотипа заболеваний, обусловленных мутациями гена *TMEM67*  
Table 2. Features of the phenotype and genotype of diseases developing as a result of mutations in the *TMEM67* gene

Заболевание, ген, наследование	Фенотип
Нефронофтиз-11 (613550); <i>TMEM67</i> , AP	Задержка роста, анемия, врожденный фиброз печени, задержка психомоторного развития, легкая атрофия коры головного мозга, дегенерация сетчатки, анизокория, косоглазие, нистагм, TKV увеличен, тХБП у детей в возрасте старше 6–9 лет и подростков
Синдром Meckel–Gruber-3 (607361); <i>TMEM67</i> , AP	Врожденный фиброз печени, аномалии желчевыводящих протоков, затылочное энцефалоцеле, мальформация среднего мозга, аномалия развития мозжечка (синдром Dandy–Walker), гидроцефалия, «волчья пасть», постаксиальная полидактилия рук и ног, летальный исход внутриутробно или в перинатальном периоде, TKV увеличен
Синдром Bardet–Biedl-14 (615991); <i>TMEM67</i> и <i>CEP290</i> , AP	Ожирение, задержка развития, умственная отсталость, пигментный ретинит, тХБП
Синдром Joubert-6 (610688); <i>TMEM67</i> , AP	Отставание в физическом развитии, врожденный фиброз печени, аномалии желчевыводящих протоков, задержка развития/умственная отсталость, признак «коренного зуба»/«зуба-моляра» (по результатам магнитно-резонансной томографии), гипоплазия/аплазия червя мозжечка, глубокая задняя межножковая ямка, утолщение и удлинение верхних ножек мозжечка, аномалии IV желудочка, мышечная гипотония, атаксия, глазодвигательные нарушения, окуломоторная апраксия, дегенерация сетчатки, хориоретинальная колобома, слепота, нарушение регуляции дыхания, полидактилия, нефронофтиз, тХБП
Синдром COACH-1 (216360); <i>TMEM67</i> , AP	Начало в грудном возрасте, низкий рост, врожденный фиброз (цирроз) печени, аномалии желчевыводящих протоков, синдром портальной гипертензии, задержка развития, умственная отсталость, олигофрения, гипотония, атаксия, гиперрефлексия, судороги, гипоплазия/аплазия червя мозжечка, признак «коренного зуба»/«зуба-моляра», колобома зрительного нерва, нистагм, глазодвигательная апраксия, гипертелоризм, нефронофтиз, тХБП (могут отсутствовать поражение почек и колобома)
Синдром RHYNS (602152); <i>TMEM67</i> , AP	Невысокий рост, отставание костного возраста, врожденные параличи черепных нервов, птоз, косоглазие (экзотропия), пигментный ретинит, односторонняя тяжелая нейро-сенсорная тугоухость, генерализованная остеопения, утолщение свода черепа, сколиоз, неровные края вертлужных впадин, гипоплазия подвздошных костей, истончение коры диафизов, гипоплазия эпифизов, изменение радиусов, длины, истончение трубчатых костей, брахидактилия, гипопитуитаризм, дефицит соматотропного и тиреотропного гормонов, нефронофтиз, тХБП

Примечание. тХБП — терминальная стадия хронической болезни почек; AP — аутосомно-рецессивный.

ный, кортикальная пластинка неравномерно истончена, признаки множественных кист обеих увеличенных почек (правая почка 73×47×43 мм, левая почка 76×47×36 мм), медуллярное вещество на уровне почечных кист не дифференцируется, патологических образований в печени, селезенке, поджелудочной железе не обнаружено. На 21-й день жизни функция почек сохранена (креатинин крови 37 мкмоль/л), гипонатриемия (131 ммоль/л), ацидоз и анемия не выявлены. На фоне антигипертензивной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в дозе 0,5 мг/кг/сут нормализация артериального давления до 74/40 мм рт.ст.

Дифференциальный диагноз у ребенка проводили с вариантами инфантильного клинического типа нефронофтиса. Убедительных данных в пользу фенотипа нефронофтиса-2, нефронофтиса-16, нефронофтиса-3, нефронофтиса-12, нефронофтиса-14, для которых характерна почечная недостаточность, прогрессирующая в грудном возрасте, и внепочечные проявления цилиопатии, не получено.

В возрасте 2 мес (масса 5,6 кг, длина тела 57 см) ребенок по месту жительства осмотрен офтальмологом, хирургом, неврологом, проведена нейросонография — патологии не выявлено, при эхокардиографии определяется межпредсердное сообщение (открытое овальное окно) 2 мм.

В клинике нефрологии ребенок обследован в возрасте 3 мес в связи с эпизодами подъема артериального давления до 140/75 мм рт.ст. На момент госпитализации физическое (масса 6,1 кг, длина тела 58 см) и психомоторное (гулит, улыбается, узнает маму, уверенно держит голову в положении лежа на животе и в вертикальном положении, следит за игрушкой) развитие соответствуют возрасту, сохраняется нефрогенная артериальная гипертензия, гиперренинемия (244 пг/мл), выявлены компенсированный метаболический ацидоз, легкая степень гипохромной микроцитарной норморегенераторной анемии. По результатам ультразвукового исследования общий объем почек увеличен (ТКВ 100 см<sup>3</sup>), паренхима мозгового слоя представлена диффузными мелкими кистами (максимальный размер кисты 5 мм), сохраняются гиперэхогенность паренхимы, снижение корково-мозговой дифференцировки паренхимы почек, гепатомегалия. Увеличена доза антигипертензивного средства до 3 мг/кг/сут, на фоне лечения артериальное давление стабильно в пределах 81/67 мм рт.ст. (во сне) до 85/76–100/75 мм рт.ст. (в периоды бодрствования). С учетом отрицательного семейного анамнеза (обследованы ультразвуковым методом родственники в 3 поколениях, включая сибса 4,5 года), особенностей диагностики (пренатальное выявление двусторонних почечных кист преимущественно расположенных в мозговом слое паренхимы в отсутствие маловодия) и клинического течения заболевания — нефромегалия с рождения, нефрогенная артериаль-

ная гипертензия с 3-х суток после рождения, в возрасте 3 мес отсутствие клинико-биохимических признаков врожденного фиброза печени, признаков почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации 70 мл/мин), внепочечных проявлений в виде поражения центральной нервной системы, скелета, сердца, органов дыхания, зрения и слуха, клинический диагноз трактовался как поликистоз почек с аутосомно-рецессивным типом наследования, с сохранной функцией почек. Для исключения фенотипа наследственной кистозной болезни почек с согласия родителей ребенку грудного возраста проведено молекулярно-генетическое исследование. Анализ полноэкзомного секвенирования ДНК выявил у пробанда патогенный вариант с рецессивным типом наследования в гомо-/гемизиготном состоянии с.1843 T>C: p.Cys615Arg гена *TMEM67*.

В возрасте 5 мес функция почек сохранена (скорость клубочковой фильтрации 70 мл/мин), гиперренинемия (128 пг/мл), гиперальдостеронемия (506 пг/мл), гипонатриемия (134 ммоль/л), повышение активности трансаминаз (аланинаминотрансфераза 63 ед/л, аспаратаминотрансфераза 68 ед/л) в сыворотке крови, анемия легкой степени тяжести (гемоглобин 101 г/л, эритроциты 3,59·10<sup>12</sup>/л), нормохромная (МСН 82,2 пг, МСНС 34,3), нормоцитарная (MCV 82 fl), норморегенераторная (Ret 2‰). В возрасте 8 мес у ребенка выявлены биохимические признаки минимального цитолиза и холестаза, которые расценены как результат реактивного состояния печени и дискинетических явлений со стороны желчевыводящих путей, по поводу чего проведен курс гепатопротекторного препарата на основе урсодезоксихолевой кислоты, в результате лечения отмечена положительная динамика.

На момент описания клинического случая ребенок в возрасте 1 года не имеет отставания в физическом и психомоторном развитии, признаков почечной недостаточности. Наличие нефрогенной артериальной гипертензии у пробанда с двусторонними множественными мелкими (до 5 мм) диффузными паренхиматозными (преимущественно в мозговом слое) кистами почек, нефро- и гепатомегалии по данным ультразвукового исследования и результаты молекулярно-генетического исследования (обнаружен патогенный вариант в гомо-/гемизиготном состоянии с.1843 T>C: p.Cys615Arg гена *TMEM67*) позволяют трактовать диагноз следующим образом: нефронофтис-11 вследствие мутации гена *TMEM67* с сохранной функцией почек. Нефрогенная артериальная гипертензия требует продолжения лечения и последующего наблюдения.

## Обсуждение

Среди наследственных кистозных болезней почек в 25–50% случаев встречаются фенотипы, которые характеризуются сходством ренальных и экстраренальных проявлений в отсутствие четко различимых

почечных кист по результатам ультразвукового исследования как пренатально, так и до наступления терминальной стадии хронической болезни почек после рождения [17, 18, 21]. Нефронофтиз и нефронофтиз-связанные цилиопатии имеют разнообразные клинические проявления (фиброз печени и кортико-медуллярные почечные кисты, пороки развития мозга, дегенерацию сетчатки, деформации скелета, отставание в росте и развитии, пороки сердца, дисморфизм лица, situs inversus) в детском возрасте, что в сочетании с генетической гетерогенностью этой группы заболеваний (синдромов) повышает число фенокопий [4, 6–8]. Несмотря на успехи молекулярной генетики, генетическая основа нефронофтиза и нефронофтиз-связанных цилиопатий в 40–75% случаев остается не раскрытой. При подозрении на фенокопию заболевания рекомендуют проведение полноэкзомного секвенирования ДНК [8, 21, 22]. При тяжелых неонатальных фенотипах кистозной болезни почек молекулярно-генетический метод диагностики позволяет выявить мутации в нескольких генах (дигенная болезнь), важных для формирования почечных кист [21, 23]. Для нефронофтиза-11, развивающегося вследствие миссенс-мутаций гена *TMEM67* (p.Cys615Arg), характерен менее тяжелый фенотип в отличие от синдрома Meckel–Gruber-3 или синдрома Joubert-6 [13, 14]. Для гомозиготного варианта с.1843 T>C: p.Cys615Arg гена *TMEM67* характерны увеличение объема почек при рождении и врожденный фиброз печени, описаны случаи как без неврологических проявлений (задержка статомоторного развития, атрофия коры головного мозга, агенезия червя мозжечка) и аномалий органа зрения (страбизм, нистагм, дегенерация сетчатки), так и с их подтверждением. При мутациях гена *TMEM67* описана высокая вероятность снижения обоняния (гипосмия) у детей и подростков. Считают, что это клиническое проявление связано с цилиопатией назального эпителия в структуре основного заболевания, а не с состоянием функции почек, так как степень выраженности гипосмии не зависит

от стадии хронической болезни почек [24]. Фенотип при мутациях *TMEM67* характеризуют пролапс митрального клапана, двустворчатый аортальный клапан, дефект межпредсердной перегородки [25]. Терминальная стадия почечной недостаточности у пациентов с гомозиготным вариантом с.1843 T>C: p.Cys615Arg гена *TMEM67*, по данным авторов, наступает в возрасте старше 6–9 лет (чаще у подростков). Не отмечено рецидивов нефронофтиза в трансплантате, внепочечные проявления прогрессируют независимо от проведенной трансплантации почки [1, 15–18, 21, 22].

Подтверждение мутации гена при молекулярно-генетическом исследовании открывает новые возможности персонализированного подхода к выбору терапии наследственного заболевания с учетом генетических особенностей конкретного пациента [26, 27]. В представленном клиническом наблюдении ребенка с нефронофтизом-11 (ORPHA:655) установление мутации гена *TMEM67* позволило успешно сочетать нефро- и гепатопротективное, антигипертензивное лечение, избегая полипрагмазии и ее осложнений, проводить контроль развития известных при данном генотипе ренальных и экстраренальных осложнений, оценить риск прогрессирования в терминальную стадию хроническую болезнь почек и осуществлять подготовку к терапии, замещающей функцию почек.

## Заключение

Представленные в статье обзор литературы и клиническое наблюдение демонстрируют актуальность проблемы, которая включает как клинико-генетическую гетерогенность нефронофтиза и связанных с ним синдромов, так и разнообразие описанных фенокопий, что обосновывает ценность молекулярно-генетического исследования для исключения ошибок в диагностике и лечении (особенно у пациентов с отрицательным семейным анамнезом) и продолжения поиска таргетной терапии данной группы редких (орфанных) наследственных заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. An online catalog of human genes and genetic disorders. <https://omim.org>. <https://omim.org/entry/256100>. Ссылка активна на 22.12.2021
2. The portal for rare diseases and orphan drugs. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=655](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=655). Ссылка активна на 22.12.2021
3. Wolf M.T.F. Nephronophthisis and related syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27(2): 201–211. DOI: 10,1097/top.000000000000194
4. Kang H.G., Cheong H. Nephronophthisis. *Child Kidney Dis* 2015; 19: 23–30. DOI: 10,3339/chikd.2015.19.1.23
5. Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д. Нефронофтиз у детей. В: Наследственные болезни почек у детей. Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Андреева Э.Ф., Семенова О.А., Папаян К.А. Руководство для врачей под редакцией Н.Д. Савенковой. СПб.: Левша. Санкт-Петербург, 2020; 299–309 [Andreeva E.F., Savenkova N.D. Nephronophthisis in children. In: Hereditary kidney disease in children. Savenkova N.D., Leviashvili Zh.G., Andreeva E.F., Semenova O.A., Parayan K.A. A guide for doctors edited by N.D. Savenkova. SPb.: Levsha. Sankt-Peterburg, 2020; 299–309. (in Russ.)]
6. Mochizuki T., Makabe S., Aoyama Y., Kataoka H., Nitta K. New insights into cystic kidney diseases. Recent advances in the pathogenesis and treatment of kidney diseases. Editor Nitta K. *Contrib Nephrol*. Basel; Karger, 2018; 195: 31–41. DOI: 10,1159/000486932
7. Abdelwahed M., Maaloul I., Benoit V., Hilbert P., Hachicha M., Kamoun H. et al. Copy-number variation of the *NPHP1* gene in patients with juvenile nephronoph-

- thisis. *Acta Clinica Belgica* 2021; 76(1): 16–24. DOI: 10.1080/17843286.2019.1655231 Epub 2019; Aug 10
8. *Braun D.A., Hildebrandt F.* Ciliopathies. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology 2016; 9(3): a028191. DOI: 10.1101/cshperspect.a028191
  9. *Stokman M.F., van der Zwaag B., van de Kar N.C.A.J., van Haelst M.M., van Eerde A.M., van der Heijden J.W. et al.* Clinical and genetic analyses of a Dutch cohort of 40 patients with a nephronophthisis-related ciliopathy. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(10): 1701–1712. DOI: 10.1007/s00467–018–3958–7
  10. *Luo F., Tao Y-H.* Nephronophthisis: A review of genotype-phenotype correlation. *Nephrol* 2018; 23 (10): 904–911. DOI: 10.1111/nep.13393
  11. *Sweeney Jr W.E., Gunay-Aygun M., Patil A., Avner E.D.* Childhood Polycystic Kidney Disease *Pediatric Nephrology*, 7nd ed. Editors Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P., Yoshikawa N., Emma F., Goldstein S.L. *Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg*, 2016; 1103–1153. DOI: 10.1007/978–3–662–43596–0
  12. *König J., Kranz B., König S., Schlingmann K.P., Titieni A., Tönshoff B. et al.* Phenotypic spectrum of children with nephronophthisis and related ciliopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12 (12): 1974–1983. DOI: 10.2215 / cjn.01280217
  13. *Szymanska K., Hartill V.L., Johnson C.A.* Unraveling the genetics of Joubert and Meckel-Gruber syndromes. *J Pediatr Genet* 2014; 3(2): 65–78. DOI: 10.3233/PGE-14090
  14. *Chaki M., Hoefele J., Allen S.J., Ramaswami G., Janssen S., Bergmann C. et al.* Genotype — phenotype correlation in 440 patients with NPHP-related ciliopathies. *Kidney Int* 2011; 80: 1239–1245. DOI: 10.1038/ki.2011.284
  15. *Rasmussen M., Sunde L., Nielsen M.L., Ramsing M., Petersen A., Hjortshøj T.D. et al.* Targeted gene sequencing and whole-exome sequencing in autopsied fetuses with prenatally diagnosed kidney anomalies. *Clinic Genet* 2018; 93(4): 860–869. DOI: 10.1111/cge.13185
  16. *Gunay-Aygun M., Parisi M.A., Doherty D., Tuchman M., Tsilou E., Kleiner D.E. et al.* MKS3-related ciliopathy with features of autosomal recessive polycystic kidney disease, nephronophthisis, and Joubert syndrome. *J Pediatr* 2009; 155(3): 386–392. e1 DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.03.045
  17. *Szabó T., Orosz P., Balogh E., Jávorszky E., Mátyus I., Bereczki C. et al.* Comprehensive genetic testing in children with a clinical diagnosis of ARPKD identifies phenocopies. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(10): 1713–1721. DOI: 10.1007/s00467–018–3992–5
  18. *Otto E.A., Tory K., Attanasio M., Zhou W., Chaki M., Paruchuri Y. et al.* Hypomorphic mutations in meckelin (MKS3/TMEM67) cause nephronophthisis with liver fibrosis (NPHP11). *J Med Genet* 2009; 46: 663–670. DOI: 10.1136/jmg.2009.066613
  19. *Игнатова М.С., Длин В.В., Новикова П.В.* Наследственные болезни органов мочевой системы у детей: руководство для врачей. М.: Оверлей, 2014; 348. [*Ignatova M.S., Dlin V.V., Novikova P.V.* Hereditary diseases of the urinary system in children: a guide for doctors. Moscow: Overley, 2014; 348. (in Russ.)]
  20. *Андреева Э.Ф., Савенкова Н.Д.* Ренальное маловодие и Поттер-последовательность при кистозных заболеваниях почек. *Рос вестн перинатол педиатр* 2021; 66(1): 47–51. [*Andreeva E.F., Savenkova N.D.* Renal oligohydramnios and Potter sequence with cystic kidney disease. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2021; 66(1): 47–51. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–47–51
  21. *Obeidova L., Seeman T., Fencel F., Blahova K., Hojny J., Elisakova V. et al.* Results of targeted next-generation sequencing in children with cystic kidney diseases often change the clinical diagnosis. *PLoS One* 2020; 15(6): e0235071. DOI: 10.1371/journal.pone.0235071
  22. *Otto E.A., Ramaswami G., Janssen S., Chaki M., Allen S.J., Zhou W. et al.* Mutation analysis of 18 nephronophthisis associated ciliopathy disease genes using a DNA pooling and next generation sequencing strategy. *J Med Genet* 2011; 48: 105e116. DOI: 10.1136/jmg.2010.082552
  23. *Bergmann C., von Bothmer J., Ortiz BruEchle N., Venghaus A., Frank V., Fehrenbach H. et al.* Mutations in multiple PKD genes may explain early and severe polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 2047–2056. DOI: 10.1681/ASN.2010101080
  24. *Dahmer-Heath M., Schriever V., Kollmann S., Schleithoff C., Titieni A., Cetiner M. et al.* Systematic evaluation of olfaction in patients with hereditary cystic kidney diseases/renal ciliopathies. *J Med Genet* 2021; 58(9): 629–636. DOI: 10.1136/jmedgenet-2020–107192
  25. *Van Wijngaarden A.L., Hiemstra Y.L., Koopmann T.T., Ruivenkamp C.A.L., Aten E., Schaliq M.J. et al.* Identification of known and unknown genes associated with mitral valve prolapse using an exome slice methodology. *J Med Genet* 2020; 57(12):843–850. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019–106715
  26. *Длин В.В., Морозов С.Л.* Персонализированная терапия в детской нефрологии: проблемы и перспективы. *Рос вестн перинатол педиатр* 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
  27. *Кобринский Б.А., Жаков Я.И., Сухоруков В.С.* Проблема предрасположенности к заболеваниям: классические подходы и современные технологии. *Рос вестн перинатол педиатр* 2019, 64(2): 5–12. [*Kobrinsky B.A., Zhakov Ya.I., Sukhorukov V.S.* The problem of predisposition to diseases: classic approaches and modern technologies. *Ross Vestn Perinatol Pediatr* 2019; 64(2): 5–12. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–2–5–12

Поступила: 12.01.22

Received on: 2022.01.12

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

# Клинический случай зоонозной инфекции, вызванной *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum*, у ребенка 9 лет

К.П. Яблонская<sup>1</sup>, Е.С. Кешишян<sup>1,2</sup>, Д.А. Елагин<sup>1</sup>, М.А. Климкова<sup>3</sup>, А.В. Дегтярева<sup>4,5</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;

<sup>3</sup>ООО «Бион», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

## A clinical case of *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum* infection in a 9-year-old child

K.P. Yablonskaya<sup>1</sup>, E.S. Keshishyan<sup>1,2</sup>, D.A. Yelagin<sup>1</sup>, M.A. Klimkova<sup>3</sup>, A.V. Degtyareva<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Ilynskaya hospital, Moscow region, Russia;

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

<sup>3</sup>LLC Bion, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

*Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum*, который относится к зоонозам, может быть причиной серьезной заболеваемости среди людей с иммуносупрессивными состояниями. Первый случай инфекции у человека описан в 2007 г. Представлен случай инфекции у ребенка 9 лет после трансплантации печени в анамнезе, находящегося на постоянной иммуносупрессивной терапии такролимусом, который был госпитализирован в стационар в связи с лихорадкой. При обследовании выявлено повышение уровня маркеров системной воспалительной реакции, маркеров холестаза и синдрома цитолиза, что свидетельствовало о течении холангита. Дифференциальный диагноз проводился с реакцией отторжения трансплантата. В культурах крови пациента был идентифицирован *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum*, что позволило поставить диагноз генерализованной зоонозной инфекции (ребенок часто контактировал с лошадьми) с возможным очагом в желчных протоках, что потребовало антибактериальной терапии в сочетании с кратковременной, в течение 1 дня, отменой и затем более низкой дозой иммуносупрессивной терапии (временная корректировка дозировки такролимуса). На фоне лечения отмечались купирование клинико-лабораторных признаков инфекционного процесса и нормализация функционального состояния трансплантата печени. Терапия была завершена после получения отрицательных результатов анализов крови на стерильность. Этот случай подтверждает, что *S. equi* subsp. *ruminatorum* может вызвать заболевания человека. Мы подчеркиваем полезность молекулярно-биологических тестов и масс-спектрометрии MALDI-TOF, которые следует проводить у пациентов с инфекциями, вызванными стрептококками группы С.

**Ключевые слова:** дети, клинический случай, *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum*, иммуносупрессивная терапия, состояние после трансплантации печени, MALDI-TOF.

**Для цитирования:** Яблонская К.П., Кешишян Е.С., Елагин Д.А., Климкова М.А., Дегтярева А.В. Клинический случай зоонозной инфекции, вызванной *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum*, у ребенка 9 лет. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 127–131. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-127-131

*Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum* is a zoonotic disease that can cause serious morbidity in immunocompromised people. The first case of infection in human was described in 2007. We describe a case of infection in a 9-year-old child with a history of liver transplantation, who was hospitalized for differential diagnosis of high fever on continuous immunosuppressive therapy with Tacrolimus. The examination revealed an increase in the level of systemic inflammatory response markers, cholestasis and cytolysis syndrome markers, which indicated cholangitis. Acute graft rejection was excluded. *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum* was identified in the patient's blood cultures, which made it possible to diagnose a generalized zoonotic infection (the child was often in contact with horses) with a possible focus in the bile ducts, which required antibiotic therapy in combination with short-term, within 1 day, withdrawal and then a lower dose of immunosuppressive therapy (temporary adjustment of tacrolimus dosage). During the treatment, clinical and laboratory signs of the infectious process improved, and the functional state of the liver graft normalized. Therapy was stopped after negative blood cultures were obtained. This case confirms that *S. equi* subsp. *ruminatorum* can cause human disease. We emphasize the utility of molecular biological tests and MALDI-TOF mass spectrometry to be performed in patients with infections caused by group C streptococci.

**Key words:** Children, clinical case, *S. equi* subsp. *ruminatorum*, immunosuppressive treatment, condition after liver transplantation, MALDI-TOF.

**For citation:** Yablonskaya K.P., Keshishyan E.S., Elagin D.A., Klimkova M.A., Degtyareva A.V. A clinical case of *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum* infection in a 9-year-old child. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(2): 127–131 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-127-131

**В** настоящее время информированность педиатров и даже инфекционистов о зоонозных инфекциях у детей относительно невысока. Это связано с редкостью подобных заболеваний, особенно в регионах с преимущественно городским населением

[1]. При этом зоонозы могут быть причиной серьезной заболеваемости среди людей с иммуносупрессией [2], у которых помимо всего отмечены редко встречающиеся возбудители, которые малоизвестны, вероятно, в силу технической трудности идентифи-

кации и отсутствия настороженности лабораторий в отношении целесообразности исследования материалы на эти возбудители. Один из них — *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum*. В литературе описаны три клинических случая заболеваний, связанных с данным возбудителем, два из которых отмечены у иммунонекомпетентных взрослых [3–5]. Описываемый нами случай зафиксирован у ребенка с иммуносупрессией в связи с перенесенной ранее трансплантацией печени.

**Клинический случай.** Пациент М., девочка, возраст 9 лет. Из анамнеза известно, что в возрасте 8 мес ребенку была выполнена родственная трансплантация печени в связи с билиарным циррозом в исходе атрезии желчевыводящих путей. С этого времени девочка постоянно получала иммуносупрессивную терапию препаратом такролимус, находилась под динамическим наблюдением трансплантологов и педиатра. За время наблюдения до настоящего эпизода состояние оставалось стабильным. Редко болела респираторными заболеваниями. Вела обычный образ жизни. Занималась конным спортом, общалась с лошадьми, пони в конюшне.

За 4 дня до поступления в стационар у пациентки повысилась температура тела до 39–40 °С, появилась вялость. На фоне проводимой на дому симптоматической терапии общее состояние ребенка продолжило ухудшаться, интервалы между эпизодами гипертермии на фоне применения нестероидных противовоспалительных средств стали короче (менее 4 ч), что и привело к обращению в наш стационар.

Ребенок был госпитализирован в тяжелом состоянии с клинической картиной выраженной интоксикации — лихорадка до 39–40 °С, слабость, снижение аппетита, тахипноэ до 40 в минуту, тахикардия до 120 в минуту. Кожные покровы и склеры субиктеричные, чистые от сыпи. На коже по задней

поверхности грудной клетки ссадина под корочкой без признаков воспаления. Лимфатические узлы не увеличены. Границы сердца не расширены, аускультативно тоны ясные, ритмичные. Дыхание через нос умеренно затруднено, видимого отделяемого не было. Аускультативно дыхание симметрично проводилось во все отделы, хрипы не выслушивались. Кашля не было. Живот был увеличен в объеме, мягкий, безболезненный. Печень пальпировалась в эпигастральной области (норма после родственной трансплантации печени), пальпация безболезненная. Селезенка +4 см. Дополнительный осмотр отоларинголога не выявил патологии. Дозировка такролимуса на момент поступления составляла 1 мг/сут.

Сразу при поступлении необходимо было срочно провести дифференциальный диагноз с учетом наличия иммуносупрессивного состояния ребенка, между отторжением трансплантата, развитием вторичной оппортунистической инфекции на этом фоне — цитомегаловирусная, герпетическая инфекция, повторная реактивация вируса Эпштейна–Барр, возможный риск развития аутоиммунного процесса, связанного с коронавирусной инфекцией. Дифференциальный диагноз проводился также с бактериальным холангитом либо с бактериальной инфекцией другой локализации. В зависимости от диагноза терапия могла бы носить различный характер.

При поступлении в течение первых 5 ч было проведено лабораторное и инструментальное обследование. По данным анализов крови отмечались воспалительные изменения в виде лейкоцитоза  $14,95 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилия 77,9%, увеличения уровня С-реактивного белка до 103,5 мг/л, прокальцитонина до 4,89 нг/мл. Общий анализ мочи — без патологических изменений. В биохимическом анализе крови выявлены следующие изменения: аланинаминотрансфераза 120 ед/л (норма до 45 ед/л), аспаратаминотрансфераза — 68 ед/л (норма до 45), общий билирубин — 85,5 мкмоль/л (норма до 13,7 мкмоль/л), прямая фракция билирубина — 54,5 мкмоль/л (норма до 3,4 мкмоль/л), гамма-глутамилтранспептидаза 166 ед/л (норма до 22), щелочная фосфатаза — 480 ед/л (норма до 325 ед/л). Уровни глюкозы, электролитов, протромбина, международного нормализованного отношения, холестерина, электролитов, креатинина, мочевины были в пределах возрастной нормы. Исследование иммуноглобулинов к вирусам герпеса, Эпштейн — Барр, цитомегаловирусу, а также к ДНК данных вирусов в крови методом полимеразной цепной реакции позволили исключить значимый острый инфекционный процесс.

По рентгеновским исследованиям легких и грудной клетки была исключена пневмония. Данные электрокардиографии и эхокардиографии были в норме, что позволило исключить эндокардит. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены неспецифические изменения

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Яблонская Ксения Петровна — педиатр Ильинской больницы, ORCID: 0000–0003–0008–4219  
e-mail: k.yablonskaya@ihospital.ru

Елагин Денис Александрович — педиатр Ильинской больницы,  
ORCID: 0000–0002–9383–2492

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

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

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Климкова Марина Анатольевна — зав. лабораторией ООО «Бион», врач-бактериолог, ORCID: 0000–0002–6677–4557

127106 Москва, Гостиничный проезд, д. 4 А, стр. 1

Дегтярева Анна Владимировна — д.м.н, проф., зав. отделом педиатрии института неонатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; проф. кафедры неонатологии Института здоровья детей Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000–0003–0822–751X

117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

в виде небольшого повышения эхогенности паренхимы печени и усиления сосудистого рисунка. Внутрпеченочные желчные протоки не расширены, размеры селезенки были увеличены без признаков портальной гипертензии. Другой патологии в брюшной полости не выявлено. Полученные нами результаты обследования свидетельствовали в большей мере об инфекционном генезе холангита, с целью уточнения которого было проведено микробиологическое исследование.

Образцы крови для бактериологического исследования (посева) были взяты при поступлении, до начала антибактериальной терапии, в 2 флакона FAN® Plus со средой и адсорбентами для выделения микроорганизмов из крови и стерильных биологических жидкостей (аэробный флакон BacT/ALERT FA Plus Арт. 410851 LOT 0004056804, срок годности 11.12.2021, и анаэробный флакон BacT/ALERT FN Plus Арт.410852 LOT 0004056880, срок годности 08.01.2022). Исследование проводилось на автоматическом бактериологическом анализаторе крови BacT/ALERT 3D-60 фирмы «Биомерье».

Эмпирическая антибиотикотерапия препаратом широкого спектра (цефтазидим 2 г/сут) была начата в течение 3 ч после поступления пациентки, как только мы получили первые данные, указывающие на наличие бактериальной инфекции (повышение уровня С-реактивного белка, прокальцитонина, СОЭ, нейтрофилез и др.). После инкубации посевов в BacT/ALERT 3D через 48 ч был получен сигнал о положительном росте в аэробном и анаэробном флаконах. Флаконы с кровью были удалены из анализатора и началось дальнейшее исследование биоматериала (кровь). Проведена микроскопия (бактериоскопия) из двух флаконов, окраска материала по Граму. В 2 флаконах обнаружен рост грамположительных кокков цепочками, не образующими спор, что дало предположение о стрептококковой инфекции.

Учитывая иммунный статус пациента, ограниченную природную активность цефтазидима против бактерий *Streptococcus* spp., антибактериальную терапию расширили гликопептидным антибиотиком (ванкомицин 40 мг/кг/сут), с активностью в отношении грамположительных кокков в соответствии с международными рекомендациями по лечению сепсиса у детей [6]. Принимая во внимание наличие у ребенка клинико-лабораторных признаков инфекционного процесса, а также повышение уровня такролимуса в крови, препарат был отменен в течение 24 ч и далее возобновлен прием в более низкой дозе под контролем его уровня в крови. На фоне терапии отмечалась положительная динамика в состоянии и самочувствии девочки — купировалась гипертермия, появилась активность и несколько улучшился аппетит.

При дальнейшем бактериологическом исследовании из двух флаконов в стерильных условиях был

произведен высев на диагностические питательные среды: Columbia Blood Agar Base (фирмы OXOID CM0331T с 5% добавкой бараньих эритроцитов, Chocolate Agar Base (M103) с Vitamino Growth Supplement FD025 и Haemoglobin Powder Solution фирмы Himedia FD 022, Mannitol Salt Agar OXOID REF. CM 0085, Bile Esculin Agar ISO CAT.1031. Питательные агары с посевами прошли инкубацию в термостате при температуре 35–37 °С в течение 24 ч. Через 24 ч после посева на питательных агарах Columbia Blood Agar Base и Chocolate Agar Base получен рост бета-гемолитических колоний грамположительных кокков, колонии от 0,5 до 1 мм, слизистые, круглые, блестящие, с отсутствием пигмента, отрицательные к каталазе. На Mannitol Salt Agar рост отсутствовал в течение всего исследования. На Bile Esculin Agar был едва заметный следовой рост через 48 ч.

Последующее исследование проводилось с использованием теста Rapid latex agglutination slide test for the grouping of *Streptococci*. Microgen Strep Ref M47 C. Агглютинация +/- прошла лишь с группой С и D по Лансфилду. Полученная культуры идентифицировалась на VITEK MS MALDI-TOF фирмы bioMerieux (США) выделена культура *Streptococcus equi* spp. *ruminatorum*, чувствительная к бета-лактамам, макролидам, фторхинолонам, резистентна к ко-тримоксазолу. Тест на чувствительность к антибиотикам проводился на основании документов Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST) Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease — ESCMID), версия 10 [7].

Динамика клинической картины, проведенное обследование позволили установить диагноз острой бактериальной инфекции, септицемии, вызванной *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum*. К 4-му дню лечения, кроме клинического улучшения, получена значительная нормализация лабораторных показателей: снижение уровня С-реактивного белка до 29,6 мг/л, прокальцитонина до 0,93 нг/мл, ферментов цитолиза и холестаза.

Девочка была выписана на 7-е сутки из стационара в удовлетворительном клиническом состоянии для амбулаторного долечивания в ожидании данных контрольного посева крови. Антибактериальная терапия была завершена после получения отрицательных результатов анализов крови на стерильность. После отмены антибактериальной терапии симптомы заболевания не возвращались. Функциональное состояние трансплантата печени постепенно нормализовалось, продолжена иммуносупрессивная терапия такролимусом в дозе 1 мг/сут под наблюдением педиатра.

## Обсуждение

*Streptococcus equi* относится к пиогенной группе стрептококков — к группе С по классификации Лэнсфилда [3]. Он состоит из 3 подвидов зоонозных агентов, редко регистрируемых в качестве патогенов человека [3]: *S. equi* subsp. *equi*, *S. equi* subsp. *zooepidemicus* и *S. equi* subsp. *ruminatorum*. *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum* впервые выявлен в 2004 г. при мастите у мелких жвачных животных и впоследствии был выделен от зебр, пятнистых гиен и африканских диких собак в Танзании [3, 5, 8].

Первый случай заболевания человека *S. equi* subsp. *ruminatorum* зарегистрирован в 2007 г. [3]. В литературе в 2 случаях из 3 пациенты имели контакт с лошадьми. В нашем случае также имелся тесный общения ребенок с лошадьми: девочка занималась конным спортом, ухаживала за лошадьми. О возможном заболевании лошади нами были переданы сведения на конюшню.

Один из факторов риска развития инфекционных осложнений после трансплантации — пожизненное применение иммуносупрессии для предотвращения острого отторжения трансплантата [9]. Ингибитор кальциневрина такролимус, с его мощным подавляющим действием на адаптивный иммунитет является одним из основных средств против отторжения, используемых в настоящее время [10]. До 22% реципиентов органов могут столкнуться с развитием инфекционных осложнений в течение первых 5 лет после трансплантации, однако 69% таких эпизодов возникают в первый год после операции [11]. В то же время почти половина педиатрической популяции реципиентов трансплантата печени испытывают хотя бы один эпизод острого отторжения [12].

Вся сложность данного случая заключалась в том, что диагноз необходимо было поставить в максимально короткие сроки, так как необходимая терапия могла бы давать совершенно противоположные эффекты. В случае отторжения трансплантата

связанные с ним воспалительные процессы требовали усиления иммуносупрессивной терапии и консультирования для дальнейшей тактики с хирургами-трансплантологами и перевода в соответствующий стационар. При ситуации бактериальной и/или вирусной инфекции без отторжения трансплантата необходимо было кратковременно отменить или снизить дозу иммуносупрессора и усилить антибактериальную терапию. В нашем наблюдении был диагностирован редкий вариант инфекции, что, по-видимому, обусловлено тесным контактом ребенка с источником инфекции и наличием иммунодефицитного состояния на фоне постоянной иммуносупрессивной терапии.

Эмпирическая антибиотикотерапия широкого спектра одним или большим числом препаратов должна быть назначена у подобных пациентов после оценки вероятности наличия резистентных возбудителей [6]. После уточнения возбудителя по результатам микробиологических исследований рекомендуется применение целенаправленной антимикробной терапии с учетом чувствительности [6]. Антибактериальная терапия симптоматических инфекций кровотока проводится не менее 7 дней [9]. Мониторинг концентрации такролимуса в крови пациента необходим для адекватной иммуносупрессивной терапии, что осуществлялось в нашем случае и позволило провести коррекцию лечения.

## Заключение

Приведенный случай подтверждает, что *S. equi* subsp. *ruminatorum* может вызвать заболевания у человека. Внимание к деталям эпидемиологического анамнеза и использование современных технологий, позволяющих проводить молекулярно-биологическое тестирование, помогло верифицировать редкого возбудителя, вызвавшего септицемию у пациента с иммуносупрессией. Быстрая постановка диагноза и целенаправленное лечение в сочетании с коррекцией дозы иммуносупрессивной терапии привели к достаточно быстрому выздоровлению пациента.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Sack A., Oladunni F.S., Gonchigoo B., Chambers T.M., Gray G.C. Zoonotic Diseases from Horses: A Systematic Review. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2020; 20(7): 484–495. DOI: 10.1089/vbz.2019.2541
2. Trevejo R.T., Barr M.C., Robinson R.A. Important emerging bacterial zoonotic infections affecting the immunocompromised. *Vet Res* 2005; 36(3): 493–506. DOI: 10.1051/vetres:2005011
3. Marchandin H., Jumas Bilak E., Boumzebra A., Vidal D., Jonquet O., Corne P. Fatal *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum* Infection in a Man. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(12): 1964–1966. DOI: 10.3201/eid1312.070109
4. Meyer A., Messer L., Briel D. D., Moreau P. Second reported case of human infection with *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum*. *Joint Bone Spine* 2011; 78(3): 303–305. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.12.002
5. Daubie A. S., Defrance C., Renvoise A., Barreda E., D'Alessandro C., Brossier F. et al. Illustration of the Difficulty of Identifying *Streptococcus equi* Strains at the Subspecies Level through a Case of Endocarditis in an Immunocompetent Man. *J Clin Microbiol* 2014; 52(2): 688–691. DOI: 10.1128/jcm.01447–13
6. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., Agus M.S.D., Flori H.R., Inwald D.P. et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21(2): e52–e106. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002198
7. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11,0, 2021. <http://www.eucast.org/> Ссылка активна на 25.02.2022.

8. Fernández E., Blume V., Garrido P., Collins M.D., Mateos A., Domínguez L. et al. *Streptococcus equi* subsp. *ruminatorum* subsp. nov., isolated from mastitis in small ruminants. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004; 54(6): 2291–2296. DOI: 10.1099/ijs.0.63145–0
9. Fishman J.A., Rubin R.H. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338(24): 1741–1751. DOI: 10.1056/NEJM199806113382407
10. Thomson A.W., Bonham C.A., Zeevi A. Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms. *Ther Drug Monit* 1995; 17(6): 584–591. DOI: 10.1097/00007691-199512000-00007
11. Møller D.L., Sørensen S.S., Wareham N.E., Rezahosseini O., Knudsen A.D., Knudsen J.D. et al. Bacterial and fungal bloodstream infections in pediatric liver and kidney transplant recipients. *BMC Infect Dis* 2021; 21(1): 541. DOI: 10.1186/s12879-021-06224-2
12. Muiesan P., Vergani D., Mieli-Vergani G. Liver transplantation in children. *J Hepatol* 2007; 46(2): 340–348. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.11.006
13. McMullan B.J., Andresen D., Blyth C.C., Avent M.L., Bowen A.C., Britton P.N. et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(8): e139–e152. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30024-X

Поступила: 21.11.21

Received on: 2021.11.21

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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

## Гликогеновая болезнь сердца — синдром PRKAG2

Л.А. Гандаева<sup>1</sup>, О.Б. Кондакова<sup>1</sup>, Е.Н. Басаргина<sup>1,2</sup>, А.А. Пушков<sup>1</sup>, Н.Н. Колоскова<sup>3</sup>,  
О.П. Жарова<sup>1</sup>, В.И. Барский<sup>1</sup>, А.П. Фисенко<sup>1</sup>, К.В. Савостьянов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Клинический институт детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Россия

## Glycogen storage disease: PRKAG2 syndrome

L.A. Gandaeva<sup>1</sup>, O.B. Kondakova<sup>1</sup>, E.N. Basargina<sup>1,2</sup>, A.A. Pushkov<sup>1</sup>, N.N. Koloskova<sup>3</sup>,  
O.P. Zharova<sup>1</sup>, V.I. Barsky<sup>1</sup>, A.P. Fisenko<sup>1</sup>, K.V. Savostyanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Filatov Clinical Institute of Children's Health of the Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russia

Синдром PRKAG2 — редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, причиной которого служат мутации в гене *PRKAG2*. Клинические симптомы заболевания включают раннее начало, предвозбуждение желудочков, гипертрофию желудочков сердца, прогрессирующую атриовентрикулярную блокаду. Для синдрома PRKAG2 характерна генетическая гетерогенность, которая затрудняет раннюю диагностику заболевания, описаны гено-фенотипические корреляции. В статье представлен обзор данных литературы и опыт кардиологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в диагностике и ведении пациентов с синдромом PRKAG2, представлена клинико-генетическая характеристика вариантов *p.R302Q* и *p.H383R* гена *PRKAG2*.

**Ключевые слова:** дети, синдром WPW, гипертрофическая кардиомиопатия, *p.R302Q*, *p.H383R*.

**Для цитирования:** Гандаева Л.А., Кондакова О.Б., Басаргина Е.Н., Пушков А.А., Колоскова Н.Н., Жарова О.П., Барский В.И., Фисенко А.П., Савостьянов К.В. Гликогеновая болезнь сердца — синдром PRKAG2. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 132–141. DOI: 10,21508/1027-4065-2022-67-2-132-141

PRKAG2 syndrome is a rare genetic disease that is inherited in an autosomal dominant fashion and is caused by mutations in the *PRKAG2* gene. Clinical symptoms include early onset, ventricular preexcitation, cardiac hypertrophy, and progressive atrioventricular block. The PRKAG2 syndrome is characterized by genetic heterogeneity, which makes early detection difficult; genophenotypic correlations have been documented. In this article, we provide an overview of the literature data and experience from the cardiology department of the National Medical Research Center for Children's Health of the Russian Ministry of Health in the diagnosis and management of patients with PRKAG2 syndrome, and present the clinical and genetic characteristics of the *p.R302Q* and *p.H383R* variants of the *PRKAG2* gene.

**Key words:** Children, WPW syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, *p.R302Q*, *p.H383R*.

**For citation:** Gandaeva L.A., Kondakova O.B., Basargina E.N., Pushkov A.A., Koloskova N.N., Zharova O.P., V.I. Barsky, Fisenko A.P., Savostyanov K.V. Glycogen storage disease: PRKAG2 syndrome. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(2): 132–141 (in Russ). DOI: 10,21508/1027-4065-2022-67-2-132-141

Синдром PRKAG2 — редкое наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся гипертрофией сердца, предвозбуждением желудочков, нарушениями

проводящей системы сердца [1, 2]. Заболевание обусловлено патогенными вариантами в гене *PRKAG2*, расположенном на длинном плече хромосомы 7 в области 7q36,1. Ген *PRKAG2* кодирует  $\gamma 2$ -субъединицу

© Коллектив авторов, 2022

**Адрес для корреспонденции:** Гандаева Лейла Ахатовна — к.м.н., ст. науч. сотр., врач-детский кардиолог Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0003-0890-7849. e-mail: dr.gandaeva@gmail.com

Кондакова Ольга Борисовна — к.м.н., зав. отделением медицинской генетики Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0002-6316-9992 e-mail: kondakovaob8@gmail.com

Басаргина Елена Николаевна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр., зав. отделением кардиологии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей; проф. кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0144-2885

Пушков Александр Алексеевич — к.б.н., вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0001-6648-2063

Жарова Ольга Павловна — мл. науч. сотр., врач-детский кардиолог Национального медицинского исследовательского Центра здоровья детей, ORCID: 0000-0003-4221-8406

Барский Владимир Ильич — к.м.н., науч. сотр., врач-рентгенолог Национального медицинского исследовательского Центра здоровья детей, ORCID 0000-0003-1267-1517.

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

Савостьянов Кирилл Викторович — к.б.н., рук. лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000-0003-4885-4171. 119991 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Колоскова Надежда Николаевна — д.м.н., зав. кардиологическим отделением Федерального научного центра трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова, ORCID: 0000-0002-5819-9046 123182 Москва, Щукинская ул., д. 1

5'-аденозинмонофосфатактивируемой протеинкиназы (АМФК) — фермента, ответственного за метаболическую регуляцию аденозинтрифосфата (АТФ), который регулирует поглощение, хранение и утилизацию глюкозы и жирных кислот в кардиомиоцитах [1, 3]. Предполагают, что патогенные варианты в гене *PRKAG2* приводят к дисфункции АМФК, изменяя поглощение глюкозы миоцитами и вызывая отложение гликогена и амилопектина [1, 3–5]. Мутации в гене *PRKAG2* связаны с различными фенотипами, включая гликогеновую болезнь сердца летальную врожденную (ОМIM 261740), синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта (ОМIM 194200), семейную гипертрофическую кардиомиопатию 6-го типа (ОМIM 600858).

Синдром PRKAG2 — отдельная нозологическая единица, характеризующаяся триадой перечисленных клинических признаков. Генетический локус, отвечающий за возникновение данного заболевания, картирован в 1995 г., а мутация в гене *PRKAG2* как причина этого редкого синдрома впервые описана в 2001 г. Для синдрома PRKAG2 характерна ранняя манифестация заболевания: от 1–2-го до 3–4-го десятилетия жизни, составляя в среднем 24 года.

В настоящее время в мировой литературе нет точных данных о распространенности синдрома PRKAG2. Согласно наиболее полной базе мутаций генома человека HGMD professional из 92 патогенных вариантов, выявленных при различных заболеваниях, обусловленных изменениями в гене *PRKAG2*, более 20 вариантов описаны у пациентов с синдромом PRKAG2. В крупном ретроспективном исследовании D. Hu и соавт. (2020) [4] из 885 случаев гипертрофической кардиомиопатии в 12 (1,4%) неродственных семьях был идентифицирован синдром PRKAG2. Основанием такой верификации была комбинация симптомов, включавшая гипертрофию миокарда левого желудочка, дисфункцию синусного узла, предвозбуждение желудочков, предсердную тахикардию, избыток гликогена в кардиомиоцитах, сердечную недостаточность и внезапную сердечную смерть [4]. В исследовании R.T. Murphy и соавт. (2005) [3] в группе пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, сочетающейся с атриовентрикулярными блокадами, частота синдрома PRKAG2 составила 1 на 100 обследованных пациентов, а по данным M. Agad и соавт. [6], — у 7 (29%) из 24 пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и синдромом предвозбуждения. По мере накопления клинического опыта становится очевидным, что проявления синдрома варьируют от бессимптомного течения до угрожающих жизни нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти. По данным R.T. Murphy и соавт. [3], у 31 (69%) пациента имелись жалобы на ощущение сердцебиения, одышку, боль в грудной клетке, отмечались синкопальные состояния, а у 7 (15%) больных — мышечные боли.

Наиболее характерными электрокардиографическими критериями служат короткий интервал P–Q (68% пациентов), блокады ножек пучка Гиса, преимущественно правой, различной выраженности синоатриальные и атриовентрикулярные блокады, которые носят прогрессирующий, клинически значимый характер, высоковольтные комплексы QRS, в том числе в отсутствие эхокардиографических признаков гипертрофии миокарда [7]. Ремоделирование сердца при этом синдроме оценивается по данным эхокардиографии и характеризуется гипертрофией миокарда желудочков от умеренной до выраженной, прогрессирующей диастолической и систолической дисфункцией [1, 3, 5, 7, 8]. Проведение магнитно-резонансной томографии сердца на ранних стадиях заболевания малоинформативно и позволяет визуализировать эксцентричную гипертрофию миокарда левого желудочка, в то время как на поздних стадиях — диффузное распределение и замедление накопления гадолиния с вовлечением средненижнелатеральных сегментов [9].

При естественном течении синдрома изменения сердца характеризуются медленным прогрессирующим увеличением толщины стенок, в то время как при гипертрофической кардиомиопатии, обусловленной мутациями в саркомерных белках, скорость нарастания гипертрофии миокарда во взрослом возрасте замедляется или имеет тенденцию к уменьшению [10]. Характерный симптом заболевания — развивающаяся хронотропная некомпетентность, характеризующаяся прогрессирующей брадикардией, синкопальными состояниями [1, 3, 4].

Таким образом, к основным клиническим проявлениям PRKAG2 синдрома относятся гипертрофия левого желудочка, нарушение проводимости сердца (часто представленное прогрессирующей атриовентрикулярной блокадой), дисфункция синусного узла, предвозбуждение желудочков, тахиаритмия предсердий, сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть. Учитывая сложности диагностики синдрома, плохой прогноз заболевания и значительную вариабельность клинической картины, приводим собственные клинические наблюдения двух пациентов.

В лаборатории молекулярной генетики и медицинской геномики Центра фундаментальных исследований в педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России у обоих пациентов при помощи технологии массового параллельного секвенирования были исследованы целевые области генома человека, включающие кодирующие и прилегающие интронные области 419 генов, включенные в кардиологическую панель, разработанную нами ранее [11]. В результате молекулярно-генетического исследования в том и другом случаях выявлены патогенные нуклеотидные варианты гена *PRKAG2*, описанные ранее, что позволило верифицировать диагноз.

**Клинический случай 1.** Мальчик 15 лет госпитализирован в кардиологическое отделение ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на одышку при умеренной физической нагрузке и длительный сухой кашель, нарастающими в течение 2 лет. Раннее физическое и психомоторное развитие по возрасту, эхокардиография проводилась единожды в возрасте 2 мес жизни — визуализировано открытое овальное окно.

В процессе обследования в нашем Центре лабораторно выявлены следующие изменения: высокий уровень NT-proBNP (13 501 пг/мл при норме до 62 пг/мл), креатинкиназы-MB (17,1 нг/мл при норме до 5,2 нг/мл), умеренное повышение активности креатинкиназы (212 ед/л при норме до 194 ед/л) и лактатдегидрогеназы (281 ед/л при норме до 225 ед/л). При электрокардиографическом исследовании (рис. 1), включая холтеровское мониторирование электрокардиограммы, выявлены блокада внутрипредсердного проведения, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, феномен Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW), выраженные нарушения реполяризации, признаки перегрузки обоих предсердий и гипертрофии обоих желудочков; за сутки зарегистрировано 25 желудочковых экстрасистол, 1 эпизод парных полиморфных и несколько изолированных комплексов (как преждевременных, так и выскальзывающих) с признаками блокады правой ножки пучка Гиса, 1 парная и 21 изолированная предсердная экстрасистола, умеренная брадикардия в течение суток, пробежка предсердной тахикардии из 4 комплексов с частотой сердечных сокращений 123–138 уд/мин. По данным эхокардиографии (рис. 2) определены

гипертрофия левого желудочка с максимальной толщиной в медиальном сегменте 26 мм (Z-score 10); толщина задней стенки левого желудочка — 18 мм (Z-score 6), гипертрофия миокарда передней стенки правого желудочка (10 мм), расширены оба предсердия (левое предсердие 44×61 мм, Z-score 3; правое предсердие 36×49 мм, Z-score 2,8), миокард неоднородной эхогенности, низкая сократительная способность миокарда (фракция выброса левого желудочка 40%), TAPSE 18 мм. При магнитно-резонансной томографии сердца с внутривенным контрастированием (рис. 3) выявлены симметричная гипертрофия миокарда обоих желудочков, диффузные структурные изменения миокарда (вероятно, болезнь накопления).

С учетом возраста ребенка, не типичного для гипертрофической кардиомиопатии сочетания выраженной бивентрикулярной гипертрофии миокарда с систолической дисфункцией, наличия феномена Вольфа–Паркинсона–Уайта предположено вторичное поражение сердца — заболевание из группы болезней накопления.

При молекулярно-генетическом исследовании в экзоне 07 гена *PRKAG2* (OMIM 602743) выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.905G>A* в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.R302Q*. Согласно базе данных HGMD professional нуклеотидный вариант *c.905G>A* описан преимущественно у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта и синдромом PRKAG2 [12, 13]. Кроме того, у пациента в гене *MYH7* (OMIM 160760) выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.1447G>A*

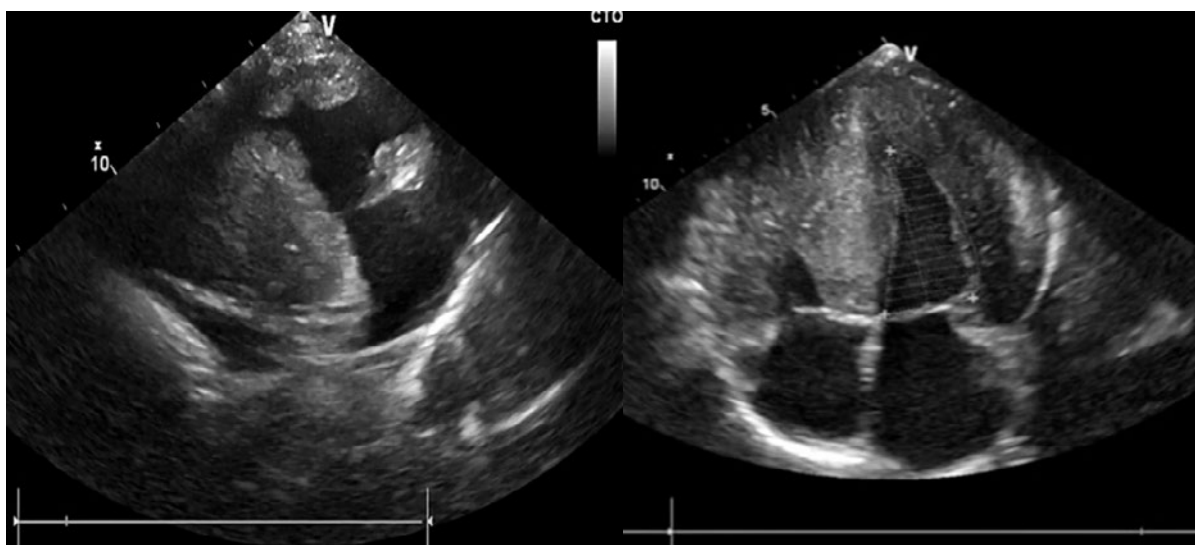


Рис. 1. Эхокардиография пациента №1. Слева — продольная ось правого желудочка. Визуализирована утолщенная свободная стенка правого желудочка, гипертрофия межжелудочковой перегородки. Справа — незначительное снижение систолической функции левого желудочка, редукция полости левого желудочка, гипертрофия межжелудочковой перегородки.

Fig. 1. Echocardiography of patient №1. On the left— the long axis of the right ventricle. A thickened free wall in the right ventricle and hypertrophy of the interventricular septum are apparent. On the right— a slight decrease in systolic function of the left ventricle, a reduction in the left ventricular cavity, hypertrophy of the interventricular septum.

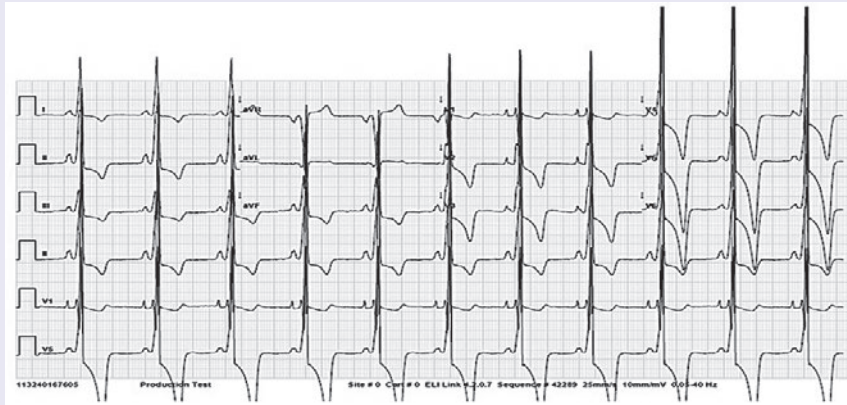


Рис. 2. Умеренная брадикардия, высоковольтные комплексы QRS, блокада правой ножки пучка Гиса, признаки феномена WPW, выраженные нарушения реполяризации.

Fig. 2. The mild bradycardia, high-voltage QRS complexes, right bundle branch block, signs of WPW phenomenon, severe repolarization disorders.

в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.E483K*, описанный ранее у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

При сборе семейного анамнеза родители подростка отметили, что все члены семьи здоровы, однако, несмотря на это, все они были направлены на проведение эхокардиографии и электрокардиографии, а также молекулярно-генетическое обследование с целью анализа семейной сегрегации. У матери и младшей сестры выявлен нуклеотидный вариант *c.905G>A* гене *PRKAG2*, тогда как у отца выявлен патогенный вариант *c.1447G>A* в гене *MYH7*. При этом по результатам эхокардиографического обследования

у матери пробанда выявлены гипертрофия миокарда левого желудочка и недостаточность митрального клапана II степени, у младшей сестры — гипертрофия миокарда левого желудочка (межжелудочковая перегородка Z-score 4.12, задняя стенка левого желудочка Z-score 2,98), у отца патология не выявлена.

За 2 года наблюдения мальчика в нашем Центре отмечено прогрессирующее ухудшение состояния, усугубление брадикардии (по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы, частота сердечных сокращений в покое 35–43 уд/мин, а при быстрой ходьбе до 61 уд/мин), нарастание симметричной бивентрикулярной гипер-

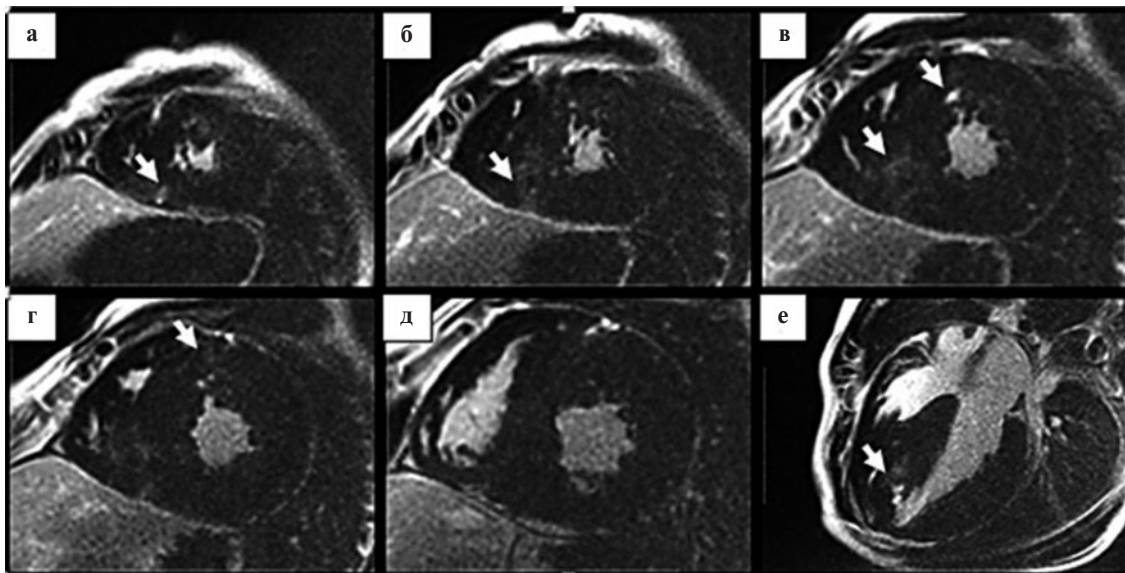


Рис. 3. Магниторезонансная томография сердца с внутривенным контрастированием. а–д. Отсроченное контрастирование, короткая ось на разных уровнях; е — отсроченное контрастирование, 4-камерная позиция. Стрелки — участки изменения структуры миокарда — фиброз.

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the heart with intravenous contrast. а–д— delayed contrasting, short axis at different levels; е — delayed contrasting, 4-chamber position. Arrows indicate areas of change in the structure of the myocardium — fibrosis.

трофии миокарда, увеличение протяженности зон изменения структуры миокарда по данным магнитно-резонансной томографии сердца, пробежки суправентрикулярной тахикардии. С учетом полученных данных, характера заболевания ребенок был направлен в Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова.

На основании данных литературы и клинического опыта синдром PRKAG2 нельзя рассматривать в соответствии с рекомендациями по лечению гипертрофической кардиомиопатии, так как заболевание относится к группе гликогенозов, что подразумевает вторичный характер гипертрофии миокарда. Ввиду отсутствия больших исследований в детской популяции пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и ее фенотипами определение показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора формируется индивидуально решением консилиума экспертов. В данном случае консилиумом было принято решение первым этапом имплантировать больному кардиовертер-дефибриллятор на период нахождения в листе на трансплантацию сердца [3, 5, 7, 12].

**Клинический случай 2.** Мальчик 15 лет наблюдается в кардиологическом отделении «НМИЦ здоровья детей» в течение 5 лет с жалобами на быструю утомляемость при обычной ежедневной физической активности, боли в ногах. К 15 годам появилась выраженная мышечная слабость и сонливость, в связи с чем подросток ведет малоактивный образ жизни, большую часть времени проводит лежа. Наследственность не уточнена в связи с отказом матери сотрудничать по данному вопросу.

Из анамнеза известно, что изменения сердца выявлены в неонатальном периоде — кардиомегалия (кардиоторакальный индекс 67%) и гипертрофия миокарда левого желудочка (5,5 мм) и были интерпретированы как «врожденный кардит». На 1-м году жизни отмечались гепато- и спленомегалия, тахикардия, одышка. В возрасте 6 мес, по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы, впервые зарегистрирован пароксизм суправентрикулярной тахикардии с частотой сердечных сокращений до 200 уд/мин. При динамическом наблюдении по месту жительства с 6 до 12 лет отмечается прогрессирующая гипертрофия миокарда обоих желудочков без обструкции выводного отдела, легочная гипертензия до 40 мм рт.ст., дилатация левого предсердия, а гепатоспленомегалия с 1-го года жизни не регистрировалась. Сохранялся синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта, пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, доминировала брадикардия до среднесуточной частоты сердечных сокращений 55 уд/мин. В анализах крови до 12-летнего возраста отмечался нормальный уровень NT-proBNP. По данным обследования в нашем Центре в возрасте 13 лет впервые отмечено

повышение уровня креатинкиназы-MB (7,8 нг/мл при норме до 5,2 нг/мл), NT-proBNP (2951 пг/мл при норме до 80 пг/мл).

Принимая во внимание, что у ребенка кардиомиопатия, выявленная с рождения, сочетается с синдромом Вольфа—Паркинсона—Уайта, мышечной слабостью, снижающейся физической активностью в связи с выраженным болевым синдромом в мышцах ног, мы предположили ее вторичный генез. Проведено молекулярно-генетическое обследование — в экзоне 11 гена *PRKAG2* (OMIM 602743) выявлен патогенный нуклеотидный вариант *c.1148A>G* в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.H383R*. Согласно базе данных HGMD professional патогенный вариант *c.1148A>G* описан у пациентов с семейной гипертрофической кардиомиопатией, а также у пациентов с синдромом PRKAG2 [12, 14].

Учитывая тяжесть состояния ребенка и характер заболевания, в возрасте 14 лет имплантирован кардиовертер-дефибриллятор с целью предупреждения внезапной сердечной смерти. При обследовании в нашем Центре в 15-летнем возрасте отмечались усилившаяся мышечная слабость и боли в мышцах ног уже при обычной ходьбе (передвигался на короткие расстояния с перерывами), сонливость, что вынуждало подростка большую часть времени проводить лежа. При клиническом осмотре — выраженная брадикардия с частотой сердечных сокращений 45 уд/мин; лабораторно — повышение активности креатинкиназы (323 ед/л при норме до 194 ед/л), лактатдегидрогеназы (696 ед/л при норме до 279 ед/л), уровня NT-proBNP (3017 пг/мл при норме до 62 пг/мл); при эхокардиографии — выраженная бивентрикулярная гипертрофия миокарда (межжелудочковая перегородка Z-score 12.74, задняя стенка левого желудочка Z-score 12.74, передняя стенка правого желудочка 11 мм), дилатация левого предсердия (Z-score 3) и нижней полой вены (коллабирует менее 50%); на электрокардиограмме (рис. 4) и при холтеровском мониторировании ЭКГ — постоянный феномен Вольфа—Паркинсона—Уайта с пароксизмами суправентрикулярной тахикардии. При магнитно-резонансной томографии сердца (рис. 5) — выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка с наличием гипертрофированных трабекул в его полости, признаки диффузных структурных изменений миокарда перегородки и передней стенки левого желудочка, умеренная дилатация и снижение фракции выброса обоих желудочков.

Совокупность лабораторно-инструментальных данных, выраженность миопатического синдрома и прогрессирующая хроническая сердечная недостаточность, не поддающаяся медикаментозному лечению, послужили основанием для выполнения трансплантации сердца в возрасте 15,5 года.

## Обсуждение

Синдром PRKAG2 имеет в целом определенную клиническую картину и проявляется гипертрофией миокарда, нарушением проводимости и ритма сердца и часто сочетается с миопатией. Ген *PRKAG2* кодирует  $\gamma^2$ - регуляторную субъединицу АМФК гетеротримера, который содержит каталитическую субъединицу ( $\alpha$ ) и две регуляторные субъединицы ( $\beta$  и  $\gamma$ ); 5'-аденозинмонофосфатактивируемый протеинкиназный комплекс служит ключевым регулятором уровня АТФ во всех тканях. После активации посредством фосфорилирования ключевых белков АМФК регулирует многие биологические процессы, такие как пролиферация клеток, клеточный цикл, углеводный и липидный обмен, функция митохондрий, аутофагия, воспаление, фиброз и процессы почечного транспорта. Известно, что  $\gamma$ -изоформа функционирует как сайт связывания аденозинмонофосфата, таким образом регулируя активность белка и оказывая влияние на метаболизм гликогена в скелетных мышцах и миокарде. Активация АМФК усиливает окисление жирных кислот и увеличивает поглощение глюкозы в клетках и, наоборот, выключает синтез гликогена, холестерина и жирных кислот. Механизм, с помощью которого мутации в гене *PRKAG2* приводят к нарушению метаболизма глюкозы и избыточному накоплению гликогена в клетках человека, остается неясным. В настоящее время патогенез синдрома PRKAG2 недостаточно раскрыт для того, чтобы объяснить различия в клинической манифестации заболевания и тяжести клинической картины у пациентов.

В представленных нами клинических случаях у обоих пациентов выявлена выраженная симме-

тричная бивентрикулярная гипертрофия миокарда, что характерно для повреждения миокарда, обусловленного метаболическими нарушениями. У одного пациента к 17, у второго к 15 годам сформировалась тяжелая хроническая сердечная недостаточность на фоне нарастающей гипертрофии миокарда, брадикардии, снижения сократительной способности. Такая динамика инструментальных показателей нехарактерна для саркомерной гипертрофической кардиомиопатии и может служить основанием для расширения диагностического поиска в пользу вторичной кардиомиопатии. История болезни второго пациента отличается ранним дебютом заболевания и сочетанием кардиомиопатии, пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии с мышечной слабостью и болями в мышцах ног. Причем миопатический компонент стал сопровождаться выраженным повышением уровня кардиоспецифических ферментов в крови лишь в 12-летнем возрасте.

При динамическом наблюдении за пациентами в первом случае происходит усугубление брадикардии к 16,5 года, а пробежки суправентрикулярной тахикардии фиксировались с 16 лет, у второго ребенка — с 6 мес жизни. По данным иностранных авторов, такое течение болезни характерно для синдрома PRKAG2. Так, по результатам наблюдения М. Arad и соавт. (2002) [7], синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта обычно манифестирует в раннем возрасте в виде тахиаритмий (мерцательная аритмия, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия), которые могут сопровождаться синкопальными состояниями. В исследовании М.Н. Gollob и соавт. [5], а также R.T. Murphy и соавт. [3] имплантация кардиовертера-дефибриллятора потребовалась

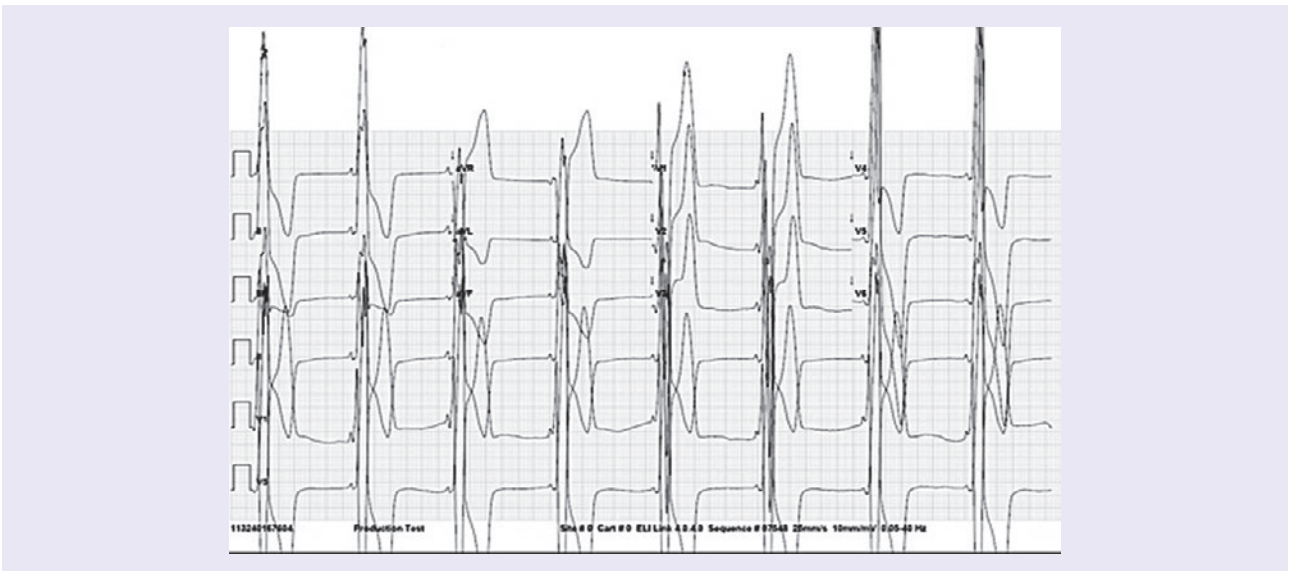


Рис. 4. Резкая брадикардия (ЧСС 43–49 уд/мин), высоковольтные комплексы QRS, признаки феномена WPW в сочетании с внутрижелудочковой блокадой, выраженное нарушение процесса реполяризации.

Fig. 4. Severe bradycardia (heart rate 43–49 beats /min), high-voltage QRS complexes, signs of WPW phenomenon in combination with intraventricular block, severe repolarization disorders.

17 (38%) пациентам (средний возраст 38 лет) в связи с прогрессирующей атриовентрикулярной блокадой [3, 5]. Причинами имплантации кардиовертера-дефибриллятора служили синусовая брадикардия и разной степени выраженности атриовентрикулярная блокада, составив 35% случаев, а для 7% пациентов потребовалась трансплантация сердца в связи с неуклонно прогрессирующей сердечной недостаточностью, однако, у 4 из них произошла внезапная сердечная смерть. Анализ проведенных в ходе электрофизиологического исследования тестов показал преимущественное развитие атипичного синдрома Вольфа—Паркинсона—Уайта. В наблюдении L.P. van der Stelt и соавт. (2017) [15] за период 12-летнего наблюдения за 18 пациентами, имеющими одинаковую мутацию *c.869A>T (p.K290I)* в гене *PRKAG2*, 6 пациентам потребовалась имплантация антиаритмических устройств: 5 кардиостимуляторов имплантировано по поводу синусовой брадикардии и полной атриовентрикулярной блокады; 1 кардиовертер-дефибриллятор — пациенту с эпизодами спонтанной неустойчивой желудочковой тахикардии [15]. Нашим пациентам в связи с совокупностью клинических данных и характера заболевания с целью профилактики внезапной сердечной смерти был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор.

Магнитно-резонансная томография сердца — ценный метод для выявления диффузных и очаговых аномалий миокарда при кардиомиопатии, развивающейся вследствие мутаций в гене *PRKAG2*. Результаты магнитно-резонансной томографии

сердца у наблюдаемых пациентов демонстрировали признаки диффузных структурных изменений миокарда перегородки и передней стенки левого желудочка, дилатацию и снижение фракции выброса обоих желудочков при динамическом наблюдении. Как известно, характерными проявлениями заболевания служат признаки гипертрофии с интрамиокардиальными участками фиброза в наиболее гипертрофированных отделах, часто — межжелудочковой перегородки [9]. Так, у описанного нами первого пациента при магнитно-резонансной томографии сердца при первом обращении в наш Центр наблюдалась картина симметричной гипертрофии миокарда левого желудочка и гипертрофии миокарда передней и боковой стенок правого желудочка с диффузными структурными изменениями передней и перегородочной стенок левого желудочка в верхушечном и среднем сегментах (фиброз >75% в верхушечном сегменте и <25% в среднем сегменте), что не позволяет исключить болезнь накопления. При магнитно-резонансной томографии сердца в 17 лет выявлены фиброзные изменения с вовлечением боковой стенки левого желудочка, умеренная дилатация со снижением фракции выброса обоих желудочков, замедление перфузии по эндокарду.

У второго пациента при магнитно-резонансной томографии сердца в возрасте 6 лет, когда он впервые был обследован в нашем Центре, визуализировались небольшие локальные зоны, преимущественно эндокардиальные, умеренно сниженной перфузии по перегородочным отделам практически во всех

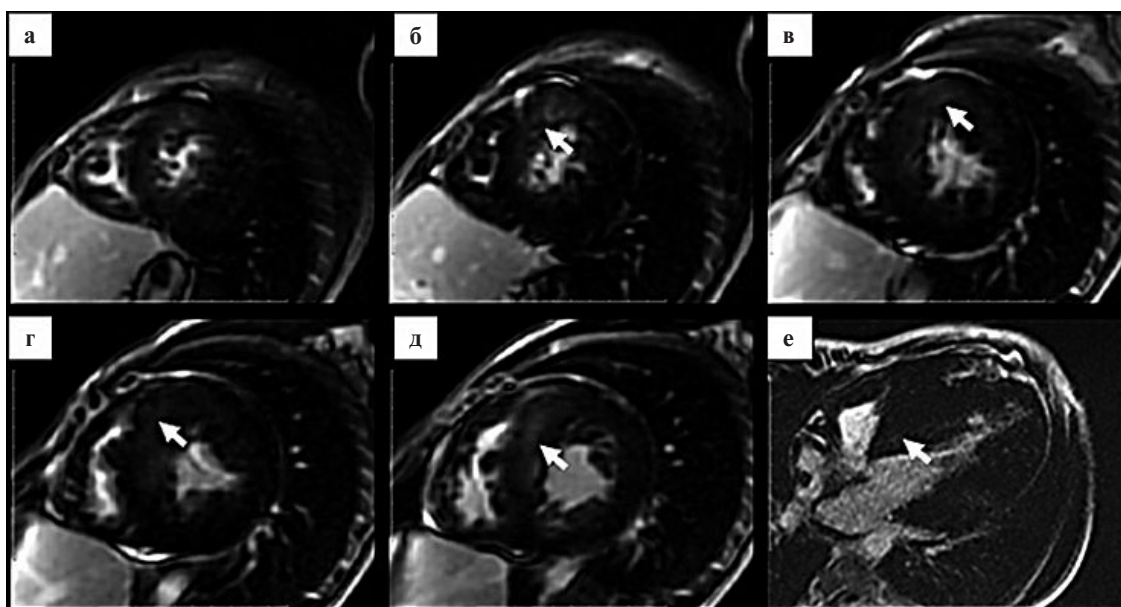


Рис. 5. Магниторезонансная томография сердца с внутривенным контрастированием. а–д — Отсроченное контрастирование, короткая ось на разных уровнях, е — отсроченное контрастирование, 4-камерная позиция. Стрелки — участки изменения структуры миокарда — фиброз.

Fig. 5. Magnetic resonance imaging of the heart with intravenous contrast. а–д — Delayed contrast, short axis at different levels, е — delayed contrasting, 4-chamber position. Arrows indicate areas of change in the structure of the myocardium — fibrosis.

сегментах, при отсроченном контрастировании зоны патологической гиперинтенсивности в структуре миокарда левого желудочка не визуализируются. В динамике в возрасте 13 лет отмечены признаки минимальных начальных диффузных структурных изменений миокарда перегородки и передней стенки левого желудочка, умеренная дилатация и снижение фракции выброса обоих желудочков.

Перечисленные характерные для заболевания критерии электро- и эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии, лабораторные маркеры тем не менее недостаточны для выставления диагноза. В настоящее время молекулярно-генетическая диагностика — единственное исследование, позволяющее верифицировать заболевание. В нашем наблюдении молекулярно-генетическое обследование первого пациента выявило патогенные варианты в двух различных генах — *PRKAG2* и *MYH7*. По совокупности полученных клинических, инструментальных и лабораторных данных, по нашему мнению, в первом описанном нами клиническом случае изменения в сердце обусловлены патогенным вариантом в гене *PRKAG2*. В литературе описаны случаи сочетания синдрома PRKAG2 с другими наследственными болезнями обмена. В частности, R.D. Togok и соавт. [16] в 2017 г. описали тяжелое течение заболевания у новорожденного, у которого пренатально предположена болезнь Помпе, а проведенное после рождения молекулярно-генетическое исследование выявило гетерозиготную мутацию *c.-32-13T>G* в гене *GAA*, что послужило поводом для инициации заместительной ферментной терапии [16]. Однако проведенная позднее биопсия скелетных мышц показала умеренные миопатические изменения, умеренное увеличение липидов и незначительно увеличенное количество цитоплазматического гликогена, в то время как для болезни Помпе характерно отложение гликогена в лизосомах. Это послужило поводом для повторного молекулярно-генетического исследования, по результатам которого у ребенка в гене *PRKAG2* был выявлен патогенный вариант *c.1423A>G* (*p.K475E*) и диагностирован синдром PRKAG2 со статусом носителя мутации инфантильной формы болезни Помпе, а заместительная ферментная терапия была прекращена.

В иностранной литературе описаны некоторые гено-фенотипические корреляции для пациентов с патогенными вариантами в гене *PRKAG2*. Так, варианты *c.1007T>C*, *c.1022T>C*, *c.1050\_1051insTTA*, *c.1148A>G*, *c.1453A>G*, *c.1589A>G* и *c.1592G>A* ассоциированы с прогрессирующей сердечной недостаточностью, при которой требуется трансплантация сердца, тогда как варианты *c.1148A>G*, *c.1151G>C*, *c.1463A>T*, *c.1518A>C*, *c.1591C>G* и *c.1592G>A* ассоциированы с наиболее тяжелым фенотипом, включающим скелетную миопатию, синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта, а также

ранний дебют заболевания, в том числе пренатальную форму [8, 17–20]. Патогенный вариант *c.905G>A* (*p.R302Q*), выявленный у первого пациента, — один из наиболее часто встречающихся патогенных вариантов в гене *PRKAG2* (57% случаев), для него характерен более поздний возраст манифестации (около 36 лет) с трансплантацией сердца в единичных случаях [1, 4, 8]. У пациентов, в геноме которых обнаружился этот вариант, как правило, не возникала экстракардиальная патология, а чаще отмечались синкопальные состояния, которые были причиной имплантации кардиостимулятора. Патогенный вариант *c.1148A>G* (*p.H383R*), выявленный у второго описанного нами пациента, характеризуется по данным литературы тяжелым течением заболевания с ранней манифестацией в антенатальном или детском возрасте [4]. Кроме того, клиническая картина заболевания, обусловленная этим вариантом, включает раннее развитие сердечной недостаточности, зачастую требующей трансплантации сердца [4]. Описываемый нами второй ребенок обладает фенотипом тяжелой кардиомиопатии, резистентными к медикаментозной терапии нарушениями ритма сердца и миопатическим синдромом.

Необходимо отметить, что заболевание может протекать по-разному у членов семьи с одной и той же мутацией. В первом клиническом случае, описываемом нами, помимо патогенного варианта *c.905G>A* в гене *PRKAG2*, у пациента выявлена мутация в гене *MYH7*. При обследовании семьи пробанда установлено, что по данным эхокардиографии у матери и младшей сестры пробанда имеется симметричная умеренная гипертрофия миокарда без обструкции выводных трактов. Других клинических проявлений не отмечено. У обеих выявлен тот же вариант в гене *PRKAG2*. У отца пробанда патологии сердечно-сосудистой системы не выявлено, а по данным молекулярно-генетического исследования определен только патогенный нуклеотидный вариант в гене *MYH7*. Нам не удалось обследовать семью в связи с отсутствием согласия родителей ребенка, представленного во втором клиническом случае. Учитывая неблагоприятный прогноз, целесообразно проводить динамическое наблюдение родственников пробанда, имеющих патогенные варианты в гене *PRKAG2*, включающее осмотр кардиолога, эхокардиографию и холтеровское мониторирование ЭКГ не реже 1 раз в год.

## Заключение

Синдром PRKAG2 зачастую не диагностируется, а пациента наблюдают с диагнозом гипертрофическая кардиомиопатия, нарушение проводимости сердца либо синдром предвозбуждения желудочков. Однако синдром PRKAG2 является сложным метаболическим заболеванием, которое относится к группе гликогенозов с преимущественным поражением сердца. Кардиомиопатии, развивающиеся в резуль-

тате накопления гликогена, в том числе при мутациях гена *PRKAG2*, отличаются от гипертрофической кардиомиопатии, развивающейся вследствие мутаций в саркомерных генах. Накопление гликогена часто ассоциировано с эксцентрической гипертрофией, нарушением проводимости и синдромом предвозбуждения желудочков. С возрастом выраженность гипертрофии прогрессирует до экстремальной, что не характерно для саркомерной гипертрофической кардиомиопатии. Поэтому пациенты данной категории нуждаются в тщательном мониторинге нарушений ритма и проведения сердца, а также наблюдении аритмологом с целью решения вопроса о сроках имплантации антиаритмических устройств и профилактики внезапной сердечной смерти.

Заболевание носит неблагоприятный характер, и, в отличие от пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, обусловленной мутациями саркомерных белков, этим пациентам требуется более активный мониторинг, так как при агрессивном течении заболевания необходима трансплантация сердца уже в подростковом возрасте [1,3, 4, 7, 8, 19, 20]. В наших

клинических случаях показания к трансплантации сердца были определены к 17 и 15 годам. Особенно важно в клинической практике распознавать переменные генетические синдромы и их уникальную манифестацию у пациентов с фенотипом гипертрофической кардиомиопатии. При уточнении варианта кардиомиопатии важнейшая роль в диагностике отводится молекулярно-генетическому исследованию. Следует отметить, что для синдрома *PRKAG2* характерен широкий клинический полиморфизм, в том числе в рамках одной семьи. Поскольку заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, в совокупности с неблагоприятным прогнозом требуется динамическое наблюдение родственников больного ребенка, имеющих мутацию в гене *PRKAG2*. К сожалению, остаются неясными причины различного течения гликоген-ассоциированной кардиомиопатии у членов одной семьи с одинаковыми патогенными вариантами гена *PRKAG2*. Необходимо также подчеркнуть значение своевременной диагностики заболевания у пациентов с синдромом *PRKAG2* в детском возрасте.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Porto A., Brun F., Severini G., Losurdo P., Fabris E., Taylor M. et al. Clinical Spectrum of PRKAG2 Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e003121. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003121
- Леонтьева И.В., Николаева Е.А. Кардиомиопатии при врожденных нарушениях метаболизма у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016; 61(2): 17–27. [Leontyeva I.V., Nikolaeva E.A. Cardiomyopathies in children with inborn errors of metabolism. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2016; 61(2): 17–27. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–2–17–27
- Murphy R.T., Mogensen J., McGarry K., Bahl A., Evans A., Osman E. et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimicks hypertrophic cardiomyopathy and Wolff–Parkinson–White syndrome: Natural history. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 922–930. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.053
- Hu D., Hu D., Liu L., Barr D., Liu Y., Balderrabano-Saucedo N. et al. Identification, clinical manifestation and structural mechanisms of mutations in AMPK associated cardiac glycogen storage disease. *EBioMedicine* 2020; 54: 102723. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102723
- Gollob M.H., Green M.S., Tang A.S., Gollob T., Karibe A., Ali Hassan A.S. et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff–Parkinson–White syndrome. *N Engl J Med* 2001; 344: 1823–1831. DOI: 10.1056/NEJM200106143442403
- Arad M., Maron B.J., Gorham J.M., Johnson Jr W.H., Saul J. P., Perez-Atayde A.R. et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 362–72. DOI: 10.1056/NEJMoa033349
- Arad M., Benson W.D., Perez-Atayde A.R., McKenna W.J., Sparks E.A., Kanter R.J. et al. Constitutively active AMP kinase mutations cause glycogen storage disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2002; 109(3): 357–362. DOI: 10.1172/JCI14571
- Burwinkel B., Scott J.W., Bühner C., van Landeghem F. K. H., Cox G. F., Wilson C. J. et al. Fatal congenital heart glycogenosis caused by a recurrent activating R531Q mutation in the gamma 2-subunit of AMP-activated protein kinase (PRKAG2), not by phosphorylase kinase deficiency. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 1034–1049. DOI: 10.1086/430840
- Pöyhönen P., Hiippala A., Ollila L., Kaasalainen T., Hänninen H., Heliö T. et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in patients with PRKAG2 gene mutations. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015; 17: 89. DOI: 10.1186/s12968–015–0192–3
- Maron B.J., Casey S.A., Hurrell D.G., Aeppli D.M. Relation of left ventricular thickness to age and gender in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol* 2003; 91(10): 1195–1198. DOI: 10.1016/S0002–9149(03)00266–2
- Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Басаргина Е.Н., Вашиакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Пушков А.А. Новые варианты генома российских детей с генетически обусловленными кардиомиопатиями, выявленные методом массового параллельного секвенирования. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2017; 72(4): 242–253. [Savostyanov K.V., Namazova-Baranova L.S., Basargina E.N., Vashakmadze N. D. Zhurkova N.V., Pushkov A.A. The new genome variants in russian children with genetically determined cardiomyopathies revealed with massive parallel sequencing. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskih nauk* 2017; 72(4): 242–253. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vramn872
- Lopez-Sainz A., Dominguez F., Lopes L.R., Ochoa J.P., Barriales-Villa R., Climent V. et al.; European Genetic Cardiomyopathies Initiative Investigators. Clinical Features and Natural History of PRKAG2 Variant Cardiac Glycogenosis. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(2): 186–197. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.029. PMID: 32646569
- Banankhah P., Fishbein G.A., Dota A., Ardehali R. Cardiac manifestations of PRKAG2 mutation. *BMC Medical Genetics* 2018; 19: 1. DOI: 10.1186/s12881–017–0512–6
- Blair E., Redwood C., Ashrafian H., Oliveira M., Broxholme J., Kerr B. et al. Mutations in the gamma2 subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Molecul Genet* 2001; 10(11): 1215–1220. DOI: 10.1093/hmg/10.11.1215

15. van der Steld L.P., Campuzano O., Pérez-Serra A., Moura de Barros Zamorano M., Sousa Matos S., Brugada R. Wolff–Parkinson–White Syndrome with Ventricular Hypertrophy in a Brazilian Family. *Am J Case Rep* 2017; 18: 766–776. DOI: 10.12659/AJCR.904613
16. Torok R.D., Austin S.L., Phornphutkul C., Rotondo K.M., Bali D., Tatum G.H. et al. PRKAG2 mutations presenting in infancy. *J Inherit Metab Dis* 2017; 40: 823–830. DOI: 10.1007/s10545–017–0072–0
17. Thevenon J., Laurent G., Ader F., Laforêt P., Klug D., Duva Pentiah A. et al. High prevalence of arrhythmic and myocardial complications in patients with cardiac glycogenosis due to PRKAG2 mutations. *Europace* 2017; 19(4): 651–659. DOI: 10.1093/europace/euw067
18. Morita H., Rehm H.L., Menesses A., McDonough B., Roberts A.E., Kucherlapati R. et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med* 2008; 358(18): 1899–1908. DOI: 10.1056/NEJMoa075463
19. Akman H.O., Sampayo J.N., Ross F.A., Scott J.W., Wilson G., Benson L. et al. Fatal Infantile Cardiac Glycogenosis with Phosphorylase Kinase Deficiency and a Mutation in the  $\gamma^2$ -Subunit of AMP-Activated Protein Kinase. *Pediatr Res* 2007; 62: 499–504. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181462b86
20. Sri A., Daubeney P., Prasad S., Bakshi J., Kinali M., Voges I. A Case Series on Cardiac and Skeletal Involvement in Two Families with PRKAG2 Mutations. *Case Report Pediatr* 2019; 7640140. DOI: 10.1155/2019/7640140

Поступила: 24.10.21

Received on: 2021.10.21

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи заявили об отсутствии финансовой поддержки и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

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

## COVID-19: уроки педиатрической науки и практики

Л.А. Харитоновна, К.И. Григорьев

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

## COVID-19: Lessons from pediatric science and practice

L.A. Kharitonova, K.I. Grigoriev

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Пандемия новой тяжелой инфекции, объявленная Всемирной организацией здравоохранения в прошлом году, продолжает развиваться. В определенной степени эпидемия затронула детское население; дети не оставались вне распространения COVID-19, причем это касается даже новорожденных. В лекции представлены сводные данные о результатах клинических наблюдений в Тушинской детской городской клинической больнице Москвы и из научных источников. Новое заболевание — действительно новое. Это касается его патогенеза, диагностики, тактики лечения с использованием современных лекарственных средств. Педиатры впервые столкнулись с невероятной ситуацией, когда взрослые болеют тяжелее, чем дети. Отмечено, что, в связи с ограниченным сроком и количеством наблюдений, все рекомендации, существующие на данном этапе, носят временный характер и, без сомнения, подлежат уточнению. Большая часть информации, касающаяся воздействия COVID-19 на ребенка, находится в стадии клинических исследований и на пути к внедрению в педиатрическую практику.

**Ключевые слова:** дети, COVID-19, SARS-CoV-2, «красная» зона.

**Для цитирования:** Харитоновна Л.А., Григорьев К.И. COVID-19: уроки педиатрической науки и практики. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 142–152. DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–142–152

The pandemic of a new severe infection, announced by the World Health Organization last year, is still spreading. To a certain extent, the epidemic has affected the pediatric population. Children have not been left out of the spread of COVID-19, and this applies even to newborns. The lecture presents summary data on the results of clinical observations both in the Tushino Children's City Clinical Hospital in Moscow and scientific sources. A new disease is really new. This applies to its pathogenesis, diagnosis, treatment tactics with the use of modern medicines. For the first time, pediatricians are faced with the incredible situation where adults are more severely affected than children. It was noted that due to the limited period and scarce observations, all recommendations existing at this stage are temporary and undoubtedly subject to clarification. Most information regarding the impact of COVID-19 on a child is in clinical trials and is en route to be introduced into pediatric practice.

**Key words:** Children, COVID-19, SARS-CoV-2, «red» zone.

**For citation:** Kharitonova L.A., Grigoriev K.I. COVID-19: Lessons from Pediatric Science and Practice. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(2): 142–152 (in Russ). DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–142–152

COVID-19 (COrona VIrus Disease) — новая инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2. Заболевание из локальной вспышки за несколько месяцев превратилось в пандемию, создав проблемы для современного здравоохранения и функционирования государственного аппарата. В России COVID-19 внесен в перечень заболеваний, представляющих особую опасность для окружающих.

COVID-19 как заболевание определило взрыв научных изысканий. Чуть более чем за год по теме было опубликовано десятки тысяч статей. Например,

статью М. Hoffmann и соавт. [1], представляющих ведущие немецкие, австрийские и российские университеты, описавших патогенез развития заболевания, за 1,5 года после публикации процитировали в научных журналах 13 155 раз, а фундаментальный обзор польских ученых в американском журнале «Клиническая микробиология» с участием студентов-медиков базируется на 425 научных источниках [1, 2]. Создание вакцины и успешное окончание III фазы испытаний «Спутник-V», результаты которых опубликованы в окончательном виде в журнале «Lancet», по определению главы европейской дипломатии Ж. Борреля, внесло серьезный вклад в достижения человечества [3].

По данным Всемирной организации здравоохранения, на 21 декабря 2021 г. во всем мире зарегистрировано 274,6 млн подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе 5,3 млн случаев смерти. При этом среди пациентов с диагностированным COVID-19 дети составили около 5%; из них 50% — подростки в возрасте 10–18 лет, а 25% — дети первых 2 лет жизни. Долгое время существовало мнение

© Харитоновна Л.А., Григорьев К.И., 2022

Адрес для корреспонденции: Харитоновна Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Григорьев Константин Иванович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова  
e-mail: k-i-grigoriev@yandex.ru

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

о коронавирусной инфекции как о достаточно безобидном заболевании. При высокой распространенности респираторных форм CoV-инфекции, более половины случаев протекали бессимптомно. Только у детей с ослабленным иммунитетом, младенцев, пожилых людей и лиц с легочными заболеваниями коронавируса вызывали респираторные, еще реже — септические осложнения. Эти сведения вошли в резонанс с клиническими данными, которые были зафиксированы при появлении «новых коронавирусов» — SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2. Здесь коэффициенты заболеваемости и летальности значительно превысили таковые при ранее известных коронавирусных инфекциях.

### Этиология и патогенез

Коронавирусы (CoV) представляют собой одноцепочечные РНК-вирусы, одни из самых крупных, поскольку содержат от 26 тыс. до 30 тыс. нуклеотидов. Благодаря интегрированным в оболочку крупным (до 20 нм) пепломерам, напоминающим корону, семейство этих вирусов получило название *Coronaviridae*. Из 4 родов коронавирусов ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) 7 коронавирусов идентифицированы как вызывающие заражение людей. Их классифицируют как  $\alpha$ -CoV (HCoV-229E и -NL63) и  $\beta$ -CoV (HCoVOC43, HCoV-NKUI1, MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2). Последние 3 — высокопатогенные варианты, случаи заболевания зарегистрированы впервые в XXI веке. Коронавирус SARS-CoV, вызвавший эпидемию 2002–2004 г., был распространен в 37 странах; с 2004 г. новых случаев не отмечалось. Коронавирус MERS-CoV — возбудитель ближневосточного респираторного синдрома — циркулирует по настоящее время. Коронавирус SARS-CoV-2 — возбудитель COVID-19, впервые был обнаружен в октябре 2019 г.

SARS-CoV-2 принадлежит к коронавирусам линии  $\beta$ . Характерная особенность строения вируса — «шипы» или булавовидные выступы на его поверхности. Шип-белок служит проводником для внедрения вируса в клетку. Известно несколько рецепторов, к которым вирус проявляет сродство. Прежде всего выделяют спайковый/шип белок S как основной фактор, определяющий тропизм к клеткам человека и патогенность SARS-CoV2 [4]. S-белок SARS-CoV-2 существует как тример, содержащий около 1300 аминокислот, а каждый мономер размером 300–400 аминокислот составляет рецепторно-связывающий домен, который непосредственно участвует в распознавании рецепторов клеток хозяина. Методом геномного профилирования рецепторов с помощью белка S в качестве мишени выявлено сродство к поверхностным рецепторам, прежде всего к ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2), а также ASGR1 (Asialoglycoprotein Receptor 1) и KREMEN1 (Receptor for Dickkopf proteins), находящихся в различных органах [5]. Наличие специфических рецеп-

торов к коронавирусной инфекции в клетках разных органов человека позволяют объяснить, почему SARS-CoV-2 может формировать самые причудливые клинические проявления. Белок S инициируется сериновой протеазой TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2), фурином и pH-чувствительной протеазой CTSL (Cathepsin L), которые разрезают S-белок шипа коронавируса, связанный с рецептором ACE2, и вирус проникает в клетку.

Рецепторы ACE2 содержат около 10% клеток дыхательных и кишечных тканей. Это бокаловидные клетки слизистой оболочки носа, клетки легких, известные как пневмоциты типа II, энтероциты тонкой кишки. Фурин также находится во многих тканях человека, включая легкие, печень и желудочно-кишечный тракт. Все это обеспечивает возможность SARS-CoV2 атаковать несколько органов одновременно [6]. Рецепторы ACE2 содержатся в клетках эндотелия внутренней поверхности сосудов. Предполагается, что SARS-CoV-2 через инициацию альвеолоцитов дыхательного тракта вызывает воспалительный ответ с активацией провоспалительных цитокинов, в результате чего формируется лимфоцитарный эндотелиит, страдают терминальные сосуды жизненно важных органов; этот процесс составляет важное звено патогенеза заболевания. Если для эпителия ротоносоглотки, бронхов, легких и кишечника возможен прямой путь для вхождения вирусов в клетку, то для эндотелия сосудов нужны дополнительные опции. Первый кандидат на доставку вируса — тромбоциты, которые, благодаря HLA-рецепторам, связывают вирус и доставляют его к макрофагам для инициации иммунного ответа. Помимо этого, они потребляются эндотелиальными клетками естественным путем, как продукт их питания, и «заселяют» вирусом эндотелиальные клетки сосудов, сердца и конечностей, минуя рецепторы ACE1 и ACE2 [7]. Локальное воспаление стенок сосудов и капилляров приводит к повышенному выбросу фактора Виллебранда в кровь, который провоцирует образование тромбов [8]. В результате возникают выраженные повреждения органов дыхания, внутренних органов, системы гемостаза и центральной нервной системы [9]. Другое направление патогенеза COVID-19, наряду с воспалением, это, безусловно, гипоксия, которая служит и основным клиническим симптомом.

В центральную нервную систему (ЦНС) вирус попадает разными путями: транссинаптический трансфер непосредственно через инфицированные нейроны, проникновение через зрительный нерв или клетки эндотелия сосудов, миграция с лейкоцитами через гематоэнцефалический барьер. Поражение ЦНС происходит либо при прямом воздействии вируса SARS-CoV-2, либо как результат иммунных реакций, связанных с провоспалительными цитокинами [10].

Существует еще одно звено — функция кишечной микробиоты. В результате воспалительного

процесса и гипоксии существенно снижается продукция антимикробных пептидов. Опосредованно SARS-CoV-2 меняет гормонально-иммунные связи в цепочке «микробиота кишечника — мозг». Нарушения микробиоты коррелируют с тяжестью заболевания, а измененный состав микробиоты сохраняется и после разрешения респираторных симптомов и элиминации SARS-CoV-2, определяя ход восстановительного периода [11].

Серьезные изменения касаются гемостаза при COVID-19. Результаты электронной микроскопии свидетельствуют о наличии значительного повреждения эндотелиальных клеток, связанного с проникновением в клетки SARS-CoV-2, распространенного тромбоза мелких сосудов, микроангиопатии, окклюзии капилляров альвеол и признаков неоваскулогенеза. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания развивается, как правило, на поздних стадиях заболевания. К сожалению, он редко заканчивается выздоровлением. У больных COVID-19 часто находят артериальный и венозный тромбоз [12].

«Мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19» (MIS-C) — самое опасное проявление COVID-19, послужившее причиной назвать его «новым» заболеванием [13]. Мультисистемный воспалительный синдром обычно возникает после появления антител, поэтому в патогенезе могут быть задействованы aberrантные клеточные или гуморальные адаптивные иммунные ответы. Антитела усиливают тяжесть инфекции, вызывая воспаление или опосредуя повреждение органов. Клиническое сходство между мультисистемным воспалительным синдромом и болезнью Kawasaki подразумевает естественную генетическую схожесть, поддерживая гипотезу, что SARS-CoV-2 возникает из-за aberrантных T- или B-клеточных реакций. При этом генетика болезни Kawasaki прямо указывает на то, что дети, несущие варианты в генах, которые регулируют T- и B-клеточные ответы, подвержены более высокому риску заболевания [14].

К счастью, «цитокиновый шторм» у детей с COVID-19 — это совсем иная ситуация, чем классический «цитокиновый шторм», например у пациентов с ревматическими болезнями. Инфекция SARS-CoV-2 у детей вызывает не генерализованный «цитокиновый шторм», а обычное повышение концентрации специфических цитокинов [15]. У детей обнаружена более высокая экспрессия интерлейкина-17A, который помогает мобилизовать иммунный ответ на ранней стадии инфекции, и интерферона- $\gamma$ , который борется с репликацией вируса. Их уровень коррелирует с возрастом, чем меньше ребенок, тем концентрация цитокинов выше [16].

### **Эпидемиология**

Источником инфекции служит больной человек, в том числе находящийся в инкубационном

периоде заболевания. Заражение детей происходит преимущественно в семейных очагах или медицинских организациях. Инкубационный период у детей, как и во взрослой популяции, составляет  $\geq 1$ –14 дней, хотя считается, что у детей инкубационный период длится в среднем 3 дня (0–24 дня).

Основной механизм передачи — аэрогенный (воздушно-капельный и воздушно-пылевой). Возможен контактный путь через руки, предметы и поверхности, контаминированные вирусом. Вирус SARS-CoV-2 обнаружен в кале, что предполагает фекально-оральный механизм передачи. Больной становится заразным в инкубационном периоде. Трансмиссия/размножение вируса начинается за 1–2 дня до появления клинических симптомов. Выделяемый от больного при разговоре/чихании аэрозоль из частиц, в том числе содержащих коронавирус, находится в воздухе в подвешенном состоянии в течение 14 мин, за которые другие граждане могут легко его вдохнуть [17]. Вирус сохраняется в аэрозольной форме около 2 ч, на пластиковых/металлических поверхностях — до 6–8 ч, на волосах — до 3 дней, в помещении, где находился пациент, — несколько суток. Есть и весьма отличные от этих данных наблюдения [18, 19]. РНК вируса обнаруживают у детей на назофарингеальных swабках за 1–3 нед до проявления болезни, в фекалиях — от 5 до 28 дней после начала болезни и дольше, хотя и не всегда в активной форме [20]. SARS-CoV-2 живет в желудочно-кишечном тракте дольше, чем в дыхательной системе. Продолжительность вирусывыделения из респираторного тракта с момента появления симптомов составляет в среднем  $11,1 \pm 5,8$  дня, а из желудочно-кишечного тракта —  $23,6 \pm 8,8$  дня; обнаружить РНК вируса в фекалиях можно в течение 1 мес и дольше, даже если мазки из носоглотки или зева были отрицательными [21].

Дети восприимчивы к COVID-19, но тестирование детского населения в очагах подтверждает их низкую инфицированность. В США из всех зарегистрированных больных COVID-19 только 1,7% были дети, а они составляют 22% населения. Сопоставим данные по России: за первые 6 мес 2020 г. в РФ зарегистрированы 47 712 детей, заболевших COVID-19, что составило 8,4% от общего числа заболевших [22]. Общая инфицированность педиатрической популяции в разгар эпидемии на примере Московской области достигала 0,07% [23].

В научной литературе нет ни одного описания выделения РНК вируса от новорожденного, из околоплодных вод или тканей плаценты. Нет доказательств внутриутробного заражения, вертикальной передачи от матери к плоду; отсутствуют доказательства передачи SARS-CoV-2 через женское молоко. У новорожденных зафиксировано лишь постнатальное заражение от женщин с подтвержденной инфекцией COVID-19, протекавшей с пневмонией [24]. Наибольший «вклад» в распространение COVID-19

вносят больные 15–34 лет (особенно лица в возрасте 20–24 лет) по сравнению с лицами 35–49 лет, подростками 10–14 лет и более младшими детьми, что определяет ряд мер, которые должны быть дифференцированно организованы именно в этих возрастных группах [25]. Малосимптомное течение превращает детей в бессимптомных носителей болезни, а это ¾ детей с установленным диагнозом.

### Клиническая картина

Первая стадия COVID-19 связана с репликацией вируса, длится 3–7 дней — это период, когда противовирусная терапия наиболее эффективна. Вторая стадия связана с ответом иммунной системы на вирус SARS-CoV-2, длится до 7 сут. Происходит патологическая активация системы гемостаза с диффузным тромбообразованием, при «цитокиновом шторме» инициируется тромбоз сосудов, который может образовываться в любых органах, хотя типичной локализацией признаются сосуды легких. Третья стадия COVID-19 или выздоровление наступает через 2–3 нед от момента начала заболевания; при неблагоприятном течении с развитием осложнений сроки выздоровления значительно отодвигаются.

Существуют различия в клиническом течении COVID-19 у детей и взрослых. Так, у детей COVID-19 часто протекает без лихорадки, кашля, затруднения дыхания. Описаны следующие клинические варианты течения COVID-19:

- острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей);
- пневмония без дыхательной недостаточности или с острой дыхательной недостаточностью;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- мультисистемный воспалительный синдром у детей.

У детей реже регистрируются осложнения. Известны единичные летальные исходы, в основном у младенцев и детей дошкольного возраста с хронической патологией. Во многих случаях связь летальности с COVID-19 вызвала сомнения, так как имелась сочетанная инфекция с присоединением других патогенов (грипп, респираторно-синцитиальный вирус, *Mycoplasma pneumoniae* и др.) на фоне основной болезни. По данным Минздрава России, из 50 тыс. детей, которым был подтвержден диагноз, в реанимационных отделениях наблюдалось около 200 (0,4%).

К клиническим симптомам, встречающимся у детей, редко относятся ринит/назофарингит; свистящее дыхание; недомогание/головная боль/миалгии /нарушение сознания/судороги. К клиническим проявлениям, которые у детей с манифестной формой COVID-19 встречаются относительно часто, относятся следующие:

- лихорадка/субфебрилитет (в 20 и 55% случаев соответственно);

- кашель (у 75%);
- фарингит/боль в горле (20 и 30%);
- легкая диарея (5–40%);
- разнообразные кожные сыпи (10–25%);
- «ковидные пальцы» в отсутствие иных симптомов болезни (болезненность пальцев или отдельных фаланг с признаками кожного васкулита, внешне похожего на отморожение; симптом можно использовать как патогномоничный для установления диагноза COVID-19 у детей).

Новорожденный считается потенциально инфицированным SARS-CoV-2 в следующих случаях: рожденный от матери, у которой выявлен подтвержденный случай COVID-19 за 14 дней до родов; рожденный от матери с подозрением на инфицирование SARS-CoV-2, в том числе находившейся на самоизоляции; новорожденный до 28 дней постнатального периода в случае его контакта с инфицированными/потенциально инфицированными SARS-CoV-2; при положительном результате исследования биоматериала на ПНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот вне зависимости от наличия или отсутствия клинической картины [26]. Н. Zhu и соавт. [27] выделяют у новорожденных следующие варианты течения COVID-19: бессимптомное с нормальной картиной легких по данным компьютерной томографии; раннее и быстро закончившееся вирусывыделение; осложнения в перинатальном/постнатальном периоде у неинфицированных новорожденных от матерей, болевших COVID-19.

Сведения о поражении желудочно-кишечного тракта при COVID-19 в большинстве случаев относятся к педиатрическим пациентам. Такие симптомы, как диарея, анорексия, тошнота и рвота у детей иногда служат единственными проявлениями болезни. Кишечный синдром может быть самым ранним признаком инфекции COVID-19, но из-за неспецифичности симптоматики диагноз новой коронавирусной инфекции может быть пропущен [28, 29].

Клинические проявления COVID-19 разнообразны и варьируют от бессимптомных форм до более тяжелых заболеваний, касающихся поражения легких; возникают также внелегочные поражения — миокардит, энтерит, гепатит, панкреатит вплоть до формирования полиорганной недостаточности [30]. К критическим формам относятся тяжелая инфекционная двусторонняя пневмония, приводящая к полиорганной недостаточности; острый респираторный дистресс-синдром; мультисистемный воспалительный синдром. Острый респираторный дистресс-синдром — самое тяжелое легочное осложнение COVID-19, характеризуется нарастающей одышкой, рефрактерной гипоксемией, которая не может быть купирована обычной оксигенотерапией, такой как назальный катетер или маска, и требует проведения искусственной вентиляции легких.

Из внелегочных тяжелых осложнений COVID-19 обязательной интенсивной терапии требуют сепсис и септический шок. Подозреваемая или доказанная инфекция и два и более критериев SIRS (Systemic inflammatory response syndrome), из которых обязательные — аномальная температура тела и изменение количества лейкоцитов, позволяют констатировать септический процесс.

Особые сложности возникают при развитии у ребенка мультисистемного воспаления. М.И. Каледа и соавт. [31] называют мультисистемный воспалительный синдром «потенциально смертельным васкулитом, возникающим у детей после инфекции COVID-19». Имеются и другие обозначения этого явления: Kawasaki-подобный синдром, Кава-COVID-19, атипичная/неполная болезнь Kawasaki, гипертоспалительный синдром. Проявления мультисистемного воспалительного синдрома в виде лихорадки и кожно-слизистых поражений напоминают болезнь Kawasaki, отличие от болезни Kawasaki заключается в том, что болеют преимущественно подростки и имеет место более серьезное поражение миокарда [32]. Мультисистемный воспалительный синдром проявляется также синдромом токсического шока, гемолитической анемией, вторичным гемофагоцитарным лимфоцитозом или синдромом активации макрофагов [33]. Ниже приведены предварительные критерии диагностики мультисистемного воспалительного синдрома, которые разработаны ВОЗ и используются на практике [34]. Диагноз считается подтвержденным при наличии признаков из всех 4 категорий:

1. Дети и подростки с фебрильной лихорадкой продолжительностью  $\geq 3$  дней в сочетании с двумя из следующих признаков: признаки поражения кожи и слизистых оболочек (сыпь, поражение ротовой полости, отеки кистей и стоп) или двусторонний негнойный конъюнктивит; гипотония или шок; признаки дисфункции миокарда, перикардита, вальвулита или поражения коронарных артерий; лабораторные признаки коагулопатии (повышение D-димера); острые нарушения желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея, не объяснимая другими причинами боль в животе).

2. Повышение уровня острофазовых маркеров — СОЭ, С-реактивного белка, прокальцитонина.

3. Исключение иных очевидных причин воспаления, включая бактериальный сепсис, стафилококковый или стрептококковый шоковые синдромы.

4. Доказательство COVID-19: положительный результат определения SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции, положительный тест на антиген или результаты серологического обследования или вероятный контакт с пациентами с COVID-19

### Диагностика COVID-19

«Золотым стандартом» признан анализ мазков из носа и горла с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени (ПЦР, RT-PCR — reverse transcription polymerase chain reaction). В связи с незначительной вирусной нагрузкой на момент исследования ПЦР-тест зачастую бывает отрицательным и требует серологического подтверждения. Альтернативой ему может быть тест на антиген, основанный на методике изотермической амплификации ДНК, который функционирует сходным с ПЦР образом. Серологическое исследование выявляет антитела IgM и IgG к N-белку вируса. Это тест, в котором количество антител, выработанных после инфицирования, позволяет установить, был ли ребенок инфицирован SARS-CoV-2. Серологические тесты не всегда подходят для диагностики острой инфекции SARS-CoV-2, так как антитела вырабатываются после инфицирования не сразу (см. таблицу). Положительная реакция может быть и у тех, кто переболел другими коронавирусными инфекциями, но не COVID-19 [35]. Несомненно, существуют проблемы с чувствительностью и специфичностью даже для серологических тестов, хотя большинство из них обладают довольно высокой степенью чувствительности и достоверности, приближающейся к 95–98% [36].

Компьютерная томография и лабораторные данные (общий анализ крови, биохимический анализ и коагулограмма) дополняют критерии оценки тяжести состояния, основанные первоначально на клинических данных. К характерным признакам, выявляемым при компьютерной томографии легких, относятся синдромы «матового стекла» и «булыжной мостовой», множественные двусторонние дольчатые и сегментарные уплотнения в легких [37].

Таблица. Интерпретация результатов теста на антитела к коронавирусу

Table. Interpreting coronavirus antibody test results

IgM	IgG	Интерпретация
Менее 0,9 КП	Менее 0,9 КП	Отсутствие контакта с инфекцией или инкубационный период
0,9–1,1 КП	Менее 0,9 КП	Результат сомнительный, исследование следует повторить через 1 нед
Более 1,1 КП	Менее 0,9 КП	Ранняя фаза заболевания
Более 1,1 КП	Более 1,1	Текущая инфекция или ранний период реконвалесценции
Менее 1,1 КП	Более 1,1	Перенесенная инфекция

Примечание. КП — коэффициент позитивности.

При госпитализации больных детей с подтвержденным диагнозом или подозрением на COVID-19 рекомендуется скрининговое обследование в целях выявления нарушений гемостаза. Обычно наблюдается активация системы свертывания крови в виде значительного повышения концентрации D-димера в крови, умеренного снижения количества тромбоцитов, незначительного удлинения протромбинового времени и повышения фибриногена. Концентрация в крови антитромбина редко снижается менее 80%. Концентрация протеина С также существенно не меняется. Таким образом, коагулопатия при COVID-19, наряду с признаками, характерными для развернутой фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания в виде высокого уровня D-димера, не имеет типичных признаков потребления фибриногена и тромбоцитов.

Об острым повреждении миокарда судят по значительному повышению кардиоспецифичных маркеров (в 8–10 раз выше нормы) — тропонина I, фракции MB креатинфосфокиназы, миоглобина, аспаратаминотрансферазы. При COVID-19 у 10% больных наблюдают неспецифическое повышение уровня тропонина I и креатинфосфокиназы-MB до пороговых значений или не более чем в 2 раза выше нормы, в том числе у новорожденных. Такое повышение не отражает поражение сердечной мышцы, однако требует наблюдения, повторения определения кардиоспецифичных маркеров в динамике.

### Дифференциальный диагноз

Позитивные результаты ПЦР на РНК коронавируса в педиатрической популяции по разным причинам получаются не всегда, поэтому, по устоявшемуся мнению, изменения на компьютерной томограмме легких должны служить «отправной точкой» для ведения ребенка при COVID-19 и раннего назначения адекватной терапии. При этом использование только данных компьютерной томографии может вести к гипердиагностике COVID-19, особенно при наличии коинфекции или болезни иной этиологии имеющей сходную клиническую картину. Ввиду склонности COVID-19 к кооперации весьма желательна диагностика сочетанной патологии и дифференциальная диагностика с другими заболеваниями. В обязательном порядке исключают респираторные инфекционные заболевания, включая бактериальную пневмонию, инфекции, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, и др. При мульти-системном поражении круг заболеваний, требующих исключения, становится весьма внушительным.

### Лечение

Общие принципы лечения COVID-19 у детей включают изоляцию, постельный режим, полноценное питание и адекватную гидратацию, контроль электролитного баланса и гомеостаза, монитори-

вание витальных функций и насыщения (сатурации) крови кислородом (SpO<sub>2</sub>; пульсовая оксиметрия), контроль над проходимость респираторного тракта и по показаниям кислородотерапию, медикаментозное лечение, и все это на фоне мониторинга анализов крови и мочи, биохимических показателей. Анализ газового состава крови и повторная компьютерная/магнитно-резонансная томография легких проводятся по показаниям.

В случае если мать и новорожденный госпитализируются в одно лечебное учреждение, существует возможность сохранить кормление ребенка грудным молоком с соблюдением всех санитарных норм и требований. При этом сцеженное нативное молоко не следует подвергать пастеризации [38]. Преимущества грудного вскармливания существенно перевешивают потенциальный риск передачи инфекции. У более старших детей существует возможность специализированной диетологической коррекции, прежде всего это касается нарушений желудочно-кишечного тракта у больных с вирусной инфекцией COVID-19, в частности с помощью пробиотиков, а также специализированных диетических продуктов питания [39].

У больных с лихорадкой применяют физические методы охлаждения, используют парацетамол или ибупрофен в возрастных дозах. С целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле назначают мукоактивные препараты, при наличии бронхообструктивного синдрома — бронхолитическую ингаляционную терапию.

Оксигенотерапия и респираторная поддержка относятся к обязательным средствам помощи. Дотация кислорода показана во всех случаях, сопровождающихся гипоксемией (SpO<sub>2</sub> ≤94%), тяжелой дыхательной недостаточностью, центральным цианозом, шоком, комой или судорогами. Оксигенотерапию проводят через назальный зонд или маску. Высокопоточная оксигенотерапия, неинвазивная или инвазивная механическая вентиляция применяется по показаниям, искусственная вентиляция легких — в исключительных случаях.

Противовирусная терапия включает рекомбинантный интерферон α-2b или умифеновир. Доказательства их эффективности и безопасности в специально организованных клинических исследованиях при COVID-19 пока отсутствуют. Клиническое применение ремдесивира, гидроксихлорохина, рибавирина, комбинации лопинавира с ритонавиром продемонстрировало их неэффективность, хотя исследования ремдесивира продолжаются [40]. Во многих исследованиях основное внимание уделяется лекарственным препаратам, которые обычно применяются для лечения инфекций, вызванных РНК-содержащими вирусами, такими как вирус гепатита С и вирус иммунодефицита человека. К этим препаратам относятся не только данопревир/ритонавир, но и азвудин, софосбувир/даклатасвир,

дарунавир/кобицистат и эмтрицитабин/тенофовир. Терапевтически эффективным признан нуклеозидный аналог рибавирина — remdesivir [41].

Конечно, не все дети, инфицированные SARS-CoV-2, нуждаются в противовирусной и иммуномодулирующей терапии, особенно при бессимптомных формах. Надо также учитывать большое количество побочных эффектов противовирусных препаратов лопинавир/ритонавир и рибавирин. Осельтамивир и другие противогриппозные лекарственные средства применяются только у больных с сопутствующим гриппом. Принимая во внимание сходство клинической картины легких форм COVID-19 с клинической картиной сезонных острых респираторных вирусных инфекций, до подтверждения этиологического диагноза в схемы терапии следует включать такие препараты, как интраназальные формы интерферона- $\alpha$ , препараты индукторов интерферона и др. По той же причине Н.А. Геппе и соавт. [42] рекомендуют применение препарата, содержащего антитела к интерферону- $\gamma$  человека.

К средствам этиологического лечения относится применение антиковидной плазмы от доноров-реконвалесцентов (лиц с подтвержденным случаем COVID-19 в стадии выздоровления). Показаниями к использованию антиковидной плазмы, в том числе повторных трансфузий, служат:

1. Период от 3-го до 7-го дня с момента появления клинических симптомов заболевания у пациентов в тяжелом состоянии с острым респираторным дистресс-синдромом и положительным результатом на ПНК SARS-CoV-2.

2. В случае длительности заболевания более 21 дня при неэффективности проводимого лечения и положительном результате на ПНК SARS-CoV-2.

При проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) используются искусственные сердце и легкое для обеспечения временной поддержки жизни пациента и функционирования его организма, когда собственные сердце и/или легкие не справляются с этой работой. ЭКМО-терапию применяют в случаях, когда механическая вентиляция легких, очистка крови и другие средства неэффективны, возникает сердечно-легочная недостаточность, неконтролируемая другими средствами.

Подключение антибактериальной терапии оправдано только при наличии признаков вторичной бактериальной (повышение концентрации прокальцитонина более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты) или грибковой инфекции. Пациентам в тяжелом состоянии в этом случае рекомендуется комбинированная терапия: защищенные аминопенициллины, цефалоспорины третьего поколения в комбинации с азитромицином или кларитромицином внутривенно. В случае если показаны антибиотики, лечение начинают в течение первого часа, после предваряющего старт антибактериальной терапии забора крови.

Категорически не рекомендованы антибиотики как средства профилактики в лечении легких и среднетяжелых случаях COVID-19.

Глюкокортикостероиды показаны по тяжести состояния — при системном воспалительном ответе, наличии признаков респираторного дистресс-синдрома, септическом шоке, «катастрофических» изменениях на рентгенограммах и при компьютерной томографии легких. Назначается короткий курс на 3–5 дней, дозировка по метилпреднизолону не более 1–2 мг/кг/сут. Не рекомендуется применять их стандартно для лечения вирусной пневмонии. Рекомендация по применению глюкокортикостероидов появилась в связи с тем, что у многих пациентов отмечались высокие уровни провоспалительных цитокинов в крови (IL-6, TNF- $\alpha$  и др.). На этом же основании реализуется идея о применении биологических препаратов, в частности тоцилизумаба. Речь прежде всего о купировании «цитокинового шторма» при лечении COVID-19 у больных с различными иммуновоспалительными болезнями. В клинической практике для лечения критических форм COVID-19 применяются ингибиторы IL-6 (тоцилизумабом или сарилумабом) или IL-1 $\beta$  (канакинумабом). Их в комбинации с глюкокортикостероидами рекомендуется назначать до развития тяжелого поражения легких с целью подавления «цитокинового шторма» и предотвращения полиорганной недостаточности. Показанием к назначению тоцилизумаба, сарилумаба и канакинумаба служит значительный объем поражения легочной паренхимы (более 50%) [43]. Но мы все хорошо понимаем, что существует и опасность: на фоне применения генно-инженерных биологических препаратов в условиях острой вирусной инфекции повышается риск развития бактериальной, в том числе оппортунистической (грибковой) инфекции.

Лечение «ковидной» коагулопатии сводится к назначению низкомолекулярных гепаринов, в профилактических дозах гепарин показан всем госпитализированным больным. При их недоступности или наличии противопоказаний возможно использование нефракционированного гепарина, предназначенного для подкожного введения. Увеличение дозы гепарина до промежуточной или лечебной показано у больных с высоким и крайне высоким уровнем D-димера, при наличии дополнительных факторов риска развития тромбозомболических осложнений, а также при тяжелых проявлениях COVID-19.

**Лечение мультисистемного воспалительного синдрома.** Официальных схем терапии нет. Предлагается использовать лечебный комплекс, включающий введение внутривенного иммуноглобулина, глюкокортикоидов, антикоагулянтов, антиагрегантов, иммуномодуляторов (ингибиторы IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ ). Добавляют непринудительную кислородную поддержку на аппарате искусственной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной окси-

генации по 5 дней, в отсутствие улучшения — продлевают до 10 дней. Из других терапевтических стратегий выделим использование ремдесивира при сатурации <94%.

Примечательно, что в некоторых препаратах внутривенного иммуноглобулина обнаружены антитела, перекрестно реагирующие с SARS-CoV-2 [44]. Полагают, что плазма выздоровевших больных COVID-19 оказывает позитивный эффект не только за счет содержания антивирусных нейтрализующих антител, но и вследствие иммуномодулирующих эффектов, сходных с таковыми у внутривенного иммуноглобулина [45]. В рамках концепции снижения вероятности тяжелого течения и госпитализации лиц из групп риска одной возможной опцией может стать применение цинка пиритиона или витамина D, в связи с чем эти препараты вошли в ряд клинических рекомендаций для взрослых пациентов.

**Курс реабилитации.** Большое внимание уделяется разработке индивидуальных комплексных программ медицинской реабилитации. Департаментом здравоохранения Москвы подготовлено соответствующее практическое руководство [46]. Мероприятия проводятся в амбулаторных условиях, в дневном стационаре, санаторно-курортных организациях. Новое направление — так называемый дистанционный дневной стационар, который включает интерактивные занятия лечебной и адаптивной физкультурой, занятия с психологом, логопедом, упражнения с дыхательным тренажером (выдается на руки). Курс занимает от 14 до 21 дня. Специализированные задачи решаются при помощи лечебной физкультуры: восстановление правильной механики дыхания, улучшение проводимости бронхов, обеспечение отделения мокроты и ее выведения, увеличение экскурсии диафрагмы и подвижности грудной клетки. Психологическое консультирование показано детям и подросткам, особенно склонным к проявлениям фобий, тревожности, психологических расстройств. В таком случае показаны активная психологическая поддержка и психотренинг. Большинство детей, перенесших COVID-19, в том числе в легкой и бессимптомной формах, демонстрируют снижение когнитивных функций, расстройства вегетативного спектра, симптомы дезадаптации (нарушение сна и т.д.). Согласно методическим рекомендациям Минздрава РФ психологическая реабилитация показана абсолютно всем детям, перенесшим заболевание [47].

**Специфическая профилактика.** В России зарегистрированы две вакцины для профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19 у взрослых лиц, индуцирующие формирование гуморального и клеточного иммунитета в отношении SARS-CoV-2: комбинированная векторная вакцина («Гам-КОВИД-Вак»/«Спутник V») и вакцина на основе пептидных антигенов («ЭпиВакКорона»). 20 февраля 2021 г. зарегистрирована вакцина «КовиВак», разра-

ботанная в Федеральном научном центре исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, позднее внедрялся Спутник Лайт. В рамках специфической профилактики COVID-19 в настоящее время для детей старше 12 лет используется вакцина «Гам-КОВИД-Вак-М».

**Неспецифическая профилактика.** Представляет собой мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции, которые проводят в отношении источника инфекции (больного человека), механизма передачи возбудителя инфекции, а также среди потенциально восприимчивого контингента (защита лиц, находящихся и/или находившихся в контакте с больным человеком). COVID-19 неожиданно превратился в нозокомиальную инфекцию, и в настоящее время положение опаснее всего для медработников (в мире умерли уже более 1500 медиков), а также тех, кто находится в организованных коллективах закрытого типа (дома престарелых, больницы и т.д.).

Практические приемы, которыми должны руководствоваться сотрудники и мать в процессе ухода за больным ребенком, включают гигиеническую обработку рук путем мытья с мылом или с использованием спиртосодержащих дезинфицирующих средств перед контактом с ребенком; соблюдение правил респираторной гигиены; дезинфекцию поверхностей, с которыми контактирует больной.

К мероприятиям в отношении источника инфекции относятся ранняя диагностика и активное выявление инфицированных, в том числе с бессимптомными формами; изоляция больных и лиц с подозрением на заболевание; назначение этиотропной терапии. К мероприятиям, направленным на механизм передачи возбудителя инфекции, относятся соблюдение режима самоизоляции; соблюдение правил личной гигиены (мыть руки с мылом, использовать одноразовые салфетки при чихании и кашле, прикасаться к лицу только чистыми салфетками или вымытыми руками); проведение дезинфекционных мероприятий; транспортировка больных специальным транспортом. Касательно соблюдения гигиенических правил маски имеют преимущества перед другими методами в предотвращении распространения SARS-CoV-2. Одноразовые медицинские маски следует менять каждые 2 ч; рекомендуется ношение масок у детей с 7 лет, до 7 лет использовать медицинские маски можно только под контролем взрослых.

К мероприятиям, направленным на восприимчивый контингент, относятся элиминационная терапия — орошение слизистой оболочки полости носа изотоническим раствором хлорида натрия; использование лекарственных средств для местного применения, обладающих барьерными функциями; карантинные меры, направленные на ограничение распространения инфекции — закрытие детских садов, школ, учреждений культуры, спортивных сек-

ций и т.д.; своевременное обращение в медицинские организации в случае появления респираторных симптомов — ключевой фактор профилактики осложнений и распространения инфекции.

Плановые прививки детям не приостанавливают! Напротив, необходимо продолжать первичную вакцинацию младенцев в соответствии с общепринятыми программами для предотвращения угрозы вспышек эпидемий.

### **Заключение**

COVID-19 встряхнул «безмятежную» жизнь медиков, выявил болевые точки децентрализованных систем здравоохранения в глобальном мире и провал в научном системном анализе старых и новых инфекций. Пандемия COVID-19 продолжает развиваться (появление новых штаммов), все в большей степени вовлекая детей в свою орбиту. Конечно, патогенез поражения внутренних органов и сосудов при SARS-CoV-2-инфекции до конца не ясен. Но сочетание тяжелого респираторного дистресс-синдрома, как на фоне полиорганной недостаточности, так на фоне генерализации инфекции и так называемого цитокинового шторма, грозят летальным исходом, поэтому ситуация требует дальнейшего изучения.

Высказаны предположения о причинах более благоприятного течения и прогноза COVID-19 у детей. Но до конца не ясно, имеют ли значение активный

врожденный иммунный ответ, физиологически высокое общее количество лимфоцитов и естественных клеток-киллеров, «тренированный» иммунитет после прививок и перенесенных детских инфекций, повышенная выработка и эффективность Т-хелперных клеток, конституциональное повышение экспрессии рецептора ACE2/уникальный плазменный профиль ACE2, микробное взаимодействие и конкуренция в этом явлении?

Как профилактические меры, барьерные и общегигиенические, так и применение местных противовирусных средств в педиатрической практике, составляют неотъемлемую часть работы педиатра в условиях пандемии. Нуждаются в наблюдении дети, имеющие внутрисемейный контакт с больным COVID-19, с применением не только общеклинических, но и лабораторно-инструментальных методов обследования. Кроме того, для детей характерно длительное выделение РНК SARS-CoV-2 в различных средах организма после нормализации самочувствия. Подчеркнем необходимость динамического наблюдения за детьми, перенесшими COVID-19, и использование всего реабилитационного арсенала лечебно-профилактических средств. Результаты предварительных клинических наблюдений и анализа научной литературы позволяют констатировать, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 заняла серьезное место в практике педиатра.

### **ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)**

- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Synowicz A., Szczepanski A., Barreto-Duran E., Lie L.K., Pyrc K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2): a systemic infection. *Clin Microbiol Rev* 2021; 34: e00133–20. DOI: 10.1128/CMR.00133–20
- Logunov D.Y., Dolzikhova I.V., Shcheblyakov D.V., Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S. et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021; 397(10275): 671–681. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234–8
- Song Z., Xu Y., Bao L., Zhang L., Yu P., Qu Y. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses* 2019; 11(1): 59. DOI: 10.3390/v11010059
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with the new coronavirus 2019 in Wuhan, China. *The Lancet* 2020; 395: 497–506
- Mallapaty S. Why does the coronavirus spread so easily between people? *Nature* 2020; 579: 183. DOI: 10.1038/d41586–020–00660-x
- Румянцев А.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020; 7(3): 47–53. [Rumyantsev A.G. Coronavirus infection COVID-19. Scientific challenges and possible ways of treatment and prevention of the disease. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* 2020; 7(3): 47–53. (in Russ.)] DOI: 10.21682/2311–1267–2020–7–3–47–53
- Аксенова А.Ю. Фактор Фон Виллебранда и повреждение эндотелия: возможная связь с COVID-19. *Экологическая генетика*. 2020; 18(2): 135–138. [Aksenova A.Yu. Von Willebrand factor and endothelial damage: a possible link to COVID-19. *Ecological genetics*. 2020; 18(2): 135–138. (in Russ.)] DOI: 10.17816/ecogen33973
- Liu J., Li S., Liu J., Liang B., Wang X., Wang H. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBio-Medicine* 2020; 55: 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
- Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., Collins J.P., Newhams M.M., Son M.B.F. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383(4): 334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
- Liang W., Feng Z., Rao S., Xiao C., Xue X., Lin Z. et al. Diarrhea may be underestimated: the missing link in the new coronavirus 2019. *Gut* 2020; 69: 1141–1143. DOI: 10.1136/gutjnl-2020–320832
- Salvatore S., Marinoni M., Agosti M. Additional Concerns Regarding Children With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Pediatr* 2020; 174(12): 1217–1218. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.2922
- Levin M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome — A New Challenge in the Pandemic. *N Engl J Med* 2020; 383(4): 393–395. DOI: 10.1056/NEJMe2023158
- Onouchi Y. The genetics of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2018; 21: 26–30. DOI: 10.1111/1756–185X.13218
- Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей. *Педиатрическая фармакология*

- 2020; 17 (3): 162–168. [Namazova-Baranova L.S. Coronavirus infection (COVID-19) in children. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2020; 17 (3): 162–168. (in Russ.)] DOI: 10,15690/pf.v17i3.2121)
16. *Lassandro G., Palladino V., Amoroso A., Palmieri V.V., Russo G., Giordano P.* Children in Coronaviruses Wonderland: What Clinicians Need to Know. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2020; 12(1): e2020042. DOI: 10,4084/MJHID.2020,042
  17. *Zou L., Ruan F., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Z. et al.* Sars-Cov-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020; 382 (12): 1177–1179. DOI: 10,1056/NEJMc 2001737
  18. *an Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N., Tamin A. et al.* Aerosol and surface stability of Sars-Cov-2 as compared with Sars-Cov-1. *N Engl J Med* 2020; 382(16): 1564–1567. DOI: 10,1056/NEJMc2004973
  19. *Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А.* COVID-19 и дети. Пульмонология 2020; 30(5): 609–628. [Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. COVID-19 and children. *Pulmonologiya* 2020; 30(5): 609–628. (in Russ.)] DOI: 10,18093/0869–0189–2020–30–5–609–628
  20. *Jiehao C., Jin X., Daojiong L., Zhi Y., Lei X., Zhenghai Q. et al.* A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: Clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020; 71(6): 1547–1551. DOI: 10,1093/cid/ciaa198
  21. *Donà D., Minotti C., Costenaro P., Da Dalt L., Giaquinto C.* Fecal-Oral Transmission of SARS-CoV-2 In Children: is it Time to Change Our Approach? *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39 (7): e133–e134. DOI: 10,1097/INF.0000000000002704
  22. *Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г.* Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2020; 99(6): 57–62. [Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G. New coronavirus infection COVID-19: features of the course in children in the Russian Federation. *Pediatriya. Zhurnal of Speranskyi* 2020; 99 (6): 57–62. (in Russ.)]
  23. *Мескина Е.Р.* Предварительный клинико-эпидемиологический анализ первых 1000 случаев COVID-19 у детей в Московской области. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2020; 97(3): 202–215. [Meskina E.R. Preliminary clinical and epidemiological analysis of the first 1000 cases of COVID-19 in children in the Moscow region. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* 2020; 97(3): 202–215. (in Russ.)] DOI: 10,36233/0372–9311–2020–97–3–2
  24. *De Rose D.U., Piersigilli F., Ronchetti M.P., Santisi A., Bersani Il., Dotta A. et al.* Novel Coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what we know so far. *Italian J Pediatr* 2020; 46: 56–64. DOI: 10,1186/s13052–020–0820-x
  25. *Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054–1062. DOI: 10,1016/S0140–6736(20)30566–3
  26. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020). Минздрав РФ, 2020: 220. [Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 8 (03.09.2020). Ministry of Health of the Russian Federation, 2020: 220. (in Russ.)] [https://stopkoronavirus.rf/ai/doc/1213/attach/vmr\\_COVID-19\\_V14\\_27–12–2021.pdf/](https://stopkoronavirus.rf/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27–12–2021.pdf/) Ссылка активна на 28.02.2022.
  27. *Zhu H., Wang L., Fang C., Peng S., Zhang L., Chang G. et al.* Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020; 9(1): 51–60. DOI: 10,21037/tp.2020.02.06
  28. *Пиманов С.И., Дикарева Е.А.* Гастроэнтерологические проявления COVID-19: первые обобщения. Клинический разбор в общей медицине 2020; 1: 6–13. DOI: 10,47407/kr2020,1.1,00001 [Pimanov S.I., Dikareva E.A. Gastroenterological manifestations of COVID-19: first generalizations. *Klinicheskiy razbor v obshchey meditsine* 2020; 1: 6–13. (in Russ.)] DOI: 10,47407 / kr2020,1.1,00001
  29. *Фурман Е.Г.* Коронавирусная инфекция COVID-19 и дети. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2020; 99(3): 245–251. [Furman E.G. Coronavirus infection COVID-19 and children. *Pediatriya. Zhurnal of Speranskyi* 2020; 99(3): 245–251. (in Russ.)]
  30. *Гоми Р., Асгари Н., Хаджихейдари А., Эстеки Р., Байбанаки Ф., Насиринасаб Ф.* Пандемия COVID-19: систематический обзор современных данных. Инфекция и иммунитет 2020; 10(4): 655–663. [Gomi R., Asgari N., Hajjheidari A., Esteki R., Baybanaki F., Nasirinasab F. The COVID-19 pandemic: a systematic review of current evidence. *Infektsiya i immunitet* 2020; 10(4): 655–663. (in Russ.)] DOI: 10,15789/2220–7619-TCP-1508
  31. *Каледа М.И., Никишина И.П., Федоров Е.С., Насонов Е.Л.* Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2020; 58(5): 469–479. [Kaleda M.I., Nikishina I.P., Fedorov E.S., Nasonov E.L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Lessons from Pediatric Rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2020; 58 (5): 469–479. (in Russ.)] DOI: 10,47360/1995–4484–2020–469–479
  32. *Whittaker E., Bamford A., Kenny J., Kaforou M., Joneset C.E., Shah P. et al.* Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 324(3): 259–269. DOI: 10,1001/jama.2020,10369
  33. *Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F., Khraichet D., Legendre A., Abakka S. et al.* Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020; 142(5): 429–436. DOI: 10,1161/CIRCULATIONAHA.120,048360
  34. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Centers for Disease Control and Prevention [internet]. <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/> Ссылка активна на 25.02.2022
  35. *Azkur Ah. K., Akdis M., Azkur D., Sokolowska M., van de Veen W., Brügger M.-Ch., et al.* Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020; 75(7): 1564–1581. DOI: 10,1111/all.14364
  36. *Deeks J.J., Dinnes J., Takwoingi Y., Davenport C., Spijker R., Taylor-Phillips S. et al.* Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 6(6): CD013652. DOI: 10,1002/14651858.CD013652
  37. *Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 1–10. DOI: 10,1016/S0140–6736(20)30183–5
  38. *Заплатников А.Л., Османов И.М., Горев В.В., Дмитриев А.В., Миронова А.К., Деметьев А.А. и др.* Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в практике неонатолога и педиатра. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(3): 71–17. [Zaplatnikov A.L., Osmanov I.M., Gorev V.V., Dmitriev A.V., Mironova A.K., Demytyev A.A. et al. New coronavirus infection COVID-19 in the practice of a neonatologist and pediatrician. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2020; 65(3): 11–17. (in Russ.)] DOI: 10,21508/1027–4065–2020–65–3–11–17
  39. *Пилат Т.Л., Радыш И.В., Суворцев В.В., Коростелева М.М., Ханферьян Р.А.* Возможности специализированной диетической коррекции нарушений желудочно-кишечного тракта у больных с вирусной инфекцией COVID-19. *Лечащий врач* 2020; 8: 11–18.

- [Pilat T.L., Radysh I.V., Surovtsev V.V., Korosteleva M.M., Khanferyan R.A. Possibilities of specialized dietary correction of disorders of the gastrointestinal tract in patients with COVID-19 viral infection. *Lechashchii vrach* 2020; 8: 11–18. (in Russ.)]
40. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G. et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 382(19): 1787–1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
  41. 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., Music A.D. Clinical features of the course of COVID-19 in children of different age groups. Literature review by early April 2020. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2020; 15(2): 7–20. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817–7646–2020–2–7–20
  42. Геппе Н.А., Афанасьева О.И., Заплатников А.Л., Кондюрина Е.Г. Коронавирусная инфекция у детей. *Вопросы практической педиатрии* 2020; 15(5): 73–86. [Geppe N.A., Afanasyeva O.I., Zaplatnikov A.L., Kondyurina E.G. Coronavirus infection in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2020; 15(5): 73–86. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817–7646–2020–5–73–86
  43. Götzinger F., Santiago-García B., Noguera-Julian A., Lanasa M., Lancelli L., Carducci F.I.C. et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4: 653–661. DOI: 10.1016/S2352–4642(20)30177–2
  44. Groß S., Jahn Ch. Cushman S., Bär Ch., Thum Th. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications. *J Mol Cel Cardiol* 2020; 144: 47–53. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.04.031
  45. Diez J.-M., Romero C., Gajardo R. Currently available intravenous immunoglobulin (Gamunex®-C and Flebogamma® DIF) contains antibodies reacting against SARS-CoV-2 antigens. *BioRxiv* 2020: 029017. DOI: 10.1101/2020.04.07.029017
  46. Климов Ю.А., Тихонов С.В., Лалабекова М.В., Батышева Т.Т., Аксенова Е.И., Быкова О.В. и др. Медицинская реабилитация детей, перенесших COVID-19, в режиме дистанционного дневного стационара с использованием цифровых технологий: временное методическое руководство №71. М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2020: 40. [Klimov Yu.A., Tikhonov S.V., Lalabekova M.V., Batyshcheva T.T., Aksenova E.I., Bykova O.V. et al. Medical rehabilitation of children who have undergone COVID-19 in the mode of a remote day hospital using digital technologies: temporary methodological guide No. 71. М.: Moscow Department of Health, 2020: 40. (in Russ.)]
  47. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации: Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020). [Ministry of Health of the Russian Federation. Methodical recommendations: Features of clinical manifestations and treatment of a disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2 (07/03/2020). (in Russ.)] [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020\\_дети\\_COVID-19\\_v2.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf) Ссылка активна на 25.02.2022.

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.

## Всемирный день почки: 2006–2022

В.В. Длин<sup>1</sup>, Н.Д. Савенкова<sup>2</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>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## World Kidney Day: 2006–2022

V.V. Dlin<sup>1</sup>, N.D. Savenkova<sup>2</sup><sup>1</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

**Для цитирования:** Длин В.В., Савенкова Н.Д. Всемирный день почки: 2006–2022. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(2): 153–157.  
DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–153–157

**For citation:** Dlin V.V., Savenkova N.D. World Kidney Day: 2006–2022. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(2): 153–157 (in Russ).  
DOI: 10,21508/1027–4065–2022–67–2–153–157

Ежегодно во второй четверг марта во всем мире отмечается World Kidney Day — Всемирный день почки. Ежегодное мероприятие было провозглашено в 2006 г. Международным обществом нефрологов (International Society of Nephrology — ISN) и Международной федерацией почечных фондов (International Federation of Kidney Foundations — IFKF) с целью повышения осведомленности широкой общественности, политиков, общественного здравоохранения о значимости заболеваний почек для здоровья и жизни детей и взрослых пациентов [1].

A.J. Collins, W.G. Couser, J. Dircs и др., ISN, IFKF и организационный комитет (2006) в ставшей исторической статье под названием «Всемирный день почки: идея, время которой пришло» написали, что всему миру нужен «День почки», чтобы привлечь внимание к растущей глобальной пандемии болезней почек [1]. Авторы указали, что во всем мире у большинства людей с хроническими болезнями почек, артериальной гипертензией или сахарным диабетом диагноз может быть не поставлен до тех пор, пока болезнь не разовьется или не перейдет в конечную стадию. В ряде частей мира пациенты с терминаль-

ной стадией почечной недостаточности не имеют равного доступа к заместительной почечной терапии диализом или трансплантацией.

Медицинские и социальные проблемы, обсуждаемые на Всемирном дне почки 2006–2022, указывают на медицинскую и социальную значимость болезней почек, опасности неблагоприятных исходов, возможности излечения и имеют общемировое значение для государственных систем здравоохранения, политиков, широких слоев населения и специализированной нефрологической помощи [2]. Ежегодный Всемирный день почки организуют международные сообщества International Society of Nephrology, International Federation of Kidney Foundation, International Pediatric Nephrology Association, European Society for Paediatric Nephrology и др. Глобальная мировая проблема нефрологии, вынесенная на ежегодно проводимом Дне почки, обсуждается в передовых статьях авторитетных журналов: Kidney International, Nephrology, Archives of Medical Science, Journal American Society Nephrology, American Journal Kidney Disease, Transplantation, Lancet, Pediatric Nephrology и др.

В России ежегодный Всемирный день почки отмечают профессиональные сообщества: Ассоциация нефрологов Российской Федерации, Научное общество нефрологов России, Российское диализное общество, Творческое объединение детских нефрологов, Ассоциация педиатров-нефрологов им. проф. А.В. Папаяна, Ассоциация нефроурологов. Они организуют форумы, конгрессы, конференции, публикуют статьи по глобальным проблемам нефрологии в журналах с высоким рейтингом, таких как «Нефрология», «Терапевтический архив», «Нефрология и диализ», «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Педиатрия» и др.

World Kidney Day/Всемирный день почки (2006–2022):

© Длин В.В., Савенкова Н.Д., 2022

Адрес для корреспонденции: Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. проф. М.С. Игнатовой, зам. дир. по научной работе Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, зам. гл. редактора журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии», ORCID ID: 0000-0002-0942-0103/0000-0002-3050-7748  
e-mail: vdlin@pedklin.ru

127412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, член редколлегии журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии»,  
ORCID ID: 0000-0002-9415-4785

e-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

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

Are your kidneys OK? — 2006;  
 CKD: Common, harmful and treatable — 2007;  
 Your amazing kidneys — 2008;  
 Hypertension and kidney disease — 2009;  
 Protect your kidneys: Control diabetes — 2010;  
 Protect your kidneys: Save your heart — 2011;  
 Donate — Kidneys for Life — Receive — 2012;  
 Kidneys for Life — Stop Kidney Attack — 2013;  
 Chronic Kidney Disease (CKD) and aging — 2014;  
 Kidney Health for All — 2015;  
 Kidney disease and children — 2016;

Kidney disease and obesity — Healthy Lifestyle for Healthy Kidney — 2017;

Kidneys and Women's Health: Include, Value, Empower — 2018;

Kidney Health for everyone everywhere — Burden, Access and Disparities in Kidney Disease — 2019;

Kidney Health for everyone everywhere—from Prevention to Detection and Equitable Access to Care — 2020;

Kidney Health for Everyone Everywhere—Living Well with Kidney Disease — 2021;

Kidney Health for All—Bridge the gap to better kidney care — 2022.

Всемирный день почки — 2006 «Ваши почки в порядке», впервые проводимый по инициативе ISN и IFKF, стал важнейшим мировым событием, когда внимание общественности и здравоохранения было обращено к растущей пандемии болезней почек населения всего мира.

Всемирный день почки — 2007 «ХБП: распространенная, опасная и поддающаяся лечению». Всемирный день объединил нефрологов и общественность на глобальной проблеме хронической болезни почек, являющейся угрозой для здоровья населения мира. Было необходимо повысить осведомленность общественности о высокой распространенности заболеваний почек и большом социально-экономическом ущербе для бюджетов здравоохранения во всем мире, связанным с развитием терминальной стадии хронической болезни почек. Профилактика, раннее выявление и замедление прогрессирования хронической болезни почек различной этиологии — приоритетная задача здравоохранения.

Всемирный день почки — 2008 «Удивительные почки». Тема Всемирного Дня почки — 2008 «Ваши удивительные почки» имела позитивный характер, открывая мировой общественности особенности гомеостатических функций почек. В центре внимания факты, отражающие роль почек в организме, в поддержании гомеостаза.

Всемирный день почки — 2009 «Гипертензия и заболевания почек» (рис. 1). Организационный комитет вынес на обсуждение актуальнейшую проблему. Артериальная гипертензия может быть как причиной болезни почек, так и тяжелым клиническим проявлением заболеваний почек и хронической болезни почек у детей и взрослых.

Артериальная гипертензия служит ключевым патогенетическим фактором, способствующим ухудшению функции почек.

Всемирный день почки — 2010 «Защитите свои почки, контролируйте диабет» указал на проблему сахарного диабета, протекающего с высоким риском поражения почек и прогрессирования в хроническую болезнь почек, необходимость контроля функции почек (рис. 2). Это послание было адресовано миллионам людей, страдающих сахарным диабетом.



*Рис. 1. Девиз Всемирного дня почки в 2009 г.: артериальная гипертензия и заболевания почек.*

На фото — слева направо на первом плане: профессора А.А. Вялкова, Э.К. Петросян, М.С. Игнатова, Ю.Г. Мухина, на втором плане: профессора В.Н. Лучанинова, П.В. Шумилов и академик РАН А.Г. Румянцев.

*Fig. 1. The message for World Kidney Day 2009: hypertension and kidney disease.*

On the photo from left to right in row one are professors A.A. Vyalkov, E.K. Petrosyan, M.S. Ignatova, Yu.G. Mukhina, in row two — professors V.N. Luchaninov, P.V. Shumilov and Academician of the Russian Academy of Sciences A.G. Rumyantsev.



*Рис. 2. Девиз Всемирного дня почки в 2010 г.: защитите свои почки, контролируйте диабет.*

На фото — руководитель отделения гравитационной хирургии крови и гемодиализа Д.В. Зверев, слева — Х.М. Эмирова.

*Fig. 2. The message for World Kidney Day 2010: Protect your kidneys, control diabetes.*

On the photo are the head of the Department of Gravitational Blood Surgery and Hemodialysis Zverev D.V. and on the left — H.M. Emirova.

Всемирный день почки — 2011 «Берегите свои почки, защитите свое сердце». Организационный комитет обратил особое внимание на роль заболеваний почек и хронической болезни почек в увеличении частоты развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности во всем мире. Пациенты с хронической болезнью почек на додиализных и диализных стадиях имеют высокий риск развития артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца и внезапной смерти.

Всемирный день почки — 2012, прошедший под девизом «Пожертвовать — почки для жизни — получить» представил решения глобальной проблемы трансплантации почки, спасающей жизнь обреченных пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек. Были обсуждены показания и противопоказания к трансплантации почки, мультидисциплинарный подход к проведению трансплантации почки, показатели выживаемости почечного аллотрансплантата у педиатрических и взрослых реципиентов. Оргкомитет призвал считать трансплантацию почки лучшим методом заместительной почечной терапии и поощрять донорство органов для спасения жизни.

Всемирный день почки — 2013 «Почки для жизни» прошел под девизом: остановить атаку почек. Были вынесены на обсуждение актуальные проблемы эпидемиологии, этиологии, особенностей развития, течения и исхода острого повреждения почек у педиатрических и взрослых пациентов.

Всемирный день почки — 2014 «Хроническая болезнь почек и старение» вынес на обсуждение

нерешенную проблему хронической болезни почек у взрослых и педиатрических пациентов. Миссия Всемирного дня почки — 2014 заключалась в повышении осведомленности о факторах риска заболевания почек, о состоянии почек у людей, имеющих и не имеющих заболевания почек и хроническую болезнь почек. Для выявления хронической болезни почек у людей доступны 2 простых и недорогих теста: моча на белок и кровь на креатинин, расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Всемирный день почки — 2015 «Здоровье почек для всех». В центре внимания 10-го Дня почки по инициативе ISN и IFKF была поставлена мировая глобальная проблема хронической болезни почек у незащищенных слоев населения, изложены пути решения, подходы к профилактике и лечению хронической болезни почек. В странах с низким и средним уровнем дохода большинство пациентов с хронической болезнью почек не имеют достаточного доступа к жизненно важному диализу и трансплантации почек. Ущерб от нераспознанной и поэтому нелеченной хронической болезни почек особенно велик у незащищенных слоев населения, существуют доказательства связи между бедностью и хронической болезнью почек, неравенства в доступности заместительной почечной терапии.

Всемирный день почки — 2016 «Заболевания почек и дети» был посвящен заболеваниям почек у детей и начинающих еще в детстве болезням почек у взрослых (рис. 3). Передовые статьи к Всемирному дню



Рис. 3. Девиз Всемирного дня почки в 2016 г.: болезни почек и дети — медлить нельзя!  
Fig. 3. The message for World Kidney Day 2016: Kidney disease and children — do not delay!

почки — 2016 опубликованы в 70 журналах. У детей в этиологической структуре хронической болезни почек преобладают врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей и наследственные болезни в отличие от взрослых с хронической болезнью почек при гломерулонефрите, васкулите, диабетической нефропатии. У детей с острым повреждением почек впоследствии развивается хроническая болезнь почек во взрослой жизни. В действительности многие заболевания почек (наследственный нефрит и нефротический синдром, поликистозная болезнь почек) у взрослых манифестируют в детском возрасте.

Всемирный день почки — 2017 «Ожирение и заболевания почек» рассматривает проблему патологии почек при ожирении. Проблема ожирения и заболеваний почек у педиатрических и взрослых пациентов — общая для специалистов нефрологов и эндокринологов. Ожирение служит клинически значимым фактором риска поражения почек и развития хронической болезни почек. В мероприятиях, приуроченных к Всемирному Дню почки, приводятся данные о взаимосвязи ожирения и болезней почек у взрослых и детей.

Всемирный день почки — 2018 «Почки и женское здоровье: содержание, ценность, возможности» проведен в Международный день 8 марта (рис. 4). Организационный комитет призвал обсудить проблему здоровья и заболеваний почек у женщин при беременности: преэклампсия у беременных женщин детородного возраста как основная причина острого повреждения почек и смерти; течение беременности у женщин при системном васкулите, гломерулонефрите, хронической болезни почек до диализа и на диализе, после трансплантации почки. Организационный комитет указывает, что хроническая болезнь почек у женщин служит ведущей причиной смерти. Решение стоящей проблемы заключается в обеспечении справедливого доступа к медицинскому обслуживанию, диагностике и лечению болезней почек для улучшения состояния здоровья женщин в странах, где оно в настоящее время отсутствует, в повышении осведомленности и просвещения женского населения.

12 марта 2018 г. в Национальном медицинском исследовательском центре здоровья детей Минздрава России была проведена конференция, посвященная Международному дню почки, на которой рассматривались актуальные вопросы педиатрической нефрологии.

Всемирный день почки — 2019 «Здоровые почки для всех и везде» проводился под девизом: бремя болезни, доступность медицинской помощи при заболеваниях почек (рис. 5). Организационный

комитет указывает, что в настоящее время 850 млн человек во всем мире страдают заболеваниями почек вследствие различных причин. В настоящее время хроническая болезнь почек является 6-й причиной смерти. 14 марта 2019 г. в ГК «Космос» Межрегиональной общественной организацией «Творческое объединение детских нефрологов» была проведена конференция, посвященная Международному дню почки, на которой рассматривались актуальные проблемы педиатрической нефрологии, острое повреждение почек, хроническая почечная недостаточность, заместительная почечная терапия, а также были представлены клинические случаи пациентов с редкими (орфанными) заболеваниями.

Всемирный день почки — 2020 «Здоровые почки всем и везде: от профилактики и выявления до равного доступа к медицинской помощи». Ученые предполагают, что к 2040 г. хроническая болезнь почек окажется на 5-м месте среди наиболее частых причин сокращения продолжительности жизни во всем мире. В странах с высоким уровнем дохода ежегодно расходы на диализ и трансплантацию почки пациентам с хронической болезнью почек составляют почти 3% от ежегодного бюджета здравоохранения. Члены оргкомитета решили, что кампания «Всемирный день почки — 2020» будет посвящена мероприятиям по первичной, вторичной и третичной профилактике хронической болезни почек,



Рис. 4. Девиз Всемирного Дня почки в 2018 г.: почки и здоровье женщин: содержание, ценность, возможности.

Fig. 4. The message for World Kidney Day 2018: Kidneys and Women's Health: Include, Value, Empower.



Рис. 5. Девиз Всемирного Дня почки в 2019 г.: здоровые почки для всех и везде.

Fig. 5. The message for World Kidney Day 2019: Kidney Health for everyone everywhere.



Рис. 6. Девиз Всемирного дня почки в 2022 г.: преодолеть пробел в знаниях для улучшения качества нефрологической помощи при хронической болезни почек.

Fig. 6. The message for World Kidney Day 2022: bridge the knowledge gap to improve the quality of nephrology care for chronic kidney disease.

по организации первичной помощи при заболеваниях почек, обеспечению равного доступа к медицинской помощи.

Всемирный день почки — 2021 «Здоровые почки для всех и везде». Организационным комитетом предложен девиз: нормальная жизнь с болезнью почек. Организационный комитет призывает учреждения здравоохранения, оказывающих специализированную нефрологическую помощь и заместительную почечную терапию, к обеспечению нормальной жизни пациентов с заболеваниями почек и хронической болезнью почек путем расширения прав и возможностей; новой стратегии «нормальной жизни пациентов с хронической болезнью почек», основанной на сильных сторонах личности пациента; улучшения образования пациентов.

Всемирный день почки — 2022 «Здоровые почки для всех» (рис. 6). Организационный комитет ISN и IFKF проводит Всемирный день почки под девизом: преодолеть пробел в знаниях для улучшения качества нефрологической помощи при хронической болезни почек. Организационный комитет призы-

вает во всем мире всех и каждого к тому, чтобы быть осведомленными о болезни почек, о показателях их здоровья, о мерах по охране здоровых почек. Лучшему пониманию общественности о здоровых почках и болезнях почек препятствуют недостаточная информация, низкий уровень грамотности, недостаточная готовность к обучению. Важно оптимизировать образование, качество подготовки специалистов нефрологов.

Провозглашенный ISN и IFKF в 2006 г. Всемирный день почки стал самым широко известным мировым событием, связанным с заболеванием почек в мире, успешным образовательным процессом повышения осведомленности широкой общественности, государственных органов здравоохранения о значении болезней почек для здоровья и жизни пациентов, о новых возможностях излечения. Всемирный день почки — ежегодное вдохновляющее и объединяющее мероприятие для врачей, оказывающих специализированную нефрологическую помощь населению, общественности и политиков для улучшения программ раннего выявления и оптимизации лечения заболеваний почек.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Collins A.J., Couser W.G., Dires J.H., Kopple J.D., Reiser T., Rielia M.C. et al. International Federation of Kidney Foundations, International Society of Nephrology. World Kidney Day: An Idea Whose Time Has Come. *Kidney Int* 2006;

69:781–782. DOI: 10,1038/sj.ki.5000250. <https://WorldKidneyDay>

2. World Kidney Day. <https://www.worldkidneyday.org>. Ссылка активна на 01.02.2022

Поступила: 17.01.22

Received on: 2022.01.17

### Конфликт интересов:

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

### Conflict of interest:

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

## Памяти профессора Михаила Ивановича Медведева (08.06.1957–20.04.2022)

20 апреля 2022 г. на 65-м году жизни скоропостижно скончался доктор медицинских наук, профессор кафедры неонатологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Михаил Иванович Медведев.

Михаил Иванович Медведев родился 08 июня 1957 г. в городе Елатьма Рязанской области. В 1980 г. окончил педиатрический факультет 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, после чего прошел обучение в клинической ординатуре на кафедре нервных болезней педиатрического факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. В период обучения особое внимание Михаил Иванович уделял патологии детей раннего возраста.

С 1982 по 1987 г. работал в должности врача-невролога, затем — заведующего неврологическим отделением Объединенной больницы №10 Москвы. В 1986 г. М.И. Медведев под руководством академика РАМН Л.О. Бадаляна успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Глюкокортикоидная функция коры надпочечников при наследственных нервно-мышечных заболеваниях». В 1987–1988 гг. он работал в должности старшего научного сотрудника отдела психоневрологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии. С 1988 по 1993 г. был ассистентом кафедры нервных болезней педиатрического факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова (РГМУ), а с 1993 г. — доцентом той же кафедры. В 1998 г. после успешной защиты докторской диссертации на тему «Резистентные эпилептические синдромы у детей раннего возраста» М.И. Медведев был переведен на кафедру неонатологии ФУВ РГМУ на должность доцента, а с 2000 г. — профессора кафедры. В 2003 г. М.И. Медведеву было присвоено ученое звание «профессор».

М.И. Медведева искренне уважали как высоко эрудированного, вдумчивого и требовательного преподавателя, высококвалифицированного врача-невролога, успешно сочетающего педагогическую и лечебную работу с научными исследованиями. Он был автором большого числа отечественных и зарубежных публикаций в области детской неврологии, методических пособий, глав в монографиях, Национальном руководстве «Неонатология», выступал на многих международных конгрессах. М.И. Медведев — один из основных создателей классификации перинатальных поражений нервной системы и их последствий у новорожденных и детей раннего возраста. В 2005 г. Михаил Иванович в составе авторского коллектива под руководством академика



РАМН Н.Н. Володина стал лауреатом общественной премии «Призвание» за создание нового направления в медицине. Он блестяще читал лекции и проводил семинары и практические занятия по актуальным вопросам перинатальной неврологии.

Михаил Иванович Медведев останется в нашей памяти как выдающийся врач — детский невролог, обладавший глубокими теоретическими знаниями, уникальным клиническим опытом и врачебной интуицией, как надежный, честный, добропорядочный коллега, прекрасный и заботливый семьянин, внимательный, деликатный и теплый человек, любивший и уважавший природу и людей, посвятивший всю свою человеческую и профессиональную жизнь укреплению здоровья и спасению маленьких пациентов — детей и их семей.

Светлая память о Михаиле Ивановиче Медведеве навсегда сохранится в сердцах коллег, друзей, пациентов, всех, кто соприкоснулся в жизни с этим замечательным человеком!

Застигнутые врасплох трагическим известием об уходе из жизни Михаила Ивановича Медведева, скорбим и выражаем искренние соболезнования семье, родным и близким покойного.

*Коллектив кафедры неонатологии  
ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова*

## Памяти академика НАН Беларуси Александра Васильевича Сукало (1951–2022)

С чувством глубочайшей скорби сотрудники 1-й кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета (БГМУ) извещают о скоропостижной кончине 3 мая 2022 г. на 72-м году жизни выдающегося ученого, талантливого врача и нашего бессменного учителя Александра Васильевича Сукало.

Александр Васильевич родился в г. Рогачев Гомельской области. После окончания в 1975 году с отличием педиатрического факультета Минского государственного медицинского института (МГМИ) с 1975 по 1978 год являлся врачом-интерном, ординатором 2-й детской клинической больницы г. Минска. Интерес к науке он проявлял еще со студенческих лет, занимаясь в студенческом научном кружке на кафедре детской хирургии, далее на кафедре факультетской педиатрии. С 1978 по 1981 год А.В. Сукало обучался в аспирантуре на 1-й кафедре детских болезней МГМИ, возглавляемой профессором Иваном Нестеровичем Усовым.

Под руководством и консультированием профессора И.Н. Усова в 1982 году Александр Васильевич Сукало успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Клинико-иммунологическая характеристика и профилактика рецидивов гломерулонефрита у детей», а в 1995 году докторскую диссертацию на тему «Первичный гломерулонефрит у детей Беларуси в современных экологических условиях (клинико-экспериментальное исследование)».

А.В. Сукало был избран ассистентом кафедры (1981), доцентом кафедры (1989), заведующим 1-й кафедры детских болезней БГМУ (1994). В 1996 году ему присвоено ученое звание профессора. С 1988 по 1996 год А.В. Сукало — декан педиатрического факультета, затем проректор по учебной и воспитательной работе (1998–2001 гг.). В 2009 году профессор А.В. Сукало избран член-корреспондентом, а в 2014 году академиком Национальной академии наук (НАН) Беларуси. С 2012 года Указом Президента Республики Беларусь А.Г. Лукашенко Александр Васильевич Сукало назначен заместителем Председателя Президиума НАН Беларуси, где до 2019 года он курировал вопросы социальной сферы, выставочную деятельность, научно-техническое сотрудничество с Китаем и Казахстаном, координировал научные исследования в отделении медицинских наук и отделении химии и наук о Земле.

В 1997 году по инициативе и при непосредственном участии профессора А.В. Сукало открыт Республиканский центр детской нефрологии и заместительной почечной терапии, который на начальном этапе располагал только одной методикой лечения — методом гемодиализа. В 2002 году в работу центра был внедрен метод перитонеального диализа, а в 2009 году трансплантация почки детям. Академик Александр Васильевич Сукало являлся главным внештатным детским нефрологом Минздрава Беларуси.

Александр Васильевич был выдающимся ученым, признанным авторитетом не только в Беларуси, России, но и за рубежом в области педиатрии, нефрологии и экопатологии, иммунологии. Автор более 800 опубликованных научных работ, в том числе 5 монографий, 44 справочников, учебников, учебно-методических пособий, патентов на изобретение, инструкций по применению.



Академиком Александром Васильевичем Сукало создана и плодотворно развивается научная педиатрическая нефрологическая школа, получившая всеобщее признание. Под его руководством выполнены и защищены 25 диссертаций кандидата медицинских наук и при научном консультировании 7 диссертаций доктора медицинских наук.

Александр Васильевич вел большую научно-общественную работу, являясь членом бюро Отделения медицинских наук и ученого медицинского Совета МЗ Республики Беларусь, главным редактором журнала «Педиатрия. Восточная Европа», членом редакционной коллегии журналов «Вестні НАН Беларусі. Сeryя медыцынскіх навук», «Нефрология» (Россия), «Медицинский журнал», «Охрана материнства и детства», редакционного совета журналов «Здравоохранение», и «Российский вестник перинатологии и педиатрии».

Заслуги академика А.В. Сукало в деле образования, науки и здравоохранения Республики Беларусь высоко оценены, о чем свидетельствуют многочисленные награды: нагрудный знак «Отличник здравоохранения» (2012), медаль «За трудовые заслуги» (2007), Орден святого Кирилла Туровского II степени (2011), Орден Евфросиньи Полоцкой (2013), Орден Почета (2016), нагрудный знак отличия имени В.М. Игнатовского НАН Беларуси (2018), нагрудный знак «Золотая медаль Национальной академии наук Беларуси «За вялікі ўклад у развіццё навукі» (2019). Многолетняя плодотворная научно-педагогическая, врачебная и общественная деятельность А.В. Сукало отмечены Почетными грамотами Комитета по здравоохранению Мингорисполкома (2009), Министерства здравоохранения Беларуси (2010), НАН Беларуси (2011, 2016), ВАК Беларуси (2011, 2016), национальной телерадиокомпании Республики Беларусь (2011).

Для своих коллег, сотрудников 1-й кафедры детских болезней БГМУ и учеников Александр Васильевич Сукало навсегда останется в памяти примером высочайшего профессионализма врача, ученого и педагога, символом профессионального и жизненного успеха.

*Коллеги, ученики, друзья*



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!  
21-23 сентября 2022 года состоится

# XXI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»  
с международным участием



Научная программа XXI РОССИЙСКОГО КОНГРЕССА «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» будет включать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста. В рамках Конгресса пройдет более 15 сателлитных мероприятий, на которых будут рассмотрены актуальные вопросы в области педиатрии, неонатологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и нутрициологии, кардиологии, неврологии, аллергологии и клинической иммунологии, нефрологии, различных направлений детской хирургии, отоларингологии, стоматологии и в других областях диагностики и лечения заболеваний детского возраста. Особое внимание будет уделено наследственным болезням у детей и новым генетическим технологиям. Во время проведения Конгресса будут организованы образовательные семинары, тренинги и курсы. Важным аспектом, который будет обсужден на конгрессе – это реформа медицинского образования в стране. На Конгрессе будет организован конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов. Молодым ученым будут вручены именные премии В.А. Таболина (по специальности педиатрия) и И.М. Коварского (по специальности стоматология).

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ  
ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ  
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ  
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ  
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ  
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ  
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ им. И.М. СЕЧЕНОВА (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)  
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ им. А.И. ЕВДОКИМОВА  
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПИТАНИЯ,  
БИОТЕХНОЛОГИЙ И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ  
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования, тем самым способствуя получению теоретических знаний в соответствии с требованиями современной медицины и стандартами лечения в области педиатрии и детской хирургии. Предлагаемая программа рассчитана на широкий круг специалистов позволяя охватить практически все разделы современной педиатрии.

На Конгрессе будет работать XXI МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические технологии в педиатрии и детской хирургии», в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания.

**Прием тезисов до 1 июля 2022 года.**

# 2022

Москва, 21-23 сентября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт  
педиатрии и детской хирургии

Оргкомитет XXI Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru