



РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 67

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

3.2022

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 «Российская ассоциация педиатрических центров»

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

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

Основан в 1956 г.

Освещение современных направлений диагностики и лечения заболеваний детского возраста в различных областях медицины. При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Тел.: (495) 483-95-49

Факс: (495) 483-33-35

E-mail: redakciya@pedklin.ru

<http://www.ped-perinatology.ru>

Каталог «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 № 0609

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

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

Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

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

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
Харитонов Л.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Школьников М.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Шумилов П.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербаков П.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А. д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Вольнец Г.В. д.м.н., г. Москва, Россия
Вялова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия
Габулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Гусаев С.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия
Доброванов А.Е. д.м.н., г. Братислава, Словакия
Жаков Я.И. д.м.н., проф., г. Сургут, Россия
Заболотских Т.В. д.м.н., проф., г. Благовещенск, Россия
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
Малаянская 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
Суарева Г.Э. д.м.н., проф., г. Симферополь, Россия
Узунова А.Н. д.м.н., проф., г. Челябинск, Россия
Ченурная М.М. д.м.н., проф., г. Ростов, Россия
Anna Gardner, Швеция
Christer Holmberg, Финляндия
Richard G. Boles, США

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII

RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 67

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

3.2022

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
Gorbulov S.G., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Degtyarev D.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Degtyareva A.B., MD, PhD, Moscow, Russia
Zakharova I.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zelinskaya D.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Keshishyan E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kisteneva L.B., MD, PhD, Moscow, Russia

Kobrinisky B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Krapivkin A.I., MD, PhD, Moscow, Russia
Kuchero Yu.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mizernitsky Yu.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Morozov D.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Moscow, 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
Gahulov 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
Perenovskaya P.I., MD, PhD, Prof., Sofia, Bulgaria
Sukalo A.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus
Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia
Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia
Chepurayeva M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia
Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden
Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland
Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

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

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

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

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

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:
2, Taldomskaya Street, Moscow 125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

<http://ped-perinatology.ru>

«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 № 0609

Typography: LLC «Tipografiya Soffit»
115516, Moscow,
Kavkazskij bulvar, 57

ПЕРЕДОВАЯ

Рыков М.Ю., Менткевич Г.Л., Долгополов И.С.
Клеточные технологии как платформа для персонализированной терапии: глобальные вызовы в онкологии

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Сарыева О.П., Проценко Е.В., Кулида Л.В.
Внутрижелудочковые кровоизлияния у глубококонедоношенных новорожденных: предикторы развития

Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л.
Современные принципы и перспективы медикаментозной терапии интерстициальных заболеваний легких у детей

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Токарев А.С., Османов И.М., Мазанкова Л.Н., Захарова И.Н., Самитова Э.Р., Котенко С.О.
Совершенствование терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей групп риска тяжелого течения заболевания с применением вируснейтрализующих моноклональных антител

Овсянников Д.Ю., Кешишян Е.С., Кршеминская И.В., Быстрова О.В.
Распространенность бронхолегочной дисплазии в Российской Федерации. Реальны ли получаемые данные?

Заяева Е.Е., Андреева Е.Н., Демикова Н.С.
Эпидемиологическая характеристика врожденных пороков развития: данные регистра Московской области

Рязанова Л.А., Алферова И.П., Нохрин Д.Ю., Ефимова Н.В.
Динамика частоты врожденных пороков развития у детей в Челябинске по результатам эпидемиологического мониторинга в 2012–2017 гг.

Шумилов П.В., Мазмания П.А., Саркисян Е.А., Никогосян К.В.
Особенности психомоторного развития недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении к двухлетнему скорректированному возрасту

Дементьева Ю.Н., Черданцев А.П., Долгова Д.Р., Стенюшкина М.А., Бахтогаримов И.Р., Епифанова Е.Г.
Васкуло-эндотелиальный фактор роста в грудном молоке

Козлова Л.В., Бекезин В.В., Пересецкая О.В.
Изменения структурно-функционального состояния миокарда и внутрисердечной гемодинамики как маркеры риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей подросткового возраста с ожирением и метаболическим синдромом

Балыкова Л.А., Ключников С.О., Ивянский С.А., Широкова А.А., Солдатов О.М., Солдатов Ю.О., Самарин А.В., Аширова Н.А., Беспалов Р.А.
Комплексная диагностика артериальной гипертензии у юных атлетов различной спортивной специализации

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

FRONT-RANK

5 *Rykov M. Yu., Mentkevich G. L., Dolgoplov I. S.*
Cell technologies as a platform for personalized therapy: global challenges in oncology

LITERATURE REVIEW

11 *Saryieva O. P., Protsenko E. V., Kulida L. V.*
Intraventricular hemorrhages in premature newborns: predictors of development

18 *Lev N. S., Mizernitsky Yu. L.*
Modern principles and prospects for drug therapy of interstitial lung diseases in children

ORIGINAL ARTICLES

23 *Tokarev A. S., Osmanov I. M., Mazankova L. N., Zakharova I. N., Samitova E. R., Kotenko S. O.*
Improving the treatment of the novel coronavirus infection (COVID-19) in children at risk for the development of severe disease with the use of virus-neutralizing monoclonal antibodies

34 *Ovsyannikov D. Yu., Keshishyan E. S., Krsheminskaya I. V., Bystrova O. V.*
Prevalence of bronchopulmonary dysplasia in the Russian Federation. Are the data real?

39 *Zayaeva E. E., Andreeva E. N., Demikova N. S.*
Epidemiological characteristics of congenital malformations: data from the Moscow Region register

47 *Ryazanova L. A., Alferova I. P., Nokhrin D. Yu., Efimova N. V.*
Dynamics of the incidence of congenital malformations in children in Chelyabinsk based on the results of epidemiological monitoring in 2012–2017

54 *Shumilov P. V., Mazmanyany P. A., Sarkisyan H. A., Nikogosyan K. V.*
Neurodevelopmental outcomes in premature infants with very low and extremely low birth weight at two years corrected age

61 *Dementieva Yu. N., Cherdantsev A. P., Dolgova D. R., Stenyushkina M. A., Bakhtogarmov I. R., Epifanova E. G.*
Vascular endothelial growth factor in breast milk

66 *Kozlova L. V., Bekezin V. V., Peresetskaya O. V.*
Changes in the structural and functional state of the myocardium and intracardiac hemodynamics as markers of cardiovascular risks in adolescent children with obesity and metabolic syndrome

73 *Balykova L. A., Klyuchnikov S. O., Ivyansky S. A., Shirokova A. A., Soldatov O. M., Soldatov Yu. O., Samarin A. V., Ashirova N. A., Bepalov R. A.*
Comprehensive diagnosis of arterial hypertension in athletes specializing in various sports

81 *Komoliatova V. N., Besportochii D. A., Makarov L. M., Kiseleva I. I., Akse nova N. V.*
Blood pressure values during stress test in young elite athletes

Богомилский М.Р., Рахманова И.В., Дегтярева М.В.,
Горев В.В., Витковская И.П., Кругляков А.Ю.,
Ишанова Ю.С., Матроскин А.Г., Дударов С.П.

Эффективность применения программы «Кратность аудиологического мониторинга у детей первого года жизни с факторами риска по тугоухости и глухоте».

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Яковлев А.В., Тризна Е.В., Нохрин А.В., Суворов В.В.,
Хатагова Р.Б., Кирьяков К.С., Соловьева Е.А.,
Пшениснов К.В.

Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации у новорожденных с рефрактерной гипоксемией во время медицинской эвакуации

Крючкова Т.А., Балакирева Е.А.

Спинальная мышечная атрофия II типа: эффективность рисдиплама у ребенка 7 лет

Садовникова И.В., Абрамов С.А., Постникова А.Д.,
Голычникова А.А.

Клинический случай полиорганного поражения при муковисцидозе

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Леонтьева И.В.

PRKAG2-ассоциированная гипертрофическая кардиомиопатия

ОБМЕН ОПЫТОМ

Полякова Е.Б., Щербак Н.В., Школьникова М.А.

Показания к проведению генетических обследований у детей с брадиаритмиями

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Мизерницкий Ю.Л., Рынгаченко Е.С.

Радин Евгений Петрович (к 150-летию со дня рождения)

86 Bogomilsky M.R., Rakhmanova I.V., Degtyareva M.V.,
Gorev V.V., Vitkovskaya I.P., Kruglyakov A.Yu.,
Ishanova Yu.S., Matroskin A.G., Dudarov S.P.

Effectiveness of using the program "Frequency of audiological monitoring in children of the first year of life with risk factors for hearing loss and deafness"

CLINICAL CASES

92 Yakovlev A.V., Trizna E.V., Nokhrin A.V., Suvorov V.V.,
Khatagova R.B., Kiriakov K.S., Solovieva E.A.,
Pshenishnov K.V.

Application of extracorporeal membrane oxygenation in newborns with refractory hypoxemia during medical evacuation

100 Kryuchkova T.A., Balakireva E.A.

Spinal muscular atrophy type 2: efficacy of risdiplam in a 7-year-old child

107 Sadovnikova I.V., Abramov S.A., Postnikova A.D.,
Golichnikova A.A.

Clinical case of multiple organ damage in cystic fibrosis

FOR THE PRACTITIONER

111 Leontyeva I.V.

PRKAG2-associated hypertrophic cardiomyopathy

EXPERIENCE EXCHANGE

117 Polyakova E.B., Shcherbakova N.V., Shkolnikova M.A.

Indications for genetic examinations in children with bradyarrhythmias

HISTORY OF PEDIATRICS

122 Mizernitsky Yu.L., Ryngachenko E.S.

Evgeniy Petrovich Radin (on the 150th birth anniversary)

Клеточные технологии как платформа для персонализированной терапии: глобальные вызовы в онкологии

М.Ю. Рыков^{1,2}, Г.Л. Менткевич¹, И.С. Долгополов¹

¹ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

²ФГБНУ ВО «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Россия

Cell technologies as a platform for personalized therapy: global challenges in oncology

M.Yu. Rykov^{1,2}, G.L. Mentkevich¹, I.S. Dolgoplov¹

¹Tver State Medical University, Tver, Russia;

²N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

Заболеваемость различными видами онкологических заболеваний неуклонно увеличивается. Необходимо правильно анализировать и интерпретировать статистические данные, учитывая, что качество медицинской помощи на всех ее этапах характеризуется не уровнем заболеваемости, а показателем смертности. В ведущих центрах Российской Федерации у пациентов могут быть применены практически все методы терапии. При этом одним из лимитирующих факторов повышения выживаемости остается выявляемость заболеваний преимущественно на поздних стадиях, что диктует необходимость повышения онкологической настороженности и повсеместного внедрения в практику здравоохранения скрининговой ранней диагностики. Разработка большого числа новых таргетных препаратов привела к тому, что лишь немногие показали эффективность в терапии только определенных видов опухолей. Развитие трансплантации костного мозга способствовало развитию других направлений в медицине, доказавших, что гемопоэтическая стволовая клетка — платформа для персонализированной терапии многих заболеваний. В статье описаны проблемы внедрения клеточной терапии в лечение пациентов с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: дети, онкология, детская онкология, клеточные технологии, трансплантация костного мозга, гемопоэтическая стволовая клетка, дендритные вакцины.

Для цитирования: Рыков М.Ю., Менткевич Г.Л., Долгополов И.С. Клеточные технологии как платформа для персонализированной терапии: глобальные вызовы в онкологии. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 5–10. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-5-10

The incidence of various types of cancer is steadily increasing. It is necessary to correctly analyze and interpret statistical data, given that the quality of medical care at all its stages is characterized not by the level of morbidity, but by the mortality rate. The leading centers of the Russian Federation can apply almost all the therapy methods to treat patients. At the same time, one of the limiting factors for increasing the survival rate is the detection of diseases mainly at the late stages, which dictates the need to increase oncological alertness and the widespread introduction of early screening diagnostics into healthcare practice. The development of many new targeted drugs has led to the fact that only a few have been shown to be effective in the treatment of only certain types of tumors. The development of bone marrow transplantation contributed to the development of other directions in medicine, which proved that the hematopoietic stem cell is a platform for personalized therapy for many diseases. The article describes the problems of cell therapy implementation in the treatment of cancer patients.

Key words: Children, oncology, pediatric oncology, cell technologies, bone marrow transplantation, hematopoietic stem cell, dendritic vaccines.

For citation: Rykov M.Yu., Mentkevich G.L., Dolgoplov I.S. Cell technologies as a platform for personalized therapy: global challenges in oncology. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(3): 5–10 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-5-10

Заболеваемость различными видами онкологических заболеваний неуклонно увеличивается и достигает своего максимума к 60–80 годам. При этом для различных возрастных групп харак-

терно преобладание тех или иных видов опухолей. Например, до 3 лет — гемобластозы, нейробластомы, гепатобластомы, в возрасте 12–18 лет преобладают костные саркомы, у взрослых — различные виды рака, т.е. эпителиальные опухоли [1, 2]. Поэтому закономерно, что во всех странах, где имеется увеличение продолжительности жизни населения, фиксируется все большее число случаев рака, измеряемое в абсолютных цифрах [1].

Неправильно подаваемая и публикуемая в СМИ информация об увеличении абсолютного числа выявленных случаев рака без учета возрастных групп способствует повышению тревожности населения, развитию канцерофобии в обществе, нередко подталкивает к принятию не до конца взвешенных, популистских мер. Важно правильно анализировать и интерпретировать статистические данные,

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Рыков Максим Юрьевич — д.м.н., доц., заведующий кафедрой онкологии ФДПО, советник при ректоре по научной работе Тверского государственного медицинского университета, науч. сотр. Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко, ORCID: 0000-0002-8398-7001 e-mail: wordex2006@rambler.ru

Менткевич Георгий Людомирович — д.м.н., проф. кафедры онкологии Тверского государственного медицинского университета, Долгополов Игорь Станиславович — д.м.н., зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9777-1220 170100 Тверь, ул. Советская, д. 4

приводя стандартизованные по возрасту показатели, а не общее число случаев рака в год в стране [1]. Ведь увеличение общего числа заболевших раком в отсутствие роста заболеваемости среди детей и молодых взрослых свидетельствует, что все больше граждан нашей страны стали жить дольше, переживать рубеж 65–70 лет и доживать до развития злокачественных новообразований, а не о том, что система охраны здоровья граждан работает неэффективно [3, 4]. Ведущую роль в правильной подаче данных должны играть профессиональное медицинское сообщество и организаторы здравоохранения.

Качество медицинской помощи на всех ее этапах характеризуется не заболеваемостью, а смертностью, которая в нашей стране остается высокой. Смертность несколько ниже у детей. К сожалению, некоторая тенденция к снижению этого показателя в отчетах последних лет связана не с реальными успехами в диагностике, профилактике и лечении рака, а с манипуляциями со статистическими данными [1].

Следует отметить, что, несмотря на то, что злокачественные заболевания встречаются у людей всех возрастов, целесообразно рассмотреть эту проблему в разных возрастных группах.

Детская онкология. С эмоциональной точки зрения, детская онкология — одна из наиболее пронзительных областей педиатрии. Вместе с тем в ней отмечены наибольшие успехи. При использовании современных подходов и технологий можно излечивать более 80% пациентов. При этом большинство излеченных имеют высокий уровень жизни, активно учатся, образуют семьи [5, 6]. Экономический расчет показывает, что эта сфера медицины, как это не кощунственно звучит, является прибыльной для общества и государства.

Успехи, достигнутые в лечении детей за последние 20 лет, основываются на мультидисциплинарном подходе, опыте международного сотрудничества, внедрении наиболее прогрессивных технологий в алгоритмы обследования и лечения пациентов. В отличие от пациентов из других возрастных групп большинство детей в экономически развитых странах лечатся по разработанным протоколам, что существенно улучшает результаты терапии [1, 7]. В ведущих центрах Российской Федерации у пациентов могут быть использованы практически все методы терапии: современная химиотерапия, высокотехнологичные операции, прецизионная лучевая терапия (со снижением системной лучевой нагрузки), трансплантация стволовых клеток, иммунотерапия, клеточная терапия. При этом лимитирующим фактором повышения выживаемости остается выявляемость заболеваний преимущественно на поздних стадиях. Причины этого не только в низкой онкологической настороженности педиатров, но и в редкости злокачественных новообразований у детей, атипичности клинической картины,

для которой нет характерных симптомов, множество «масок» заболеваний данной группы [8, 9].

Вторая возрастная группа — так называемые подростки и «молодые взрослые». При этом для последних не существует точной возрастной границы. Ясно, что это пациенты в возрасте 18 лет и старше. Верхняя возрастная граница колеблется от 27 до 30 лет [1, 10]. Однако эта группа характеризуется не только возрастом, в котором развилось злокачественное заболевание, но и целым рядом особенностей. Так, в этой группе значительно чаще, чем у более возрастных пациентов, встречаются так называемые детские формы рака, такие как острые лейкозы, саркомы (не эпителиальные опухоли), тогда как рак (эпителиальные опухоли, например рак желудка, рак легкого и т.д.) встречается крайне редко [8, 9]. Доказано, что лечение пациентов данной группы значительно более эффективно по схемам и протоколам, разработанным для лечения детей [11]. Результаты исследований свидетельствуют, что если острый лимфобластный лейкоз у подростков лечить по педиатрическим протоколам, то выздоравливают на 15–20% пациентов больше, чем при лечении по протоколам, принятым в онкологии взрослых [12, 13]. Это очень важно в свете того, что ожидаемая продолжительность жизни в данной возрастной группе существенна, а также с тем, что число пациентов, имеющих педиатрические формы злокачественных заболеваний, как минимум в 3 раза больше, чем у детей. Кроме того, как показал мировой опыт и опыт российских специалистов, подростки и молодые взрослые, как правило, менее дисциплинированы с точки зрения выполнения врачебных рекомендаций. По всей видимости, необходимо создание специализированной программы для пациентов этой возрастной группы.

Онкология взрослых. Самым эффективным способом снизить смертность от онкологических заболеваний — повсеместное внедрение в практику здравоохранения скрининговой ранней диагностики [8, 9]. При этом скрининг следует проводить во всех возрастных группах, в том числе среди наиболее угрожаемой категории населения — лиц в возрасте 40–45 лет и старше. Существуют разработанные программы обследований в зависимости от частоты выявления того или иного вида опухолей в зависимости от пола, возраста, индивидуальных факторов риска, которые позволяют выявить болезнь на ранних стадиях, в том числе на стадии предрака. При этом тактика при выявленных предраковых заболеваниях, как правило, не требует применения сложных и дорогостоящих программ и препаратов, позволяет быстро и полностью излечить пациента, полностью вернув ему трудоспособность, не ведет к накоплению инвалидизации населения [11, 12]. Проведение сплошной скрининговой ранней диагностики рака, сосредоточение усилий на выявлении рака «раннего обнаружения» у граждан из групп наибольшего риска

позволяет не только снизить смертность от онкологических заболеваний, но и эффективнее использовать существующий потенциал учреждений здравоохранения в условиях дефицита кадров и ресурсов [13, 14].

При выявлении рака у взрослых, в том числе пожилых пациентов на поздних и распространенных стадиях, лечение, как правило, сопряжено с большим числом осложнений, необходимостью длительного повторного пребывания в стационаре, высоким уровнем необратимой инвалидизации. При этом, несмотря на большие финансовые и ресурсные затраты, эффективность лечения низкая. Как правило, речь идет не об излечении, а только о продлении жизни максимум на 1–3 года при крайне неудовлетворительном ее качестве.

Организационные аспекты лечения онкологических заболеваний. С неудовлетворительными результатами лечения онкологических заболеваний, с применением стандартных комбинированных методов связано появление большого числа новых так называемых таргетных препаратов, действие которых направлено на различные звенья регулирования клеточного цикла, воздействующих на геном опухолевой клетки, активирующих иммунные механизмы пациента. За последнее десятилетие на рынок выпущены сотни подобных препаратов, каждый из которых позиционировался как панацея от рака, но на деле лишь немногие заняли свою нишу в терапии только определенных, не самых распространенных и проблемных видов опухолей [3, 5].

Стоимость этих лекарственных средств несоизмеримо высока по сравнению с их вкладом в результаты терапии и снижение смертности, а количество и скорость появления такового, что практикующий врач, даже самой высокой квалификации, не способен разобраться в их реальной пользе и вынужден идти на поводу у фармакологических компаний, доверяя проведенным ими исследованиям. Нередки «вбросы» информации в СМИ о якобы найденном чудодейственном лекарстве. Но даже при минимальной поверхностной проверке выясняется, что речь идет лишь о работах на культурах клеток или на лабораторных животных, но никак не о результатах клинических исследований. Агрессивная реклама по продвижению новых препаратов, не проверенных в широкой клинической практике, не только дезориентирует пациентов и практикующих врачей, но и ведет к дискредитации стандартных высокоэффективных методов комбинированной терапии рака и неоправданному росту расходов на лечение [1].

Необходимо создать механизм, при котором применять новый препарат можно будет только в рамках четко структурированных утвержденных клинических протоколов в Национальных медицинских исследовательских центрах (НМИЦ) и только при наличии доказательств его эффективности при том или ином виде рака. Разумеется, это правило

должно касаться только программ лечения, финансируемых из бюджетных источников и средств обязательного медицинского страхования. Не следует отказываться от проведения клинических исследований, финансируемых фармакологическими компаниями, при условии соблюдения ими регламента, принятого в Российской Федерации.

Создание НМИЦ, объединяющих в своем составе как клинические, так и научно-исследовательские подразделения, представляет актуальную проблему на данном этапе. Именно НМИЦ должны стать центром компетенции в выбранной области медицины и биологии, сосредоточить наиболее профессиональные и подготовленные кадры, сократить время поступления новых достижений из областей фундаментальной и прикладной науки в практику. Национальные центры должны иметь возможность оперативно реагировать на появление новых технологий, пользоваться облегченным порядком проведения клинических исследований, что будет способствовать притоку научных грантов и тесному взаимодействию с российскими биомедицинскими и фармацевтическими компаниями. Целесообразно рассмотреть вопрос о целевом дополнительном финансировании фундаментальных и прикладных исследований основных научных центров из бюджета Российской Федерации. Импортзамещение основных лекарственных препаратов, используемых в лечении злокачественных заболеваний, абсолютно оправдано и целесообразно при сохранении качества продукции. Отечественные фармакологические компании должны для достижения этой цели тесно сотрудничать с НМИЦ и вести совместные разработки.

Развитие российского здравоохранения невозможно представить без широкого внедрения цифровизации. Однако электронные истории болезней и телемедицина — достижения вчерашнего дня. Новые вызовы — накопление баз данных с последующим анализом больших массивов информации и внедрение систем искусственного интеллекта. Безусловно, искусственный интеллект — в известной степени преувеличение, поскольку в настоящее время компьютерные технологии не могут заменить мышление человека. Но системы поддержки принятия врачебных решений (оцифрованные клинические рекомендации) с успехом используются в клинической практике. Например, пилотный проект реализован в Архангельской области в детской онкологии, что позволило существенно повысить достоверность статистических данных и снизить процент нарушений протоколов лечения. Представляется целесообразным транслировать полученный опыт на онкологию взрослых и шире внедрять в клиническую практику.

Стандарты лечения пациентов, разработанные ведущими центрами и утвержденные Минздравом России, — это стандарты сегодняшнего дня, но они не будут соответствовать вызовам времени

через 10 лет. Совершенствование подходов к диагностике, лечению онкологических заболеваний — основная задача на современном этапе, которая должна решаться при тесном взаимодействии Минздрава России, национальных центров с их мощным научным потенциалом, фармакологическими компаниями и благотворительными фондами.

Клеточная терапия. Научное развитие клеточных технологий для лечения различных заболеваний началось более 60 лет назад, когда на летально облученных животных было показано, что экранирование у них селезенки (гемопоэтический орган у мышей) позволяет им пережить это воздействие [1, 13]. Последующая история и сотни тысяч трансплантаций, проведенных пациентам с различными заболеваниями, внесли колоссальный вклад в излечение многих больных, страдающих ранее неизлечимыми заболеваниями. Накопленный опыт стал платформой для изучения и развития широкого спектра клеточных и молекулярно-генетических технологий. Именно бурное развитие трансплантации костного мозга способствовало развитию таких направлений в медицине, как трансплантология (понятие о совместимости донора и реципиента), трансфузиология, вирусология, бактериология, фармакология, прикладная молекулярная биология, геномная инженерия, клеточные технологии в онкологии, неврологии и т.д. [10–12].

Опыт проведения трансплантаций костного мозга пациентам с лейкозами показал, что тотальное облучение тела, или сверхвысокодозная химиотерапия, имеет потенциал убить злокачественные клетки в организме, однако дает побочный эффект — погибает и кроветворная стволовая клетка [11–13]. Человек остается без иммунной системы и без системы кроветворения, становится зависимым от переливаний компонентов крови и крайне восприимчив к любым патологическим организмам (вирусам, грибам, бактериям). Очень важный факт, имеющий принципиальное значение в последующем развитии клеточных технологий — способность стволовой клетки донора восстанавливать эти две системы, без которых существование человека невозможно. Кроме того, в дальнейшем была показана принципиальная возможность манипулировать этим типом клеточного материала для направленной дифференцировки.

Наибольший клинический опыт накоплен в мире при использовании гемопоэтических стволовых клеток крови при лечении гематологических, онкологических, иммунологических заболеваний у детей и взрослых [1, 3]. По сути дела, *аутологичная трансплантация* гемопоэтических стволовых клеток представляла собой *первую истинную персонализированную терапию* собственными клетками и позволяла преодолеть токсичность высокодозной химиотерапии.

В 2021 г. исполнилось 30 лет первому в Российской Федерации отделению трансплантации костного мозга, организованному в 1991 г. в составе НИИ детской

онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России усилиями одного из соавторов данной статьи [14]. Позднее опыт, полученный в детской онкологии, был успешно транслирован на онкологию взрослых и лечение пациентов с другими заболеваниями, например неврологическими.

При лечении пациентов с онкологическими заболеваниями в основе лежит принцип: увеличение дозы химиопрепаратов и/или лучевой терапии приводит к полному уничтожению злокачественных клеток. Однако для восстановления организма после этого воздействия (принципиально смертельного) необходим целый ряд поддерживающих мероприятий, важнейший из которых — переливание ему гемопоэтических стволовых клеток от донора или своих собственных, если они не были поражены метастатическим процессом и их удалось собрать и сохранить в банке костного мозга на более ранних этапах лечения. При некоторых заболеваниях, таких как лейкозы (при них свой собственный костный мозг поражен), применяется донорский костный мозг, при других, например при медулlobластоме (злокачественная опухоль центральной нервной системы) у детей, — аутологичный.

Трансплантация от донора имеет преимущества в том, что трансплантируемый материал свободен от злокачественных клеток. Кроме того, в определенном проценте случаев наблюдается такой эффект, как трансплантат против опухоли. Он связан с тем, что даже хорошо подобранный костный мозг воспринимает организм хозяина как чужеродный и, как результат, уничтожает оставшиеся в организме пациента злокачественные клетки. Обратная «сторона медали» заключается в том, что костный мозг донора воспринимает весь организм пациента как чужеродный, в результате чего развивается реакция «трансплантат против хозяина» [6, 7, 10].

Все современные прикладные и клинические исследования в последние 20 лет направлены на решение проблемы максимального использования потенциала технологии трансплантации с точки зрения контроля за заболеванием и уменьшения побочных эффектов, связанных как с химиотерапией, так и с проблемами совместимости. При этом доказано, что чем лучше костный мозг донора совместим с костным мозгом пациента, тем выше вероятность развития рецидива у последнего. Большого внимания заслуживают различные изучаемые подходы, среди которых выделяют методы манипуляции с клеточным материалом, направленные на выделение наиболее чистой стволовой клетки. Это, безусловно, снижает вероятность развития реакции трансплантат против хозяина, но, как показала практика, увеличивает количество рецидивов и замедляет восстановление иммунной системы пациента.

Ведутся активные исследования по выявлению клеточных популяций, которые способны оказывать противоопухолевый эффект, например, таких,

как цитотоксические лимфоциты, НК-клетки, Т-кар, НК-кар клетки. Вместе с тем необходима дальнейшая разработка методик, позволяющих проводить аллогенную трансплантацию от более широкого круга доноров. Таким направлением является трансплантация детям со злокачественными заболеваниями костного мозга родителей с 50%-й совместимостью. Эта методика доказала свою эффективность у самого неблагоприятного контингента больных. Выздоровление детей при ряде злокачественных новообразований при проведении им трансплантации от родителей достигается в 50% случаев [1, 13].

Оказалось, что в развитии многих патологических состояний (заболеваний, процессов старения, регенерации) существенную роль играет недостаточность функционирования стволовых клеток кроветворной и иммунной системы. В связи с этим большое значение приобретают подходы, основанные на различных технологиях использования их как исходного субстрата. Это — персонифицированная клеточная терапия, а не клеточные линии, выращенные в лабораторных условиях [5, 13, 15]. В обычных условиях количество гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге крайне незначительное. При помощи медицинских препаратов, так называемых колоние-стимулирующих факторов, количество клеток, имеющих на своей поверхности маркеры CD34+, может быть существенно увеличено в костном мозге с выходом части клеток в периферическую кровь. Клетки получают или из костного мозга путем множественных пункций, или из периферической крови на сепараторе крови. Затем клетки поступают в лабораторию, где осуществляется их обработка в соответствии с последующими задачами по их использованию (удаление ненужных фракций, например эритроцитов, деление на дозы, подготовка к заморозке и криоконсервация). На их основе могут создаваться индивидуальные, так называемые дендритные вакцины разной направленности действия в зависимости от заболевания пациента.

Заключение

Таким образом, сферы применения гемопоэтических стволовых клеток в последние годы существенно расширились. Гемопоэтическая стволовая клетка — платформа для персонализированной терапии многих заболеваний. При этом возможно приготовление клеточных препаратов для массового использования.

Можно выделить следующие направления, при которых эффективность клеточных препаратов доказана или имеет существенное обоснование. В педиатрии и детской онкологии клеточные технологии могут применяться с целью улучшения переносимости химиотерапии и лучевой терапии, а также для восстановления после окончания лечения у детей и взрослых. Лучевая терапия, химиотерапия дают существенный спектр побочных реакций, мешающих как проведению дальнейшего специфического лечения, так и восстановлению организма после окончания лечения. Клетки собираются на ранних этапах лечения или до его начала, замораживаются порционно и используются на этапах лечения (между курсами терапии) и после окончания программы лечения. Эффективность данного метода доказана и применяется при трансплантации более 40 лет.

Другое важное направление — иммунотерапия в виде персонифицированных противоопухолевых (дендритных) вакцин в сочетании с обученными аутологичными лимфоцитами для повышения эффективности программ лечения, например при опухолях ЦНС, раке поджелудочной железы. В неврологии клеточные технологии могут применяться при лечении травматической ишемической болезни мозга (введение клеток в ликворную систему пациента), нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз (в сочетании с иммуносупрессивной химиотерапией), с использованием аутологичных (персонифицированных) вакцин, направленных на подавление патологических иммунных реакций, а также у пациентов с детским церебральным параличом. При инфекционных заболеваниях доказана эффективность аутологичных клеточных вакцин при рецидивирующей герпетической инфекции (на эту технологию имеется патент РФ) [16]. Мезенхимальные стволовые клетки используются для купирования воспалительных реакций и регенерации пораженных органов, а также служат «биологической страховкой», в том числе в случае эпидемий. Одним из наиболее интересных направлений является «биологическая страховка», что особенно актуально в условиях пандемий.

Следует отметить, что все перечисленные технологии используются в медицинской практике в течение многих лет, доказали свою эффективность и безопасность. Клеточная терапия также представляет предмет изучения и применения при широком спектре заболеваний в ведущих инновационных клиниках за рубежом.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Долгополов И.С., Чкадуа Г.З. Иммуноterapia и иммунопрофилактика некоторых видов рака: смена парадигмы. Онкопедиатрия 2018; 5(1): 70–75. [Dolgoplov I.C., Chkadua G.Z. Immunotherapy and Immunoprophylaxis of Certain Cancers: A Paradigm Shift. Onkopediatriya 2018; 5(1): 70–75. (in Russ.)] DOI: 10.15690/onco.v5i1.1867
2. Robert C., Thomas L., Bondarenko I., O'Day S., Weber J., Garbe Claus. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011; 364(26): 2517–2526. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621
3. Middleton M.R., Grob J.J., Aaronson N., Fierlbeck G., Tilgen W., Seiter S. et al. Randomized phase III study of te-

- mozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000; 18(1): 158–166. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.1.158
4. *Falkson C.I., Ibrahim J., Kirkwood J.M., Coates A.S., Atkins M.B., Blum R.H. et al.* Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; 16(5): 1743–1751. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.5.1743
 5. *Rusthoven J.J., Quirt I.C., Iscoe N.A., McCulloch P.B., James K.W., Lohmann R.C. et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1996; 14(7): 2083–2090. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.7.2083
 6. *Govindan R., Szczesna A., Ahn M.J., Schneider C.-P., Melia P.F.G., Barlesi F. et al.* Phase III trial of ipilimumab combined with paclitaxel and carboplatin in advanced squamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35(30): 3449–3457. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.7629
 7. *Rosenberg S., Yang J., Sherry R., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q. et al.* Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011; 17(13): 4550–4557. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116
 8. *Рыков М.Ю., Манерова О.А., Турабов И.А., Козлов В.В., Решетников В.А.* Роль педиатров в ранней диагностике злокачественных новообразований у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020; 65(1): 94–99. [Rykov M.Yu., Manerova O.A., Turabov I.A., Kozlov V.V., Reshetnikov V.A. The role of the pediatrician in the early diagnosis of malignant neoplasms in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2020; 65(1): 94–99. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-94-99
 9. *Рыков М.Ю., Манерова О.А., Турабов И.А., Козлов В.В., Решетников В.А.* Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу — детскому онкологу: результаты внедрения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(6): 84–88. [Rykov M.Yu., Manerova O.A., Turabov I.A., Kozlov V.V., Reshetnikov V.A. Algorithm for determining the feasibility of referring a patient for consultation with pediatric oncologist: results of implementation. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2019; 64(6): 84–88. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-84-88
 10. *Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K., Postow M.A., Rizvi N.A., Lesokhin A.M. et al.* Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369(2): 122–133. DOI: 10.1056/NEJMoa1302369
 11. *Sakai K., Shimodaira S., Maejima S., Udagawa N., Sano K., Higuchi Y. et al.* Dendritic cell-based immunotherapy targeting Wilms' tumor 1 in patients with recurrent malignant glioma. *J Neurosurg* 2015; 123(4): 989–997. DOI: 10.3171/2015.1.JNS141554
 12. *Vik-Mo E.O., Nyakas M., Mikkelsen B.V., Moe M.C., Due-Tønnesen P., Suso E.M. et al.* Therapeutic vaccination against autologous cancer stem cells with mRNA-transfected dendritic cells in patients with glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62(9): 1499–1509. DOI: 10.1007/s00262-013-1453-3
 13. *Долгополов И.С., Чкадуа Г.З., Менткевич Г.Л.* Роль и место иммунотерапии в детской онкологии: некоторые клинические примеры. *Иммунология гемопоэза* 2015; 13(1): 63–78. [Dolgoplov I.C., Chkadua G.Z., Mentkevich G.L. Does immunotherapy play role in the treatment of pediatric cancer: some clinical observations. *Immunologiya gemoipoza* 2015; 13(1): 63–78. (in Russ.)]
 14. *Менткевич Г.Л.* К 30-летию юбилею первому в России отделению трансплантации костного мозга. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66(5): 7–9. [Mentkevich G.L. To the 30th anniversary of the first children's department of bone marrow transplantation in Russia. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2021; 66(5): 7–9. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-7-9
 15. *Петенко Н.Н., Михайлова И.Н., Чкадуа Г.З.* Вакциноотерапия меланомы кожи дендритными клетками после хирургического лечения. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2015; 1: 43–49. [Petenko N.N., Mikhailova I.N., Chkadua G.Z. Dendritic cell vaccine therapy of cutaneous melanoma after the radical surgery. *Sarkomy kostei, myagkikh tkanei i opukholi kozhi* 2015; 1: 43–49. (in Russ.)]
 16. *Баринский И.Ф., Махмудов Ф.Р.* Инактивированная дивакцина против вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типа как средство эффективной иммунопрофилактики рецидивов генитального герпеса. *Вопросы вирусологии*; 2010; 1: 35–40. [Barinsky I.F., Makhmudov F.R. Inactivated vaccine against herpes simplex viruses of the 1st and 2nd type as a means of effective immunoprophylaxis of recurrent genital herpes. *Questions of virology*. 2010; 1: 35–40 (in Russ)] <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=217773>

Поступила: 25.04.22

Received on: 2022.04.25

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Внутрижелудочковые кровоизлияния у глубококондоношенных новорожденных: предикторы развития

О.П. Сарыева, Е.В. Проценко, Л.В. Кулида

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

Intraventricular hemorrhages in premature newborns: predictors of development

O.P. Saryieva, E.V. Protsenko, L.V. Kulida

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

Внутрижелудочковое, или интравентрикулярное, кровоизлияние — наиболее распространенный тип повреждения головного мозга у новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Основным источником кровоизлияния у глубококондоношенных служат сосуды вентрикулярной герминативной зоны или зародышевого матрикса. Внутрижелудочковые кровоизлияния обусловлены многими факторами, которые согласно современным взглядам, классифицируются на ante-, intra- и постнатальные. Наиболее важные среди них — внутриутробная инфекция, способная оказывать прямое и опосредованное воздействие на незрелые структуры головного мозга плода, сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы у матери, осложнения беременности и родов (отслойка плаценты, стремительные роды, хроническая плацентарная недостаточность), нарушения коагуляции в сочетании с незрелостью системы гемостаза, а также патология органов сердечно-сосудистой и дыхательной систем новорожденных. Предикторы внутрижелудочкового кровоизлияния у глубококондоношенных новорожденных (генетические, гемостазиологические, морфологические) требуют дальнейшего углубленного изучения, анализа и оптимизации применения с целью профилактики и снижения заболеваемости.

Ключевые слова: глубококондоношенные новорожденные, внутрижелудочковое кровоизлияние, предикторы развития, факторы риска.

Для цитирования: Сарыева О.П., Проценко Е.В., Кулида Л.В. Внутрижелудочковые кровоизлияния у глубококондоношенных новорожденных: предикторы развития. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 11–17. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-11-17

Intraventricular hemorrhage is the most common type of brain damage in infants with extremely low and very low body weight. The main source of intraventricular hemorrhages in premature infants are the vessels of the ventricular germinal zone, or germ matrix. Intraventricular hemorrhages are caused by many risk factors. The current concept is that predictors of development are classified into ante-, intra- and postnatal. The most significant among them is intrauterine infection, which can have a direct and indirect effect on the immature structures of the fetal brain. Also of great importance are the concomitant pathology of the cardiovascular system in the mother and complications of pregnancy and childbirth (placental abruption, rapid delivery, chronic placental insufficiency). On the part of the newborn, coagulation disorders in combination with immaturity of the hemostatic system, as well as pathology of the cardiovascular and respiratory systems are important. Predictors of intraventricular hemorrhages in premature infants (genetic, hemostasiological, morphological), require further study, analysis, and optimization of application in order to prevent and reduce the incidence of intraventricular hemorrhages.

Key words: Premature newborns, intraventricular hemorrhage, predictors of development, risk factors.

For citation: Saryieva O.P., Protsenko E.V., Kulida L.V. Intraventricular hemorrhages in premature newborns: predictors of development. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(2): 11–17 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-11-17

Новорожденные с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении являются физиологически незрелыми, в связи с чем подвержены повреждению многими, в первую очередь ишемически-гипоксическими факторами. Наибо-

лее распространенный тип повреждения головного мозга у таких детей — нетравматическое внутрижелудочковое, или интравентрикулярное, кровоизлияние (код МКБ-10: P52). Частота возникновения внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных с массой тела <1500 г колеблется от 25 до 45% [1]. Внутрижелудочковое кровоизлияние у глубококондоношенных может привести к таким серьезным осложнениям, как гидроцефалия, детский церебральный паралич, поведенческие расстройства, умственная отсталость и даже к смертельному исходу. Летальность, по данным Е.А. Christian и соавт. (2016) [2], при тяжелых формах внутрижелудочковых кровоизлияний достигает 40%.

В последние годы постоянно повышающийся уровень медицины способствует увеличению выживаемости глубококондоношенных детей и появлению тенденции к снижению частоты развития у них внутрижелудочковых кровоизлияний. Однако

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Сарыева Ольга Павловна — к.м.н., науч. сотр. лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, врач-патологоанатом, ORCID: 0000-0001-8255-2877
e-mail: saryevaolga@mail.ru

Проценко Елена Васильевна — д.м.н., зав. лабораторией патоморфологии и электронной микроскопии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-0490-5686

Кулида Людмила Викторовна — д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0001-8962-9048
153045 Иваново, ул. Победы, д. 20

смертность от тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний существенно не изменилась, а такие осложнения, как детский церебральный паралич, задержка психического развития, нарушения зрения, тугоухость продолжают существовать в долгосрочной перспективе. Вероятно, одним из важнейших факторов, способствующих развитию инвалидизирующих психоневрологических нарушений у новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, служит нарушение дифференцировки и созревания структур центральной нервной системы [3, 4].

Несмотря на многочисленные научные работы, посвященные данной проблеме, ее актуальность не снижается не только в нашей стране, но и во всем мире, что может быть связано с отсутствием эффективных методов профилактики, лечения и уменьшения неблагоприятных последствий внутрижелудочковых кровоизлияний [5]. Профилактика инвалидизирующих неврологических расстройств, обусловленных внутрижелудочковыми кровоизлияниями, либо уменьшение суммарного бремени таковых у пациентов зависят от того, насколько глубоко изучены этиологические и патогенетические аспекты указанной патологии и в первую очередь предикторы, или факторы риска, анализ которых стал целью написания настоящей обзорной статьи.

Широкое использование ультразвукового исследования головного мозга — нейросонографии — позволило выделить ante-, intra- и постнатальные факторы риска внутрижелудочковых кровоизлияний и уточнить время возникновения очагов повреждения мозговой паренхимы, а применение магнитно-резонансной томографии — детализировать топографию и размеры внутрижелудочковых кровоизлияний, диагностировать сопутствующие изменения вещества головного мозга и ассоциированные мозжечковые кровоизлияния. Все это позволяет разрабатывать новые подходы к дальнейшему снижению заболеваемости внутрижелудочковыми кровоизлияниями.

Среди антенатальных факторов риска реализации внутрижелудочковых кровоизлияний особая роль отведена внутриутробной инфекции. Последняя, по данным А. Фаг (2015) [6], служит одним из предикторов преждевременных родов, обнаруживаясь в 40% таковых. Взаимосвязь внутриутробной инфекции и внутрижелудочкового кровоизлияния подтверждена научными исследованиями: установлено, что воспаление может способствовать возникновению кровоизлияния через повышение уровня потребления кислорода головным мозгом, повреждение гематоэнцефалического барьера и активацию иммунного ответа [7–10]. Обоснованная гистологически и биохимически внутриутробная инфекция повышает риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния у глубококондоношенных, особенно в сочетании с постнатальным респираторным дистресс-синдромом [11, 12]. Выявленная корреляция

между хориоамнионитом, повышенной концентрацией воспалительных цитокинов пуповинной крови и нарушениями системной и церебральной гемодинамики у недоношенных подтвердила предположение о том, что цитокиноассоциированные системные нарушения гемодинамики на фоне хориоамнионита predisполагают глубококондоношенных новорожденных к перинатальным повреждениям головного мозга [13]. По данным N. Khosravi (2017) [14], повышенный уровень интерлейкина-6 и эритропоэтина в пуповинной крови служит предиктором внутрижелудочкового кровоизлияния у детей, родившихся до 28 нед гестации. Диагностика системного воспаления позволяет определить потребность в противовоспалительной стратегии для предотвращения церебральной патологии.

Кроме того, предикторами внутрижелудочкового кровоизлияния в антенатальном периоде служат сопутствующие заболевания матери, особенно сердечно-сосудистая и эндокринная патологии (гипертоническая болезнь, ожирение, патология щитовидной железы), а так же осложнения беременности — преэклампсия, угроза прерывания и фетоплацентарная недостаточность. Согласно результатам исследований С.А. Тупиковой (2014) [15] существует корреляция между внутрижелудочковыми кровоизлияниями у глубококондоношенных новорожденных и некоторыми морфологическими особенностями плаценты. К таковым относятся выраженное несоответствие зрелости ворсин хориона гестационному сроку, нарушения кровотока в системе мать—плацента—плод в виде стазов, тромбозов, инфарктов, а также усиленное отложение фибриноида в плаценте с формированием афункциональных зон. Последнее, по мнению авторов, является отображением повышенного выброса фетального фибронектина, предшествующего преждевременным родам в качестве адаптивно-компенсаторного процесса, не достигшего положительного эффекта. К важнейшим интранатальным факторам риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубококондоношенных относятся отслойка плаценты и развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у матери. Согласно результатам исследований Т.С. Подлевских и соавт. (2013) [16] к «материнским» предикторам развития внутрижелудочкового кровоизлияния относят осложнения беременности (угрозу прерывания, преэклампсию, плацентарную недостаточность) и родов (слабость родовой деятельности, стремительные или быстрые роды, предлежание плаценты с ее преждевременной отслойкой).

Противоречивым остается мнение специалистов в отношении профилактической роли оперативного родоразрешения, направленного на снижение риска внутрижелудочкового кровоизлияния. В работе К. Наке и соавт. (2008) [17] показано, что, несмотря на современную тенденцию к родоразрешению бере-

менных с гестационным сроком менее 32 нед путем операции кесарева сечения, не обнаружена связь между оперативным родоразрешением, с одной стороны, и снижением смертности и неврологической инвалидизации глубоконедоношенных новорожденных, с другой. На основании этого был сделан вывод о необходимости выбора способа родоразрешения по материнским показаниям. Однако недавние исследования, проведенные немецкими учеными, показали, что плановое кесарево сечение ассоциируется со значительным снижением риска развития внутривентрикулярного кровоизлияния у глубоконедоношенных по сравнению с вагинальными родами и экстренным кесаревым сечением [18, 19].

Анализ риска реализации внутривентрикулярного кровоизлияния у глубоконедоношенных новорожденных показал наибольшую значимость постнатальных факторов, учитывая, что большинство нетравматических внутривентрикулярных кровоизлияний реализуется именно после рождения. Считается, что нарушения коагуляции, наряду с незрелостью системы гемостаза, служат основными факторами, способствующими развитию внутривентрикулярного кровоизлияния, а ключевыми детерминантами могут быть витамин К-зависимый путь коагуляции и снижение витамин К-зависимой активности протромбина, эффект которых усиливается сосуществующими перинатальными факторами риска [20–22]. И хотя опубликованы результаты исследований, показавшие пользу антенатального введения беременным витамина К с профилактической целью, есть и другие работы, доказывающие, что подобная тактика не оказывает существенного влияния на заболеваемость внутривентрикулярными кровоизлияниями у глубоконедоношенных детей [23, 24]. Кроме того, у новорожденных с экстремально низкой массой тела и внутривентрикулярным кровоизлиянием выявлены низкие функциональные характеристики тромбоцитов: удлинение активированного частичного тромбопластинового времени и снижение агрегационной активности тромбоцитов с АДФ и коллагеном [25].

Рождение ребенка вне перинатального центра с последующей транспортировкой в медучреждение также связано с высокой частотой развития внутривентрикулярных кровоизлияний у глубоконедоношенных, что, вероятно, обусловлено отсрочиванием высокотехнологичной медицинской помощи [26, 27]. Данные литературы о влиянии отсроченного пережатия пуповины на частоту возникновения внутривентрикулярного кровоизлияния у глубоконедоношенных также противоречивы. Впервые положительный эффект этой манипуляции для профилактики внутривентрикулярных кровоизлияний отметил J.S. Mercer (2006) [28], сообщивший, что частота развития внутривентрикулярного кровоизлияния в группе новорожденных с отсроченным пережатием составила 14% против 36% в группе

раннего пережатия. Однако в систематическом обзоре Н. Rabe и соавт. (2008) [29] не представлено статистически значимых межгрупповых различий по младенческой смертности и заболеваемости внутривентрикулярными кровоизлияниями, за исключением внутривентрикулярных кровоизлияний III степени. В отношении последних предполагается, что положительный эффект отсроченного пережатия пупочного канатика обусловлен последующим увеличением потока крови в верхней полой вене. Недавнее исследование, в которое были включены 1566 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом менее 30 нед, не выявило различий по риску развития внутривентрикулярного кровоизлияния между ранним (<10 с) и отсроченным (>60 с) пережатием пупочного канатика [30].

В продолжение следует отметить, что оценка кровотока в верхней полой вене в течение первых нескольких часов после рождения информативна в отношении церебральной перфузии [31]. По мнению одних авторов, низкий кровоток в верхней полой вене в течение первых 24 ч после рождения предшествует развитию внутривентрикулярного кровоизлияния; другие исследователи не считают данный параметр независимым фактором риска внутривентрикулярных кровоизлияний [32–34].

Сердечно-легочная реанимация в родовом зале, увеличение количества попыток интубации в родильном отделении, рождение детей между полуночью и 7:00 утра — все это, по данным разных авторов, ведет к увеличению риска тяжелых внутривентрикулярных кровоизлияний [35–37]. Перечисленные факты заставляют задуматься о необходимости оптимизации реанимационных мероприятий в целях профилактики внутривентрикулярных кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных.

Сердечно-сосудистая патология, диагностированная в раннем неонатальном периоде, также служит фактором риска реализации внутривентрикулярного кровоизлияния. Колебания внутрисосудистого давления способствуют разрыву «незрелой сосудистой сети» вентрикулярной герминативной зоны во время реперфузии после периода гипотонии [38]. По данным К. Faust (2015) [39], гипотензия, требующая инотропной поддержки, повышает риск развития внутривентрикулярного кровоизлияния у крайне недоношенных детей (<28 нед гестации). Установлено, что ответная реакция на допамин в виде повышения среднего артериального давления (>10 мм рт.ст.) связана со снижением риска внутривентрикулярных кровоизлияний, в то время как отсутствие реакции на допамин увеличивает риск их развития [40]. Последние исследования показали, что лечение гипотензии с помощью катехоламинов у новорожденных гестационного возраста менее 32 нед ассоциируется с высокой заболеваемостью внутривентрикулярными кровоизлияниями [19, 26].

Считается, что респираторные факторы, наряду с сердечно-сосудистыми, имеют важное значение в развитии внутрижелудочкового кровоизлияния у глубоко недоношенных в раннем неонатальном периоде. Усовершенствование методов вентиляции с широким применением неинвазивной респираторной поддержки (CPAP — constant positive airway pressure, BiPAP — biphasic positive airway pressure) способствовало снижению частоты развития тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний у таких детей. Многоцентровое клиническое исследование, проведенное у новорожденных с экстремально низкой массой тела, по отношению к которым применялась стратегия раннего введения сурфактанта без инвазивной вентиляции легких (LISA — less invasive surfactant application), подтвердило факт уменьшения заболеваемости внутрижелудочковыми кровоизлияниями [41].

Электролитные нарушения, вероятно, также играют роль в реализации внутрижелудочкового кровоизлияния, поскольку высокий уровень натрия часто встречается у крайне недоношенных детей, особенно подверженных риску развития внутрижелудочковых кровоизлияний. Поэтому гипернатриемия (>150 ммоль/л), особенно в сочетании с гипергликемией, определена как предиктор внутрижелудочкового кровоизлияния [42, 43]. Ретроспективное исследование, проведенное на небольшой выборке пациентов, доказало необходимость мониторинга газового состава крови детей с очень низкой массой тела при рождении, поскольку гиперкарбия, способствующая увеличению церебрального кровотока, может привести к формированию внутрижелудочкового кровоизлияния [44]. Другими авторами показана отрицательная роль гипокарбии в развитии перивентрикулярных и внутрижелудочковых кровоизлияний [45]. По данным недавно проведенных исследований, одним из наиболее информативных предикторов внутрижелудочкового кровоизлияния у недоношенных новорожденных служит высокий уровень матриксной металлопротеиназы 9-го типа в плазме пуповинной крови, вероятно, на том основании, что указанный фермент служит ранним маркером повреждения головного мозга [46–48].

В последние годы в литературе большое внимание уделяется изучению роли генетических факторов в развитии внутрижелудочковых кровоизлияний. В ряде работ зарубежных исследователей отмечена роль тромбофилических нарушений у носителей негативных полиморфизмов в генах системы гемостаза и фолатного цикла [49, 50]. Предикторами повышенного тромбогенного риска считаются мутации в генах фактора свертывания крови V (лейденская мутация, *FV* 1691A), протромбина (*FII* 20210A) и фермента 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктазы (*MTHFR* 677T). Полиморфизм *FV* 1691G>A определяет повышенную устойчи-

вость фактора V к расщепляющему действию протеина C, что способствует гиперкоагуляции. В литературе есть сведения об ассоциации между наличием в генотипе недоношенного новорожденного лейденской мутации и атипичным временем развития внутрижелудочкового кровоизлияния: в антенатальном либо позднем постнатальном периоде [51]. Полиморфизм *FII* 20210A приводит к повышенной экспрессии гена и, как следствие, избыточной продукции протромбина — одного из главных компонентов свертывающей системы крови. Мутации в генах факторов свертывания II и V наследуются по аутосомно-доминантному типу, в связи с чем имеют негативное проявление и диагностируются, как правило, в гетерозиготном состоянии. Недавние исследования позволили установить, что генотип женщин, имеющих детей с геморрагическими нарушениями, достоверно не отличается по частоте выявления негативных полиморфных вариантов в генах системы гемостаза от такового у матерей, дети которых не имели подобных нарушений [52].

Влияние генетических полиморфных вариантов на развитие внутрижелудочкового кровоизлияния изучено для витамин K-зависимой системы свертывания крови. В небольшом исследовании, проведенном в когорте из 90 глубоко недоношенных детей, изучались полиморфизмы в генах, кодирующих комплекс 1-эпоксидредуктазы витамина K (*VKORC1*–1639G>A), и фактор свертывания 7 (*F7* (–323) Ins10) [53]. Хотя наличие в генотипе варианта *F7* (–323) Ins10 было связано с более низким уровнем фактора VII, он не ассоциировался с индивидуальным риском развития внутрижелудочкового кровоизлияния. Однако проведенный логистический регрессионный анализ подтвердил более высокий риск внутрижелудочковых геморрагий у новорожденных при *VKORC1* — дикий тип по сравнению с носителями аллеля-1639A. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что генетические варианты витамин K-зависимой системы свертывания крови влияют на профиль коагуляции и, следовательно, на риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния у недоношенных детей.

Исследования D.R. Harding (2004) [54] показали, что генотип *IL6* (–572) CC в гене интерлейкина-6 увеличивает риск развития тяжелых геморрагических поражений с последующими когнитивными нарушениями у детей. Однако аналогичное исследование, проведенное в значительно большем объеме выборки, не подтвердило это наблюдение [55].

В заключение, опираясь на данные литературы, необходимо отметить, что проблема нетравматических внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоко недоношенных новорожденных, несмотря на доступность высокотехнологичной медицинской помощи, не исчерпала своей актуальности, поскольку смертность и инвалидизация таких детей по-прежнему

высоки и не имеют тенденций к снижению. Анализ возможных факторов риска развития внутриматочных кровоизлияний, классифицированных в соответствии с периодами онтогенеза, в которые осуществлялось максимальное патогенное воздействие повреждающих факторов, показал противоречивые результаты, полученные на основании разрозненных исследований небольших групп пациентов. Согласно данным литературы наибольшее значение для прогноза внутриматочного кровоизлияния имеют внутриутробная инфекция, способная оказывать прямое и опосредованное воздействие на незрелые структуры головного мозга, сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы у матери, осложнения

беременности и родов (отслойка плаценты, стремительные роды, хроническая плацентарная недостаточность), нарушения коагуляции в сочетании с незрелостью системы гемостаза у глубоко недоношенных, а также патология органов сердечно-сосудистой и дыхательной систем новорожденных. Некоторые факторы, способствующие реализации внутриматочного кровоизлияния у глубоко недоношенных новорожденных (генетические, гемостазиологические, морфологические), а также адекватные способы снижения заболеваемости внутриматочными кровоизлияниями требуют дальнейшего углубленного изучения, анализа и оптимизации применения с профилактической целью.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Mukerji A., Shah V., Shah P.S. Periventricular/intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015; 136(6): 1132–1143. DOI: 10.1542/peds.2015–0944
2. Christian E.A., Jin D.L., Attenello F., Wen T., Cen S., Mack W.J. et al. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000–2010. *J Neurosurg Pediatr* 2016; 17(3): 260–269. DOI: 10.3171/2015.7.PEDS15140
3. Проценко Е.В., Васильева М.Е., Перетятко Л.П., Малышкина А.И. Морфологические изменения вентрикулярной герминативной зоны и неокортекса больших полушарий головного мозга у плодов человека и новорожденных с 22-й по 40-ю недели гестации. *Онтогенез* 2014; 5(45): 349–354. [Protchenko E.V., Vasil'eva M.E., Peretyatko L.P., Malysheva A.I. Morphological changes in ventricular germinal zone and neocortex of the cerebral hemispheres in human fetuses and newborns on 22–40 weeks of prenatal development. *Ontogenez* 2014; 5(45): 349–354. (in Russ.)] DOI: 10.7868/S0475145014050073
4. Hinojosa-Rodríguez M., Harmony T., Carrillo-Prado C., Van Horn J.D., Irimia A., Torgerson C. et al. Clinical neuroimaging in the preterm infant: Diagnosis and prognosis. *Neuroimage Clin* 2017; 16: 355–368. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.08.015
5. Глухов Б.М., Булекбаева Ш.А., Байдарбекова А.К. Этиопатогенетические характеристики внутриматочных кровоизлияний в структуре перинатальных поражений мозга: обзор литературы и результаты собственных исследований. *Русский журнал детской неврологии* 2017; 12(2): 21–33. [Glukhov B.M., Bulekbaeva S.A., Baidarbekova A.K. Etiopathogenic characteristics of the intraventricular hemorrhages in the structure of perinatal brain injuries: a literature review and the results of own research. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii* 2017; 12(2): 21–33. (in Russ.)] DOI: 10.17650/2073–8803–2017–12–2–21–33
6. Farr A., Kiss H., Hagmann K.H., Marschalek M., Husslein P., Petricevic L. Routine use of an antenatal infection screen-and-treat program to prevent preterm birth: long-term experience at a tertiary referral center. *Birth* 2015; 42(2): 173–180. DOI: 10.1111/birt.12154
7. Balegar K.K., Stark M.J., Briggs N., Andersen C.C. Early cerebral oxygen extraction and the risk of death or sonographic brain injury in very preterm infants. *J Pediatr* 2014; 164(3): 475–480. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.10.041
8. Stark M.J., Hodyl N.A., Balegar V.K., Andersen C.C. Intrauterine inflammation, cerebral oxygen consumption and susceptibility to early brain injury in very preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101(2): F137–142. DOI: 10.1136/archdischild-2014–306945
9. Stolp H.B., Ek C.J., Johansson P.A., Dziegielewska K.M., Bethge N., Wheaton B.J. et al. Factors involved in inflammation-induced developmental white matter damage. *Neurosci Lett* 2009; 451(3): 232–236. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.01.021
10. Elovitz M.A., Brown A.G., Breen K., Anton L., Maubert M., Burd I. Intrauterine inflammation, insufficient to induce parturition, still evokes fetal and neonatal brain injury. *Int J Dev Neurosci* 2011; 29(6): 663–671. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2011.02.011
11. Lu H., Wang Q., Lu J., Zhang Q., Kumar P. Risk factors for intraventricular hemorrhage in preterm infants born at 34 weeks of gestation or less following preterm premature rupture of membranes. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25(4): 807–812. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.011
12. Oh K.J., Park J.Y., Lee J., Hong J.S., Romero R., Yoon B.H. The combined exposure to intra-amniotic inflammation and neonatal respiratory distress syndrome increases the risk of intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *J Perinat Med* 2018; 46(1): 9–20. DOI: 10.1515/jpm-2016–0348
13. Yanowitz T.D., Jordan J.A., Gilmour C.H., Towbin R., Bowen A., Roberts J.M. et al. Hemodynamic disturbances in premature infants born after chorioamnionitis: association with cord blood cytokine concentrations. *Pediatr Res* 2002; 51(3): 310–316. DOI: 10.1203/00006450–200203000–00008
14. Khosravi N., Badamchi A., Khalesi N., Tabatabaee A., Naghdalipour M., Asgarian R. Measurement of interleukin-6 (IL-6) and erythropoietin (EPO) in umbilical cords of preterm infants with intraventricular hemorrhage in two hospitals in Tehran. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(15): 1847–1850. DOI: 10.1080/14767058.2016.1228055
15. Тупикова С.А., Захарова Л.И., Росляков А.В., Разживина А.В. Внутриматочные кровоизлияния у глубоко недоношенных детей в раннем неонатальном периоде и морфология плаценты: корреляционные связи. Сб. материалов международной научной конференции «Клиническая и профилактическая медицина: опыт и новые открытия». Москва, 2014: 146–154. [Tupikova S.A., Zakharova L.I., Roslyakov A.V., Razzhivina A.V. Intraventricular hemorrhage in very preterm infants in the early neonatal period and morphology of the placenta: correlation. Proc. of the international scientific conference «Clinical and preventive medicine: experience and new discoveries». Moscow, 2014: 146–154. (in Russ.)]
16. Подлевских Т.С., Попова И.В., Токарев А.Н., Беляков В.А. Факторы риска внутриматочных кровоизлия-

- ний в неонатальном периоде. Детская больница 2013; 3: 25–29. [Podlevskikh T.S., Popova I.V., Tokarev A.N., Belyakov V.A. Risk factors of intraventricular hemorrhages in the neonatal period. Detskaya bol'nitsa 2013; 3: 25–29. (in Russ.)]
17. Haque K.N., Hayes A.M., Ahmed Z., Wilde R., Fong C.Y. Caesarean or vaginal delivery for preterm very-low-birth weight (< or =1.250 g) infant: experience from a district general hospital in UK. Arch Gynecol Obstet 2008; 277(3): 207–212. DOI: 10.1007/s00404-007-0438-x
 18. Humberg A., Härtel C., Paul P., Hanke K., Bossung V., Hartz A. et al. Delivery mode and intraventricular hemorrhage risk in very-low-birth-weight infants: Observational data of the German Neonatal Network. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017; 212: 144–149. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.03.032
 19. Poryo M., Boeckh J.C., Gortner L., Zemlin M., Duppré P., Ebrahimi-Fakhari D. et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. Early Hum Dev 2018; 116: 1–8. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2017.08.010
 20. Neary E., Okafor I., Al-Awaysheh F., Kirkham C., Sheehan K., Mooney C. et al. Laboratory coagulation parameters in extremely premature infants born earlier than 27 gestational weeks upon admission to a neonatal intensive care unit. Neonatology 2013; 104(3): 222–227. DOI: 10.1159/000353366
 21. Duppré P., Sauer H., Giannopoulou E.Z., Gortner L., Nunold H., Wagenpfeil S. et al. Cellular and humoral coagulation profiles and occurrence of IVH in VLBW and ELWB infants. Early Hum Dev 2015; 91(12): 695–700. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2015.09.008
 22. Poralla C., Traut C., Hertfelder H.J., Oldenburg J., Bartmann P., Heep A. The coagulation system of extremely preterm infants: influence of perinatal risk factors on coagulation. J Perinatol 2012; 32(11): 869–873. DOI: 10.1038/jp.2011.182
 23. El-Ganzoury M.M., El-Farrash R.A., Saad A.A., Ali M.S., El-Bhbiti A.R., Selem A.M. Antenatal administration of vitamin K1: relationship to vitamin K-dependent coagulation factors and incidence rate of periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants; Egyptian randomized controlled trial. J Matern Fetal Neonatal Med 2014; 27(8): 816–820. DOI: 10.3109/14767058.2013.837880
 24. Crowther C.A., Crosby D.D., Henderson-Smart D.J. Vitamin K prior to preterm birth for preventing neonatal periventricular haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2010; 2010(1): CD000229. DOI: 10.1002/14651858.CD000229.pub2
 25. Туникова С.А. Ранняя постнатальная дисадаптация глубоководношенных детей с позиции гестационных особенностей некоторых показателей гемостаза и мозгового кровотока. Аспирантский вестник Поволжья 2014; 1–2: 142–148. [Tupikova S.A. Early postnatal disadaptation in very preterm infants with gestational position especially some of hemostasis and cerebral blood flow. Aspirantskii vestnik Povolzh'ya 2014; 1–2: 142–148. (in Russ.)]
 26. Szpecht D., Szymankiewicz M., Nowak I., Gądzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-retrospective analysis of risk factors. Childs Nerv Syst 2016; 32(8): 1399–404. DOI: 10.1007/s00381-016-3127-x
 27. Amer R., Moddemann D., Seshia M., Alvaro R., Synnes A., Lee K.S. Neurodevelopmental outcomes of infants born at <29 weeks of gestation admitted to Canadian Neonatal Intensive Care Units based on location of birth. J Pediatr 2018; 196: 31–37. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.11.038
 28. Mercer J.S., Vohr B.R., McGrath M.M., Padbury J.F., Walach M., Oh W. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial. Pediatrics 2006; 117(4): 1235–1242. DOI: 10.1542/peds.2005-1706
 29. Rabe H., Reynolds G., Diaz-Rossello J. A systematic review and meta-analysis of a brief delay in clamping the umbilical cord of preterm infants. Neonatology 2008; 93(2): 138–144. DOI: 10.1159/000108764
 30. Tarnow-Mordi W., Morris J., Kirby A., Robledo K., Askie L., Brown R. Delayed versus immediate cord clamping in preterm infants. N Engl J Med 2017; 377(25): 2445–2455. DOI: 10.1056/NEJMoa1711281
 31. Sirc J., Dempsey E.M., Miletin J. Cerebral tissue oxygenation index, cardiac output and superior vena cava flow in infants with birth weight less than 1250 grams in the first 48 hours of life. Early Hum Dev 2013; 89(7): 449–452. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2013.04.004
 32. Noori S., Anderson M., Soleymani S., Seri I. Effect of carbon dioxide on cerebral blood flow velocity in preterm infants during postnatal transition. Acta Paediatr 2014; 103(8): e334–339. DOI: 10.1111/apa.12646
 33. Holberton J.R., Drew S.M., Mori R., König K. The diagnostic value of a single measurement of superior vena cava flow in the first 24 h of life in very preterm infants. Eur J Pediatr 2012; 171(10): 1489–1495. DOI: 10.1007/s00431-012-1755-z
 34. Bates S., Odd D., Luyt K., Mannix P., Wach R., Evans D. et al. Superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in extremely preterm infants. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 29(10): 1581–1587. DOI: 10.3109/14767058.2015.1054805
 35. Arnon S., Dolfin T., Reichman B., Regev R.H., Lerner-Geva L., Boyko V. Delivery room resuscitation and adverse outcomes among very low birth weight preterm infants. J Perinatol 2017; 37(9): 1010–1016. DOI: 10.1038/jp.2017.99
 36. Sauer C.W., Kong J.Y., Vaucher Y.E., Finer N., Proudfoot J.A., Boutin M.A. Intubation attempts increase the risk for severe intraventricular hemorrhage in preterm infants — a retrospective cohort study. J Pediatr 2016; 177: 108–113. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.06.051
 37. Jensen E.A., Lorch S.A. Association between off-peak hour birth and neonatal morbidity and mortality among very low birth weight infants. J Pediatr 2017; 186: 41–48. e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.02.007
 38. Проценко Е.В., Перетятко Л.П., Сарыева О.П. Патоморфология вентрикулярной герминативной зоны и неокортекса у новорожденных при постгеморрагической гидроцефалии. Архив патологии 2017; 79(2): 36–40. [Protsenko E.V., Peretyatko L.P., Saryeva O.P. Pathomorphology of the ventricular germinal zone and neocortex in newborns with posthemorrhagic hydrocephalus. Arkhiv patologii 2017; 79(2): 36–40. (in Russ.)] DOI: 10.17116/patol201779236-40
 39. Faust K., Härtel C., Preu M., Rabe H., Roll C., Emeis M. et al.; Neocirculation project and the German Neonatal Network (GNN). Short-term outcome of very-low-birthweight infants with arterial hypotension in the first 24 h of life. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015; 100(5): F388–392. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306483
 40. Vesoulis Z.A., Ters N.E., Foster A., Trivedi S.B., Liao S.M., Mathur A.M. Response to dopamine in prematurity: a biomarker for brain injury? J Perinatol 2016; 36(6): 453–458. DOI: 10.1038/jp.2016.5
 41. Kribs A., Roll C., Göpel W., Wieg C., Groneck P., Laux R. et al.; NINSAPP Trial Investigators. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr 2015; 169(8): 723–730. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.0504
 42. Dalton J., Dechert R.E., Sarkar S. Assessment of association between rapid fluctuations in serum sodium and intraventricular hemorrhage in hypernatremic preterm infants. Am J Perinatol 2015; 32(8): 795–802. DOI: 10.1055/s-0034-1396691
 43. Bermick J., Dechert R.E., Sarkar S. Does hyperglycemia in hypernatremic preterm infants increase the risk of intraventricular hemorrhage? J Perinatol 2016; 36(9): 729–732. DOI: 10.1038/jp.2016.86

44. Витушко А.Н., Гнедько Т.В. Газовый состав крови у недоношенных детей с церебральными кровоизлияниями. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа 2013; 5(29): 72–80. [Vitushko A.N., Gnedko T.V. Blood gases parameters in premature infants with intraventricular hemorrhages. Reproductive health. Vostochnaya Evropa 2013; 5(29): 72–80. (in Russ.)]
45. Fabres J., Carlo W.A., Phillips V., Howard G., Ambalavanan N. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. Pediatrics 2007; 119(2): 299–305. DOI: 10.1542/peds.2006–2434
46. Ремнева О.В., Фадеева Н.И., Кореновский Ю.В., Колядо О.В. Предикторы тяжелой церебральной ишемии у недоношенных новорожденных. Фундаментальная и клиническая медицина 2019; 4(3): 15–21. [Remneva O.V., Fadeeva N.I., Korenovskiy Yu.V., Kolyado O.V. Predictors of severe cerebral ischemia in premature infants. Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina 2019; 4(3): 15–21. (in Russ.)] DOI: 10.23946/2500–0764–2019–4–3–15–21
47. Кореновский Ю.В., Ельчанинова С.А., Шабалина Ю.В. Матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ при перинатальном поражении центральной нервной системы. Мать и Дитя в Кузбассе 2013; 2(49): 14–17. [Korenovsky Yu.V., Elchani-nova S.A., Shabalina Yu.V. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in perinatal nervous system lesions. Mat' i ditya v Kuzbasse 2013; 2(49): 14–17. (in Russ.)]
48. Yang S., Sharrocks A., Whitmarsh A. MAP kinase signalling cascades and transcriptional regulation. Gene 2013; 513(1): 1–13. DOI: 10.1016/j.gene.2012.10.033
49. Ment L.R., Adén U., Lin A., Kwon S.H., Choi M., Hallman M. et al. Gene-environment interactions in severe intraventricular hemorrhage of preterm neonates. Pediatr Res 2014; 75(1–2): 241–250. DOI: 10.1038/pr.2013.195
50. Szecht D., Nowak I., Kwiatkowska P., Szymankiewicz M., Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born from 23 to 26 weeks of gestation: Retrospective analysis of risk factors. Adv Clin Exp Med 2017; 26(1): 89–94. DOI: 10.17219/acem/65311
51. Harteman J.C., Groenendaal F., van Haastert I.C., Liem K.D., Stroink H., Bierings M.B. et al. Atypical timing and presentation of periventricular haemorrhagic infarction in preterm infants: the role of thrombophilia. Dev Med Child Neurol 2012; 54(2): 140–147. DOI: 10.1111/j.1469–8749.2011.04135.x
52. Будалова А.В., Харламова Н.В., Фетисова И.Н., Рокотьянская Е.А., Назарова А.О., Попова И.Г. и др. Факторы риска и особенности полиморфизмов генов системы гемостаза матери, для прогнозирования развития геморрагических нарушений у недоношенных новорожденных. Современные проблемы науки и образования 2020; 3: 116. [Budalova A.V., Kharlamova N.V., Fetisova I.N., Rokotyanskaya E.A., Nazarova A.O., Popova I.G. et al. Risk factors and features of gene polymorphisms of the maternal hemostasis system for predicting the development of hemorrhagic disorders in premature newborns. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2020; 3: 116. (in Russ.)] DOI: 10.17513/spno.29838
53. Schreiner C., Suter S., Watzka M., Hertfelder H.J., Schreiner F., Oldenburg J. et al. Genetic variants of the vitamin K dependent coagulation system and intraventricular hemorrhage in preterm infants. BMC Pediatr 2014; 14: 219. DOI: 10.1186/1471–2431–14–219
54. Harding D.R., Dhamrait S., Whitelaw A., Humphries S.E., Marlow N., Montgomery H.E. Does interleukin-6 genotype influence cerebral injury or developmental progress after preterm birth? Pediatrics 2004; 114(4): 941–947. DOI: 10.1542/peds.2003–0494-F
55. Göpel W., Härtel C., Ahrens P., König I., Kattner E., Kuhls E. et al. Interleukin-6–174-genotype, sepsis and cerebral injury in very low birth weight infants. Genes Immun 2006; 7(1): 65–68. DOI: 10.1038/sj.gene.6364264

Поступила: 15.02.21

Received on: 2021.02.15

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.

Современные принципы и перспективы медикаментозной терапии интерстициальных заболеваний легких у детей

Н.С. Лев, Ю.Л. Мизерницкий

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

Modern principles and prospects for drug therapy of interstitial lung diseases in children

N.S. Lev, Yu.L. Mizernitsky

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

В статье обсуждаются принципы и перспективы терапии интерстициальных заболеваний легких у детей. Многие интерстициальные заболевания легких протекают с прогрессирующим фиброзом, поэтому в настоящее время особенно актуально использование новых препаратов, обладающих антифиброзной активностью. К таким препаратам относятся пирфенидон и нинтеданиб. Терапия интерстициальных заболеваний легких с использованием антифиброзных препаратов у детей — новое перспективное направление.

Ключевые слова: дети, интерстициальные болезни легких, лечение, глюкокортикостероиды, антифиброзные препараты.

Для цитирования: Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л. Современные принципы и перспективы медикаментозной терапии интерстициальных заболеваний легких у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 18–22. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-18-22

The article discusses the principles of therapy and prospects for the treatment of interstitial lung diseases in children. Many of interstitial lung diseases occur with progressive fibrosis, so the use of new antifibrotic drugs is especially relevant now. These drugs include pirfenidone and nintedanib. Therapy of interstitial lung diseases using antifibrotic drugs in children is a promising new direction.

Key words: Children, interstitial lung disease, treatment, corticosteroids, antifibrotic drugs.

For citation: Lev N.S., Mizernitsky Yu.L. Modern principles and prospects for drug therapy of interstitial lung diseases in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(3): 18–22 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-18-22

Интерстициальные заболевания легких — гетерогенная группа заболеваний, при которых первично поражаются интерстиций, альвеолы и периальвеолярные ткани. Заболевания характеризуются рестриктивными нарушениями, прогрессирующей дыхательной недостаточностью, рентгенологическими признаками двусторонней диссеминации.

В настоящее время известно более 200 заболеваний, имеющих признаки интерстициальных болезней легких. В связи с этим в МКБ-10 нет единой рубрики, объединяющей эти заболевания, и они представлены в различных подклассах и даже классах. По данным отдельных исследователей, заболеваемость интерстициальными заболеваниями легких у детей колеблется от 0,13 до 16,2 на 100 тыс. детей, распространенность их составляет 0,15–0,38 случая на 100 тыс. [1, 2].

© Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л., 2022

Адрес для корреспонденции: Лев Наталья Сергеевна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-8178-4630
e-mail: n.lev@mail.ru

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0740-1718
e-mail: yulmiz@mail.ru

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Многие интерстициальные заболевания легких относят к редким заболеваниям с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом, так как в их исходе формируются необратимый легочный фиброз и тяжелая дыхательная недостаточность [3, 4]. Легочный фиброз отмечается у 18–32% всех взрослых больных с интерстициальными заболеваниями легких [5]. В последние годы стал использоваться термин «интерстициальные заболевания легких с фенотипом прогрессирующего фиброза». Принципиально важно, что установлены общие механизмы фиброза легочной ткани при различных интерстициальных болезнях легких [6]. Фиброз легочной ткани при этом характеризуется прогрессирующим, самоподдерживающимся и независимым от этиологии и патогенеза и триггеров течением [7–9].

Интерстициальные заболевания легких в детском возрасте включают нозологические формы, которые встречаются у взрослых, а также заболевания, характерные только для детей, такие как гиперплазия нейроэндокринных клеток в младенчестве и заболевания, связанные с наследственными факторами и нарушениями роста и развития [3, 10, 11]. В педиатрической практике фенотип прогрессирующего фиброза наблюдается при разных нозологических формах интерстициальных болезней легких, в том числе при гиперсенситивном пневмоните, идиопатическом гемосидерозе, синдроме Хаммена–Рича, гистиоцитозе, генетических

нарушениях сурфактанта (например, мутации в генах *SFTPC*, *ABCA3* и *NKX2.1*), ревматических заболеваниях и лучевых поражениях легочной ткани [10–17]. Как и у взрослых пациентов, у детей с прогрессирующим фиброзом при интерстициальных заболеваниях легких наблюдается ухудшение клинических симптомов и снижение функции легких [10].

Разнородность этиологии и патогенеза интерстициальных заболеваний легких и отсутствие рандомизированных международных клинических исследований по оценке эффективности схем терапии делают невозможным предоставление конкретных рекомендаций по лечению детей с данной патологией. Поэтому единого принципа лечения детей, больных интерстициальными заболеваниями легких, особенно неясной этиологии, не разработано [1, 11]. Вместе с тем принципиальным видится начало терапии на ранних, обратимых стадиях заболевания. Большинство схем терапии интерстициальных заболеваний легких основаны на концепции подавления воспаления в целях предотвращения прогрессирования фиброза [18].

Для лечения разных форм интерстициальных заболеваний легких используются различные лекарственные средства, включая противовоспалительные и иммуномодулирующие (например, глюкокортикостероиды, цитотоксические, иммуносупрессивные препараты, гидроксихлорохин, внутривенный иммуноглобулин и другие биологические агенты). По данным клинической литературы, текущий стандарт лечения включает эмпирическое использование системных глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов, гидроксихлорохина [1, 18–21].

Системные глюкокортикостероиды до недавнего времени были основой медикаментозной терапии большинства интерстициальных болезней легких. Эти препараты способны модифицировать иммунный ответ организма на разнообразные раздражители. Глюкокортикостероиды уменьшают воспаление путем уменьшения проницаемости капилляров и подавления активности полиморфноядерных лейкоцитов. Противовоспалительное действие глюкокортикостероидов основано также на ингибировании миграции клеток воспаления (нейтрофилов и моноцитов) в ткань легких, препятствии высвобождению цитокинов, супрессии иммунного ответа. Подавление иммунопосредованного альвеолита и механизмов воспаления может снизить прогрессирование фиброза при интерстициальных заболеваниях легких.

Глюкокортикостероиды — основной препарат в терапии гиперсенситивного пневмонита — заболевания с наиболее благоприятным прогнозом среди интерстициальных заболеваний легких у детей при условии ранней диагностики, элиминации причинно-значимого аллергена и своевременном начале терапии [22, 23]. Другие интерстициальные заболевания легких, которые демонстрировали положительный ответ на глюкокортикостероиды, включают

неспецифическую интерстициальную пневмонию, лимфоцитарную интерстициальную пневмонию, криптогенную организующую пневмонию, синдром эозинофильной пневмонии, саркоидоз, легочный гемосидероз, ревматические заболевания и заболевания соединительной ткани с интерстициальными поражениями легких [24–26]. Доза и длительность терапии глюкокортикостероидами значительно варьирует. Типичная дозировка преднизона/преднизолона составляет 1–2 мг/кг/сут до тех пор, пока симптомы болезни не будут контролироваться, и затем снижается до самой низкой эффективной дозы. Препараты могут назначаться в высоких импульсных дозах (10–30 мг/кг/сут) в течение 3 дней подряд ежемесячно, затем частота дозирования уменьшается после стабилизации клинического течения. Положительный эффект от глюкокортикостероидов служит хорошим прогностическим признаком для дальнейшего течения болезни.

Применение ингаляционных глюкокортикостероидов при интерстициальных заболеваниях легких, особенно при гиперсенситивном пневмоните, патогенетически обосновано и клинически эффективно, так как в патологический процесс, как правило, вовлекаются мелкие дыхательные пути. Лечение ингаляционными глюкокортикостероидами при интерстициальных заболеваниях легких тем более целесообразно, если реактивность дыхательных путей подтверждена при функциональном исследовании внешнего дыхания. Следует подчеркнуть, что назначение ингаляционных глюкокортикостероидов при интерстициальных заболеваниях легких и при гиперсенситивном пневмоните осуществляется по принципу off-label. Вместе с тем наш собственный опыт назначения ингаляционных глюкокортикостероидов в средних и высоких дозах (от 500 до 1500 мкг/сут по будесониду) в течение длительного времени, как правило, не менее 1 года, давал у детей с гиперсенситивным пневмонитом положительный клинический эффект [3].

В отсутствие клинического и функционального эффекта от терапии глюкокортикостероидами актуальным является назначение иммуномодулирующих или цитостатических препаратов. Иммуномодулирующие препараты используются в качестве терапии второй линии, если ответ на глюкокортикостероиды не получен, или в качестве дополнительного к ним вспомогательного средства при тяжелом или быстро прогрессирующем течении заболевания. Иммуномодулирующие препараты, используемые у пациентов с интерстициальными болезнями легких, включают азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин, микофенолат мофетил [27–29]. Эти же препараты используются и у детей, однако общепринятых схем терапии нет [1, 18–21]. В настоящее время в Европе проводится одно рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое открытое исследование фазы IIa по использованию

гидроксихлорохина при интерстициальных заболеваниях легких у детей, которое планируется завершить к 2024 г. (ClinicalTrials.gov ID: NCT02615938).

Другой подход к терапии интерстициальных болезней легких — применение антиоксидантной терапии, так как дисбаланс в системе оксиданты/антиоксиданты играет важную роль в процессах повреждения и воспаления легких. В ряде исследований показан дефицит основного естественного экстрацеллюлярного антиоксиданта глутатиона на уровне альвеол. Предшественником глутатиона в организме служит N-ацетилцистеин. Терапия N-ацетилцистеином у больных, получающих иммуносупрессивную терапию, приводила к достоверному улучшению функциональных легочных показателей и повышению уровня глутатиона в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [30]. Биологические методы лечения, используемые у детей, включают гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор для лечения легочного альвеолярного протеиноза, моноклональные антитела, в том числе ритуксимаб, для терапии аутоиммунных заболеваний легких и васкулитов; внутривенный иммуноглобулин; ингибиторы α -фактора некроза опухоли, антагонисты интерлейкина-1 и интерлейкина-6 для некоторых аутоиммунных заболеваний, сопровождающихся интерстициальным поражением легких [12, 31, 32].

У пациентов с интерстициальными заболеваниями легких и прогрессирующим легочным фиброзом требуется своевременное назначение антифибротической терапии. Основные надежды в терапии интерстициальных болезней легких связаны с двумя препаратами: пирфенидон и нинтеданиб. Клинические исследования, выполненные в последние годы, показали, что пирфенидон и нинтеданиб замедляли снижение функции легких и улучшали выживаемость пациентов с идиопатическим фиброзом легких и другими интерстициальными заболеваниями легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом.

Пирфенидон — пероральный антифибротический препарат с множественными эффектами (регуляция профибротических и провоспалительных каскадов цитокинов, уменьшение пролиферации фибробластов и синтеза коллагена). Препарат блокирует митогенные эффекты профибротических цитокинов, снижает синтез экстрацеллюлярного матрикса и ингибирует эффекты трансформирующего β -фактора роста. В последние годы в рандомизированных многоцентровых клинических исследованиях показано, что пирфенидон имеет приемлемый профиль безопасности и переносимости и замедляет прогрессирование заболевания у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом и другими прогрессирующими фиброзными интерстициальными заболеваниями легких [33, 34]. Клинические исследования по оценке эффективности и безопасности пирфенидона при интерстициальных заболеваниях

легких у пациентов детского возраста до настоящего времени не проводилось.

Нинтеданиб (ингибитор тирозинкиназ) — препарат с доказанной эффективностью при лечении идиопатического легочного фиброза и других интерстициальных болезней легких с прогрессирующим легочным фиброзом [5, 35]. Нинтеданиб эффективно блокирует рецепторные и нереперторные тирозинкиназы, которые участвуют в инициации и прогрессировании легочного фиброза, такие как рецепторы фактора роста эндотелия сосудов, рецепторы тромбоцитарного фактора роста, активность киназы рецептора фактора роста фибробластов и тирозинкиназы семейства Src (Lck, Lyn и Flt-3) [36]. В рамках программы клинических исследований у взрослых нинтеданиб вызывал стойкое и клинически значимое замедление прогрессирующего снижения функции легких, измеряемой по форсированной жизненной емкости легких, в течение 52 нед [37–39]. Преимущества нинтеданиба убедительно продемонстрированы в клинических исследованиях у взрослых пациентов при фиброзирующих интерстициальных заболеваниях легких [39]. В настоящее время нинтеданиб одобрен для лечения идиопатического легочного фиброза и других хронических фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких с прогрессирующим фенотипом в США, странах Европы, России [40, 41].

В декабре 2020 г. в Москве состоялся Междисциплинарный совет экспертов, по результатам работы которого разработаны алгоритм диагностики и ведения пациентов с интерстициальными заболеваниями легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом и критерии отбора больных для назначения антифибротической терапии нинтеданибом. В резолюции Междисциплинарного совета экспертов указывается, что в случаях, когда при стандартной терапии интерстициального заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом клиническое состояние пациента и легочная функция и/или фибротические изменения в легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения не стабилизируются, показана антифибротическая терапия нинтеданибом [4].

До недавнего времени клинические испытания антифибротических препаратов у детей с интерстициальными заболеваниями легких не проводились. В 2019 г. был разработан проект клинического исследования по оценке фармакокинетики и безопасности нинтеданиба у детей и подростков (6–17 лет) с клинически значимой фиброзирующей интерстициальной болезнью легких. Основная цель этого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования (1199–0337 или InPedILD; ClinicalTrials.gov: NCT04093024) — получить информацию о дозировке и безопасности, а также изучить потенциальные клинические преимущества лечения нинтеданибом детей с фиброзирующим течением интерстициального заболевания легких [11].

Это исследование (фаза III InPedILD) представляет собой многоцентровое многонациональное проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование нинтеданиба в дополнение к стандартной терапии в течение 24 нед (двойное слепое) с последующим применением нинтеданиба различной продолжительности (открытое) у детей и подростков с клинически значимым фиброзирующим интерстициальным заболеванием легких. Набор пациентов ожидается примерно в 70 центрах (24 стран) [42].

В качестве перспективных направлений терапии видится использование новых более эффективных антифиброзных препаратов, ингибиторов цитокинов, препаратов сурфактанта, генной терапии.

Общие рекомендации ведения детей с интерстициальными заболеваниями легких основаны на принципах ведения всех больных с хроническими заболеваниями легких. К ним относятся тщательное внимание к росту и питанию ребенка, профилактика инфекций дыхательных путей, особенно в периоды высокой респираторной вирусной активности, в том числе новой коронавирусной инфекции, своевременная вакцинация (в том числе к таким возбудителям, как респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа и пневмококк),

лечение вторичных инфекций, при необходимости обеспечение кислородной поддержки. Кислородная терапия как непрерывно, так и во время сна необходима для облегчения симптомов и снижения риска или остановки прогрессирования легочной гипертензии и формирования легочного сердца, связанных с гипоксией. Детям и подросткам с интерстициальными заболеваниями легких следует избегать активного и пассивного курения, а также воздействия паров электронных сигарет. Рекомендуется лечение сопутствующей патологии, включая атопические заболевания, апноэ во сне, дисфагию и аспирацию.

Заключение

Таким образом, проблема интерстициальных заболеваний легких одна из актуальнейших в пульмонологии детского возраста и клинической медицине в целом. Разработка современных принципов терапии интерстициальных заболеваний легких в детском возрасте составляет предмет интенсивных исследований и необходима для оказания больным детям адекватного высокотехнологичного современного уровня медицинской помощи, повышения качества их жизни, предотвращения ранней инвалидизации и смертности.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Bush A., Cunningham S., de Blic J., Barbato A., Clement A., Epaud R. et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax* 2015; 70(11): 1078–1084. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349
2. Saddi V., Beggs S., Bennetts B. Childhood interstitial lung diseases in immunocompetent children in Australia and New Zealand: a decade's experience. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 133. DOI: 10.1186/s13023-017-0637-x
3. Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л. Клинические варианты интерстициальных болезней легких в детском возрасте. М: Медпрактика-М, 2021; 368 с. [Lev N.S., Mizernitskiy Yu.L. Clinical variants of interstitial lung diseases in childhood M.: Medpraktika-M, 2021; 368 p. (in Russ.)]
4. Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Тюрин И.Е., Белевский А.С., Терпигорев С.А., Ананьева Л.П. и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. *Пульмонология* 2021; 31(4): 505–510. [Avdeev S.N., Chikina S.Yu., Tyurin I.E., Belevskiy A.S., Terpigorev S.A., Ananyeva L.P. et al. Chronic fibrosing progressing interstitial lung disease: a decision of Multidisciplinary Expert Board. *Pul'monologiya* 2021; 31(4): 505–510. (in Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510
5. Wijsenbeek M., Kreuter M., Olson A., Fischer A., Bendstrup E., Wells C.D. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin* 2019; 35(11): 2015–2024. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040
6. Chanda D., Otoupalova E., Smith S.R., Volckaert T., De Langhe S.P., Thannickal V.J. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis. *Mol Aspects Med* 2019; 65: 56–69. DOI: 10.1016/j.mam.2018.08.004
7. Flaherty K.R., Brown K.K., Wells A.U., Clerisme-Beaty E., Collard H.R., Cottin V. et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir Res* 2017; 4: e000212
8. Авдеев С.Н., Ананьева Л.П., Жилиев Е.В., Зонова Е.В., Клименко А.А., Конева О.А. и др. Резолюция Совета экспертов, посвященного теме «Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии» (14 октября 2019 г., Москва). *Современная ревматология* 2020; 14(1): 125–128. [Avdeev S.N., Ananyeva L.P., Zhilyaev E.V., Zonova E.V., Klimenko A.A., Koneva O.A. et al. The resolution of the Expert Council on Interstitial Lung Diseases in Systemic Scleroderma (Moscow, October 14, 2019). *Sovremennaya revmatologiya* 2020; 14(1): 125–128. (in Russ.)] DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-125-128
9. Wong A.W., Ryerson C.J., Guler S.A. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res* 2020; 21(1): 32. DOI: 10.1186/s12931-020-1296-3
10. Fan L.L., Dishop M.K., Galambos C., Askin F.B., White F.V., Langston C. et al. Diffuse lung disease in biopsied children 2 to 18 years of age. Application of the chILD classification scheme. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1498–1505. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201501-064OC
11. Detering R.R., DeBoer E.M., Cidon M.J., Robinson T.E., Warburton D., Young L.R. Approaching clinical trials in childhood interstitial lung disease and pediatric pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 1219–1227. DOI: 10.1164/rccm.201903-0544CI
12. Vece T.J., Young L.R. Update on diffuse lung disease in children. *Chest* 2016; 149 (3): 836–845. DOI: 10.1378/chest.15-1986
13. Kröner C., Reu S., Teusch V., Schams A., Grimmelt A.C., Barker M. et al. Genotype alone does not predict the clinical course of SFTPC deficiency in paediatric patients. *Eur Respir J* 2015; 46: 197–206. DOI: 10.1183/09031936.00129414
14. Doan M.L., Guillerman R.P., Dishop M.K., Nogee L.M., Langston C., Mallory G.B. et al. Clinical, radiological and

- pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax* 2008; 63: 366–373. DOI: 10.1136/thx.2007.083766
15. Campo I., Zorzetto M., Mariani F., Kadija Z., Morbini P., Dore R. et al. A large kindred of pulmonary fibrosis associated with a novel ABCA3 gene variant. *Respir Res* 2014; 15: 43. DOI: 10.1186/1465-9921-15-43
 16. Cidon M., Bansal M., Hartl D. Pulmonary manifestations of rheumatologic diseases. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29: 311–319. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000496
 17. Wolf M.S., Chadha A.D., Carroll C.M., Borinstein S.C., Young L.R. Unusual progression and subsequent improvement in cystic lung disease in a child with radiation-induced lung injury. *Pediatr Radiol* 2015; 45: 1086–1090. DOI: 10.1007/s00247-014-3223-6
 18. Clement A., Nathan N., Epaud R., Fauroux B., Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 22. DOI: 10.1186/1750-1172-5-22
 19. Braun S., Ferner M., Kronfeld K., Griesse M. Hydroxychloroquine in children with interstitial (diffuse parenchymal) lung diseases. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50: 410–419. DOI: 10.1002/ppul.23133
 20. Saddi V., Beggs S., Bennetts B., Harrison J., Hime N., Kapur N. et al. Childhood interstitial lung diseases in immunocompetent children in Australia and New Zealand: a decade's experience. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 133. DOI: 10.1186/s13023-017-0637-x
 21. Clement A. ERS Task Force. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J* 2004; 24: 686–697. DOI: 10.1183/09031936.04.00089803
 22. Clement A., Eber E. Interstitial lung diseases in infants and children. *Eur Respir J* 2008; 31: 658–666. DOI: 10.1183/09031936.00004707
 23. Fan L.L., Deterding R.R., Langston C. Pediatric interstitial lung disease revisited. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38(5): 369–378. DOI: 10.1002/ppul.20114
 24. Gorkem S.B., Köse S., Lee E.Y., Doğanay S., Coskun A.S., Köse M. Thoracic MRI evaluation of sarcoidosis in children. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52(4): 494–499. DOI: 10.1002/ppul.23614
 25. Коган Е.А., Корнев Б.М., Попова Е.Н., Фомин В.В. Интерстициальные болезни легких. Практическое руководство. Под редакцией Н.А. Мухина. М: Литтерра, 2007; 432 с. [Kogan E.A., Kornev B.M., Popova E.N., Fomin V.V. Interstitial lung diseases. Practical guide. Edited by N.A. Mukhin. M: Litterra, 2007; 432 p. (in Russ.)]
 26. Илькович М.М. Диссеминированные заболевания легких. GEOTAR-Media. 2011; 480 с. [Ilkovich M.M. Disseminated lung diseases. GEOTAR-Media. 2011; 480 s. (in Russ.)]
 27. Morriset J., Johansson K.A., Vittinghoff E., Aravena C., Elicker B.M., Jones K.D. et al. Use of mycophenolate mofetil or azathioprine for the management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2017; 151 (3): 619–625. DOI: 10.1016/j.chest.2016.10.029
 28. Fiddler C.A., Simler N., Thillai M., Parfrey H. Use of mycophenolate mofetil and azathioprine for the treatment of chronic hypersensitivity pneumonitis — A single-centre experience. *Clin Respir J* 2019; 13(12): 791–794. DOI: 10.1111/crj.13086
 29. Adegunsoye A., Oldham J.M., Perez E.R.F., Hamblin M., Patel N., Tener M. et al. Outcomes of immunosuppressive therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *ERJ Open Res* 2017; 3(3): 000162017. DOI: 10.1183/23120541.00016-2017
 30. Попова Е.Н., Корнев Б.М., Резникова К.У., Кондарова О.В. Патогенетическое и клиническое обоснование применения N-ацетилцистеина (Флуимицила) при идиопатическом фиброзирующем альвеолите. Пульмонология 2005; 1: 34–41. [Popova E.N., Kornev B.M., Reznikova K.U., Kondarova O.V. Pathogenetic and clinical rationale for the use of N-acetylcysteine (Fluimucil) in idiopathic fibrosing alveolitis. *Pul'monologiya* 2005; 1: 34–41 (in Russ.)].
 31. Griesse M. Pulmonary alveolar proteinosis: a comprehensive clinical perspective. *Pediatrics* 2017; 140 (2): e20170610. DOI: 10.1542/peds.2017-0610
 32. Breuer O., Schultz A. Side effects of medications used to treat childhood interstitial lung disease. *Paediatr Respir Rev* 2018; 28: 68–79. DOI: 10.1016/j.prrv.2018.03.002
 33. Maher T.M., Corte T.J., Fischer A., Kreuter M., Lederer D.J., Molina-Molina M. et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8(2): 147–157. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8
 34. Behr J., Prasse A., Kreuter M., Johow J., Rabe K.F., Bonella F. et al. RELIEF investigators. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(5): 476–486. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30554-3
 35. Wells A.U., Flaherty K.R., Brown K.K., Yoshikazu I., Devaraj A., Richeldi L. et al.; INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8(5): 453–460. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9
 36. Wollin L., Distler J.H.W., Redente E.F., Riches D.W.H., Stowasser S., Schlenker-Herz R. et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900161. DOI: 10.1183/13993003.00161-2019
 37. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G., Azuma A., Brown K.K., Costabel U. et al. For the IMPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584
 38. Distler O., Highland K.B., Gahlemann M., Azuma A., Fischer A., Mayes M.D. et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 2518–2528. DOI: 10.1056/NEJMoa1903076
 39. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V., Devaraj A., Walsh S.L.F., Inoue Y. et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019; 381: 1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681
 40. European Medicines Agency. OFEV® (nintedanib): Summary of Product Characteristics. www.ema.europa.eu/documents/product-information/ofev-epar-product-information_en.pdf. Ссылка активна на 10 января 2020
 41. U.S. Food & Drug Administration. OFEV® (nintedanib): prescribing information. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/205832s013lbl.pdf. Ссылка активна на 24 сентября 2020
 42. Deterding R., Griesse M., Deutsch G., Warburton D., DeBoer E.M., Cunningham S. et al. Study design of a randomised, placebo-controlled trial of nintedanib in children and adolescents with fibrosing interstitial lung disease. *ERJ Open Res* 2021; 7(2): 00805–2020. DOI: 10.1183/23120541.00805-2020

Поступила: 01.02.22

Received on: 2022.02.01

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Совершенствование терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей групп риска тяжелого течения заболевания с применением вируснейтрализующих моноклональных антител

А.С. Токарев¹, И.М. Османов², Л.Н. Мазанкова³, И.Н. Захарова³, Э.Р. Самитова^{2,3}, С.О. Котенко²

¹Департамент здравоохранения города Москвы, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗМ, Москва, Россия;

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

Improving the treatment of the novel coronavirus infection (COVID-19) in children at risk for the development of severe disease with the use of virus-neutralizing monoclonal antibodies

A.S. Tokarev¹, I.M. Osmanov², L.N. Mazankova³, I.N. Zakharova³, E.R. Samitova^{2,3}, S.O. Kotenko²

¹Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia;

²Z.A. Bashlyeva Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

В статье представлены результаты лечения 98 пациентов из группы риска тяжелого течения коронавирусной инфекции (далее COVID-19) с впервые выявленным положительным результатом полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 на базе стационара кратковременного пребывания многопрофильного детского стационара Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой. С целью предупреждения клинической манифестации COVID-19 и прогрессирования основного заболевания всем указанным детям группы риска проводилась терапия препаратами вируснейтрализующих моноклональных антител (сотровимаб 500 мг, растворив в 92 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно в течение 30 мин, однократно, для детей старше 12 лет и с массой тела больше 12 кг; баланивимаб 700 мг + этесевимаб 1400 мг, предварительно растворив в 250 мл 0,9% раствора хлорида внутривенно в течение 30 мин, однократно). Пациенты проходили комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование как исходно, так и в динамике на 3, 7 и 11-й дни после терапии согласно разработанному «Клиническому протоколу лечения детей с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)» ДЗМ, 2021 г. Отмечена эффективность биологической терапии у детей из группы риска тяжелого течения COVID-19 в 100% случаев. Ни у одного из наблюдаемых пациентов не отмечены как клиническая манифестация COVID-19, так и рецидив основного хронического заболевания.

Ключевые слова: дети, SARS-CoV-2, COVID-19, моноклональные вируснейтрализующие SARS-CoV-2 антитела.

Для цитирования: Токарев А.С., Османов И.М., Мазанкова Л.Н., Захарова И.Н., Самитова Э.Р., Котенко С.О. Совершенствование терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей групп риска тяжелого течения заболевания с применением вируснейтрализующих моноклональных антител. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 23–33. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-23-33

This study presents the results of treatment of 98 patients with risk of development of severe coronavirus disease (hereinafter COVID-19) with the first positive result of polymerase chain reaction test for SARS-CoV-2 in a day clinic of the multidisciplinary Z.A. Bashlyeva Children's Municipal Clinical Hospital. To prevent the clinical manifestation of COVID-19 and the progression of the main disease all these children were treated with virus-neutralizing monoclonal antibodies (sotrovimab 500 mg dissolved in 92 mL of 0.9% sodium chloride solution intravenously for 30 minutes, once, for children over 12 years old and with body weight over 12 kg; balanivimab 700 mg + etesivimab 1400 mg pre-dissolved in 250 mL of 0.9% sodium chloride solution intravenously for 30 minutes, once). Patients underwent a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination both initially and in dynamics for 3–7–11 days after therapy according to the developed clinical algorithm. The effectiveness of biological therapy in children with a risk of severe COVID-19 was noted in 100% of cases. None of the observed patients had either a clinical manifestation of COVID-19 or a relapse of the main chronic disease.

Key words: Children, SARS-CoV-2, COVID-19, monoclonal SARS-CoV-2 virus-neutralizing antibodies.

For citation: Tokarev A.S., Osmanov I.M., Mazankova L.N., Zakharova I.N., Samitova E.R., Kotenko S.O. Improving the treatment of the novel coronavirus infection (COVID-19) in children at risk for the development of severe disease with the use of virus-neutralizing monoclonal antibodies. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(3): 23–33 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-23-33

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызываемая вирусом SARS-CoV-2, относится к высококонтагиозным инфекционным заболеваниям, которое поражает как взрослых, так и детей. Стремительное распространение COVID-19 связано с появлением нового штамма SARS-CoV-2 Omicron с ноября 2021 г. по настоящее время [1]. За период с марта 2020 г. по февраль 2022 г. в Москве зарегистрировано более 295 тыс. случаев COVID-19 у несо-

вершеннолетних, что составило около 10% от общего числа заболевших. Более 13 тыс. детей (4,5% от всех заболевших) были госпитализированы в стационар со среднетяжелой и тяжелой формой течения COVID-19.

Число госпитализированных детей на фоне появления штамма Omicron увеличилось более чем в 10 раз. Одновременно произошло омоложение

пациентов — увеличение доли детей грудного и раннего возраста среди заболевших COVID-19. Дети первых 3 лет жизни составили почти 2/3 от всех заболевших (62%), в том числе 35% — дети грудного возраста, 7% — дети в возрасте 4–6 лет, 8% — дети 12–14 лет и 12% — подростки 15–18 лет. Следует отметить различные проявления клинической картины COVID 19, среди которых преобладают лихорадка, респираторные катаральные явления и желудочно-кишечные нарушения (рис. 1).

Заболевание у госпитализированных детей протекало преимущественно в среднетяжелой форме. Однако наиболее уязвимы в плане тяжелого течения коронавирусной инфекции дети из группы риска, которую составляют пациенты со следующими заболеваниями/состояниями:

- ожирение, метаболический синдром;
- хроническое заболевание почек;
- сахарный диабет;
- онкогематологические заболевания;
- иммунодефицитное состояние или получение иммуносупрессивной терапии;
- сердечно-сосудистые заболевания (включая врожденные пороки сердца) или артериальная гипертензия;
- хронические заболевания легких;
- неврологические заболевания (детский церебральный паралич, тяжелые врожденные аномалии, наследственные синдромы).

Профилактика тяжелого течения заболевания у детей с такой сочетанной патологией необходима и в настоящее время. Новые перспек-

тивы профилактики и лечения детей с COVID-19 и сочетанными заболеваниями стали возможными с появлением на фармацевтическом рынке новых препаратов, относящихся к вируснейтрализующим антителам. Они предназначены для создания пассивного или усиления естественного иммунного ответа против чужеродного агента. Данные препараты успешно применялись и при других инфекционных заболеваниях: лихорадка Эбола, бешенство, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция, сибирская язва и инфекция, вызванная *Clostridium difficile*, что подчеркивает их большой потенциал в лечении COVID 19 [2]. Вируснейтрализующие антитела оказались самыми эффективными в борьбе с SARS-CoV-2, особенно против S-белка (спайк-белок), который играет решающую роль в инфекционном процессе, участвуя в проникновении вируса в клетку-хозяина [3, 4]. S-белок связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента II, который экспрессируется на многих клетках организма человека, но превалирует в респираторных эпителиальных клетках, альвеолярных клетках I и II типов в легких, ротовой полости, почках, семенниках и кишечнике [5]. Слияние S-белка мембраны вируса с клеточной мембраной открывает путь вирусной РНК в клетку-хозяина, где начинается активная репликация вируса [5, 6]. Блокировка этого звена инфекционного процесса способствует быстрой элиминации вируса.

Впервые введение моноклональных антител (комбинация бамлавинимаб + этесевимаб и сотровимаб) детям стало доступным в медицинских организациях государственной системы здравоохранения Москвы с ноября 2021 г. [7]. Бамлавинимаб (Bamlanivimab, ранее известный как LY-CoV555, компания Lilly) и этесевимаб (ранее называвшийся LY-CoV016, компания Lilly) — вируснейтрализующие антитела (аналоги иммуноглобулинов G1 человека) с активностью против SARS-CoV-2. Два антитела связываются с различными, перекрывающимися эпитопами рецепторсвязывающего домена S-белка и блокируют проникновение вируса в клетки организма. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) выдало разрешение на экстренное применение комбинации бамлавинимаб + этесевимаб для лечения COVID-19 легкой и умеренной тяжести у детей с 12 лет и массой тела ≥ 40 кг 09 февраля 2020 г. [8–10]. Рекомендации основаны на результатах плацебо-контролируемого рандомизированного исследования с участием взрослых пациентов, в котором применение комбинации бамлавинимаб + этесевимаб снизило вирусную нагрузку на 7-й день, уменьшило летальность на фоне COVID-19 через 29 дней (2% против 7% в группе плацебо) [8].

Возрастной критерий на введение комбинации бамлавинимаб + этесевимаб расширен FDA 03 декабря 2021 г.: разрешены лечение COVID-19

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Токарев Алексей Сергеевич — к.м.н., зам. рук. Департамента здравоохранения города Москвы, ORCID: 0000–0002–8415–5602

127006 Москва, Оружейный пер., д. 43, стр. 1

Мазанкова Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней педиатрического факультета Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; гл. внештатный специалист по инфекционным болезням у детей, ORCID: 0000–0002–0895–6707

e-mail: mazankova@list.ru;

Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000–0003–4200–4598

125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Османов Исмаил Магомедтагирович — д.м.н., проф., гл. врач Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой; гл. внештатный детский специалист-нефролог, ORCID: 0000–0003–3181–9601

Самитова Эльмира Растямовна — к.м.н., зам. гл. врача по инфекциям Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, асс. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000–0003–0380–7515

Котенко Станислав Олегович — врач-педиатр, зав. инфекционным отделением Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000–0002–7553–2277

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

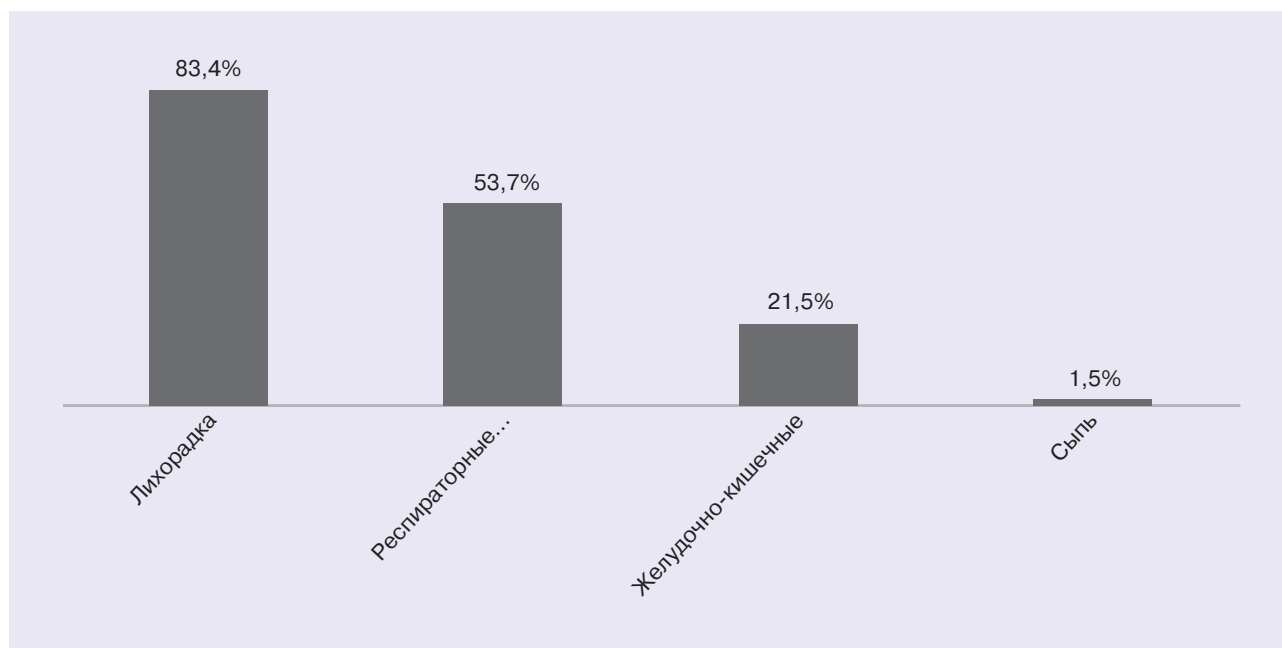


Рис. 1. Клиническая симптоматика COVID-19 (собственные данные).

Fig. 1. Clinical symptoms of COVID-19 (own data).

у детей ≥ 2 лет и постконтактная профилактика детям любого возраста. Разрешение на экстренное использование препаратов для детей младше 12 лет основано на результатах исследования по оценке безопасности и эффективности применения комбинации бамлавиномаб + этесевимаб с участием 125 детей от рождения до 18 лет по крайней мере с одним фактором риска тяжелой формы COVID-19 [9].

Сотровимаб (Sotrovimab, ранее известный как VIR-7831, компания GSK) обладает таким же механизмом действия, как и комбинация бамлавиномаб + этесевимаб, относясь к вируснейтрализующим антителам иммуноглобулина G1 человека с активностью против SARS-CoV-2. Разрешение на экстренное использование сотровимаба выдано 8 октября 2020 г. и подтверждено промежуточным анализом результатов рандомизированного исследования, в котором участвовали 583 пациента, а применение сотровимаба сопровождалось уменьшением числа госпитализаций или смертности через 29 дней (1% против 7%) по сравнению с плацебо и снижением вирусной нагрузки [11, 12]. Дети в возрасте 12 лет и старше и массой тела ≥ 40 кг входят в два продолжающиеся по настоящее время исследования по оценке эффективности сотровимаба: COMET-PACE (Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Single-dose Sotrovimab in High-risk Pediatric Participants With Mild to Moderate COVID-19) и EHS-Strategy (Insight Into the UAE Experience With Monoclonal Antibodies (Sotrovimab)) [12]. Сотровимаб используется для лечения амбулаторных пациентов с легкой и средней степенью тяжести COVID-19, имеющих факторы риска тяжелого течения инфекции. В группу риска входят дети с заболеваниями, представленными в табл. 1 [7, 13].

Цель исследования: разработка системы раннего выявления, маршрутизации и лечения с использованием вируснейтрализующих моноклональных антител детей из группы риска тяжелого течения COVID-19 (далее дети из группы риска) для предупреждения клинической манифестации инфекции и прогрессирования основного заболевания.

Характеристика детей и методы исследования

Для раннего выявления, маршрутизации и мониторинга детей из группы риска на базе Телемедицинского центра ГБУЗ Москвы «Центр медицинской профилактики ДЗМ» в ноябре 2021 г. был создан Детский дистанционный консультативный центр — ДДКЦ (рис. 2). Кроме того, с целью оперативного и эффективного лечения детей из указанной группы на базе Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой был организован стационар кратковременного пребывания для обследования и лечения детей из группы риска с впервые выявленным положительным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2. Врачи ДДКЦ на основании агрегированных данных проводят выборку детей с впервые выявленным положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 из группы риска по итогам дистанционной оценки состояния детей с помощью телемедицинских консультаций и данных электронных медицинских карт детей. Дистанционная оценка состояния ребенка проводится с использованием специально разработанной анкеты-опросника (рис. 3).

На основании полученных данных из электронной медицинской карты, а также в процессе общения с родителями врач консультативного центра опреде-

ляет показания к направлению ребенка в стационар кратковременного пребывания с целью обследования и лечения с применением вируснейтрализующих анти-тел. После принятия решения ребенок в кратчайшие сроки, не позже утра следующего дня, доставляется специальным санитарным транспортом в Детскую городскую клиническую больницу им. З.А. Башляе-вой на основании заявки, сформированной врачом Детского дистанционного консультативного центра. При поступлении ребенка в стационар инфекционист совместно с профильным специалистом по основному заболеванию оценивают клинический статус ребенка, после чего проводится комплексное клинико- лабора- торное обследование (табл. 2).

По результатам исходного обследования прово- дится врачебная комиссия с участием главных внеш- татных специалистов Департамента здравоохра- нения и принимается решение о назначении терапии с использованием вируснейтрализующих антител.

При положительном решении ребенку в стационаре кратковременного пребывания проводится тера- пия с применением вируснейтрализующих антител (сотровимаб, комбинация бамланивимаб + этесе- вимаб) с последующим мониторингом состояния в течение от 1 до 3 ч. При удовлетворительном само- чувствии, в отсутствие побочных эффектов и нежела- тельных явлений ребенок санитарным транспортом стационара кратковременного пребывания в сопро- вождении медицинского работника доставляется по месту жительства. При этом он остается под дина- мическим наблюдением врача Детского дистанцион- ного консультативного центра с помощью аудиокона- троля до 14-го дня заболевания.

Аудиоконтроль проводится с оценкой следующих параметров: наличие повышенной температуры тела, слабость, недомогание, снижение аппетита, болевой синдром, катаральные явления, кожные высыпания, желудочно-кишечные нарушения. На 3, 7 и 11-й дни

Таблица 1. Группы риска тяжелого течения заболевания коронавирусной инфекцией COVID-19
Table 1. Risk groups for the severe course of diseases of coronavirus infection COVID-19

Профиль	Код диагноза по МКБ-10	Условия (1 или более из перечисленных)
Кардиология	Q20–28, I 20–128, I30, I33, I38, I40, I41, I42, I43, I45.6, I47, I48, I49.8 (синдром Бругада, синдром удлиненного интервала Q–T), I50	1. Легочная гипертензия II функционального класса и более. 2. Сердечная недостаточность IIБ стадии и более. 3. «Синие» врожденные пороки сердца с SpCh <80%. 4. Трансплантация сердца
Ревматология	M08.2 (ювенильный идиопатический артрит) пофамильный регистр (канаки- нумаб) M30.0, M30.1, M30.2–M30.8 (васкулиты) M31.0, M31.3, M31.4, M31.7 (васкулиты) M32.0, M32.1; M32.8; M32.9 (системная красная волчанка) M33.0, M33.1, M33.2, M33.9 (ювениль- ный дерматомиозит) M34.0–M34.9 (системная склеродермия) M35.0–M35.9	1. Пациент внесен в «регистр по назначению ритукси- маба или канакинумаба» (пофамильный регистр). 2. Пациент принимает гормональную терапию в дозе выше 1 мг на 1 кг массы тела. 3. Есть в анамнезе синдром активации макрофагов. 4. Есть поражение легких в рамках системного забо- левания (M08, M30.0, M30.1, M30.2–M30.8; M31.0, M31.3, M31.4, M31.7, M32.0, M32.1; M32.8; M32.9; M33.0, M33.1, M33.2, M33.9 M34.0–M34.9, M35.0– M359)
Нефрология	N03.0; N04; N11–N16; N18.0–N18.9; N19	1. Пациент внесен в «регистр по наличию трансплан- тированного органа». 2. Пациент получает/получал иммуносупрессивную, гормональную терапию. 3. Пациент получает диализ
Гематология	C81; C82–C86; C96; C88; C90; C91.0– C91.9; C92.0–C92.9; C93.0–C93.9; C94.0, C94.2, C94.3, C94.4, C94.6, C94.7; C95.0; C94.3, C94.6, C94.7; C95.1–C95.9; D45– D47; D55–D89	1. Пациенту проводился/проводится курс химиоте- рапии за последний месяц (C81; C82–C86; C96; C88; C90; C91.0–C91.9; C92.0–C92.9; C93.0–C93.9; C94.0, C94.2, C94.3, C94.4, C94.6, C94.7; C95.0; C94.3, C94.6, C94.7; C95.1–C95.9; D45– D47; D55–D89). 2. Ремиссия гематологического заболевания (D45– D47; D55–89). 3. При текущем гемолизе, при проведении лечения (гормональная терапия, применение иммунодепрес- сантов, химерных моноклональных антител) (D59). 4. Пациент получает иммуносупрессивную или гормо- нальную терапию (D61.3, D69.3, D76.0). 5. Уровень нейтрофилов менее 500 кл/мм ³ (D70)
Иммунология	D80; D80.0; D80.1; D80.3; D80.5; D80.6; D80.8; D80.9; D81; D82; D83; D84; D89; G11.3; E31	Пациент внесен в «регистр пациентов с первичным иммунодефицитом»

Окончание таблицы 1.

Профиль	Код диагноза по МКБ-10	Условия (1 или более из перечисленных)
Пulьмонология	J41.8, J45; J82; J84; E84 + пофамильный регистр по генно-инженерной биологической терапии пациентов с бронхиальной астмой	1. Пациент внесен в «регистр по назначенной генно-инженерной биологической терапии пациентам с бронхиальной астмой» (J45). 2. Пациент получает иммуносупрессивную и/или гормональную терапию (J45; J82; J84). 3. Пациент имеет дыхательную недостаточность II–III степени (J41.8, J45, J82, J84). 3. Установлен диагноз «муковисцидоз» (E84). 4. Пациент госпитализировался 2 раза и более в стационар по поводу обострения интерстициального заболевания легких за последний год (J82, J84)
Эндокринология	E10.2–E10.9; E11.2–E11.9. E66–E68; Q87.1; Q87.8; E24.0; E24.2; E24.8; E24.9; E27.0	1) У пациента сахарный диабет 2-го типа (E11.2–9). 2) У пациента с сахарным диабетом 1го типа уровень гликированного гемоглобина в крови более 8% (E10.2–9). 3. У пациента индекс массы тела >35 кг/м² (E11.2–E11.9, E66–E68; Q87.1; Q87.8; E24.0; E24.2; E24.8; E24.9; E27.0)
Детская онкология	C00–C97	Злокачественное новообразование на любой стадии: - лейкопения и нейтропения (<500 мкл), - наличие специфических очагов в легких, - наличие специфического поражения кишечника, - пациент получал иммунотерапию (ритуксимаб)
Наличие трансплан- тированного органа и/или ткани	Z94	Все пациенты

пациент специальным медицинским транспортом доставляется в стационар кратковременного пребывания для оценки клинического статуса, клинического и лабораторного обследования и оценки эффективности проведенной терапии. Ребенок снимается с учета Детского дистанционного консультативного центра после клинического выздоровления, отрицательных результатов ПЦР-мазка отделяемого из носоглотки на SARS-CoV-2 с передачей сведений в детскую поликлинику по месту жительства. Диспансерное наблюдение осуществляется в течение 1 года.

Для оценки эффективности применения вируснейтрализующих антител выбрана группа из 98 детей, входящих в группу риска, которым проводилось лечение в стационаре кратковременного пребывания Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой в период с 5 ноября 2021 г. по 23 января 2022 г. с диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19» (U07.1) на фоне сочетанной патологии (см. рис. 3).

Введение вируснейтрализующих моноклональных антител (комбинация бамланивимаб 700 мг + этесевимаб 1400 мг в дозировке для детей старше 12 лет, массой тела более 40 кг или сотровимаб 500 мг в дозировке для детей старше 12 лет, массой тела более 40 кг) осуществлялось однократно. Решение о применении биологической терапии для госпитализированных пациентов принималось в каждом клиническом случае по итогам проведения врачебной комиссии с участием главных внештатных специалистов Департамента здравоохранения.

Для статистической обработки полученных данных использовали методы описательной статистики, показатели вариации — проводился расчет средней ошибки (*m*) для абсолютной и относительной величин. Для определения статистической достоверности полученных результатов использованы критерии *t* Стьюдента и непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Под наблюдением находились 98 детей с COVID-19 в возрасте от 12 до 17 лет с хроническими прогрессирующими заболеваниями, среди которых 55 мальчиков и 43 девочки. У 20 из указанных детей проводилась терапия с использованием сотровимаба, а у 78 детей — комбинации бамланивимаба с этесевимабом.

Согласно представленным в табл. 3 данным 44,8% составили пациенты с бронхолегочной патологией. Следующей по распространенности была патология эндокринной системы (27,9%), которая представлена преимущественно экзогенно-конституциональным ожирением, сахарным диабетом 1-го типа, а у одного ребенка выявлено сочетание ожирения, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа. Кроме того, у отдельных детей отмечались и другие заболевания: онкологические (7%), ревматические (6%), гематологические (5%), иммунологические (3%), кардиологические (2%) и нефрологические (1%).



Рис. 2. Детский дистанционный консультативный центр: схема маршрутизации и тактики ведения детей из группы риска. СКП — стационар кратковременного пребывания; ВНА — вируснейтрализующие антитела.
Fig. 2. Children's Remote Consultation Center (CRCC): Routing scheme and management tactics for children at risk.

Таблица 2. Объем клинико-лабораторного и инструментального обследования детей с COVID-19 из группы риска в стационаре кратковременного пребывания
Table 2. The volume of clinical, laboratory and instrumental examination in children with COVID-19 from the risk group in the day clinic

Первичное посещение (1-й день)	3-й день	7-й день	11-й день
<ul style="list-style-type: none">— Общеклинический анализ крови— Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, АлАТ, АсАТ, ЛДГ, общий билирубин, креатинин, мочеви́на, ферритин, глюкоза, щелочная фосфатаза, С-реактивный белок)— Коагулограмма (тромбиновое время, АЧТВ, МНО фибриноген, D-димер)— Общий анализ мочи— ПЦР на COVID-19— Антитела к SARS-CoV-2 IgG, IgM методом ИФА— ЭКГ в покое в 12 отведениях— Компьютерная томография/рентген органов грудной клетки (по показаниям)	<ul style="list-style-type: none">— Общеклинический анализ крови— ПЦР на COVID-19— Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, АлАТ, АсАТ, ЛДГ, общий билирубин, креатинин, мочеви́на, ферритин, глюкоза, щелочная фосфатаза, С-реактивный белок)— Другие исследования по показаниям	<ul style="list-style-type: none">— Общеклинический анализ крови— ПЦР на COVID-19— Другие исследования по показаниям	<ul style="list-style-type: none">— Общеклинический анализ крови— ПЦР на COVID-19— Антитела к SARS-CoV-2 IgG, IgM методом ИФА— Другие исследования по показаниям

Примечание. ПЦР — полимеразная цепная реакция; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; ИФА — иммуноферментный анализ; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; МНО — международное нормализованное отношение; ЭКГ — электрокардиограмма.

№ п/п	Вопрос	Ответ
1	Общие вопросы	
1.1	Наблюдается ребенок у нефролога / кардиолога / гематолога / ревматолога / пульмонолога / аллерголога-иммунолога / эндокринолога / онколога	Да/нет
1.2	Сколько дней болеет ребенок	Количество дней
1.3	Сколько дней температура у ребенка	Количество дней
1.4	Максимальные цифры температуры тела	В °с
1.5	Есть ли эффект от жаропонижающих	Да/нет
1.6	Сатурация кислорода	>95% / <95% / Не измеряли
1.7	ЧДД	В минуту
1.8	ЧСС	В минуту
1.9	Слабость	Да/нет
1.10	Недомогание	Да/нет
1.11	Сниженный аппетит	Да/нет
1.12	Рост	В см
1.13	Вес	В кг
1.14	Была ли трансплантация органов	Да/нет
2	Нефрология	Хотя бы 1 балл
2.1	Ребенок получает иммуносупрессивную терапию	Да/нет
2.2	Ребенок получает диализ	Да/нет
2.3	Ребенок внесен в регистр по наличию трансплантированных органов	Да/нет
3	Кардиология	Хотя бы 1 балл
3.1	Наличие легочной гипертензии	Да/нет
3.2	Наличие сердечной недостаточности 2А и более стадии	Да/нет
3.3	Наличие гипоксемии с сатурацией <85% у ребенка с врожденными пороками синего типа	Да/нет
3.4	Ребенок перенес трансплантацию сердца	Да/нет

Рис. 3. Анкета-опросник детского дистанционного консультативного центра.

Fig. 3. Questionnaire of the Children's Remote Counseling Center.

Клинические проявления COVID-19 в указанной группе детей представлены острой респираторной вирусной инфекцией — у 74, вирусной пневмонией без дыхательной недостаточности — у 22, заболеваниями желудочно-кишечного — у 2.

При поступлении отмечались следующие жалобы: повышение температуры тела у 84 (85,7%) детей: субфебрильная лихорадка у 62 (73%), фебрильная лихорадка у 22 (27%); насморк у 71 (72,4%); боли в горле у 56 (57,1%); кашель у 86 (87,7%); боли в грудной клетке у 32 (32,6%); боли в животе и нарушение пищеварения отмечалось у 2 (2%); нарушение восприятия вкусов и запахов отмечалось у 35 (35,7%) детей. Кроме того, отмечались симптомы общей интоксикации — повышенная слабость у 86 (87,7%) детей, боли в мышцах у 14 (14,2%), головные боли у 42 (42,8%). Клинические проявления заболевания у детей обеих групп представлены на рис. 4.

Среди наиболее частых клинических проявлений COVID-19 у детей из группы риска следует выделить симптомы умеренной интоксикации (повышение температуры тела, общая слабость, головная боль, мышечная боль), катаральные яв-

ления и кашель. Кроме того, клинические проявления включали абдоминальный синдром, желудочно-кишечные нарушения, изменения восприятия вкуса и запахов. У 12,2% детей заболевание протекало бессимптомно.

Для комплексной оценки клинического статуса всем детям в первый день проводили компьютерную томографию органов грудной клетки. При этом у 76 (77,5%) детей поражения легких отсутствовали, у 20 (20%) диагностировано повреждение легких до 15%, соответствующее стадии КТ1 и у 2 (2%) детей при первичном обследовании выявлены изменения легких КТ2–3.

Вируснейтрализующие антитела вводили в среднем на 2–3-и сутки от первых клинических проявлений и не позже 2-го дня от получения первого положительного ПЦР-мазка отделяемого из носоглотки на SARS-CoV-2. Эффективность биологической терапии оценивали прежде всего по динамике клинической симптоматики на фоне лечения (табл. 4).

Клинически у всех детей отмечались регресс катаральных явлений, нормализация температуры тела на 3–5-й день от введения препарата. Кроме того,

Таблица 3. Структура заболеваний у детей с COVID-19 из группы риска, пролеченных вируснейтрализующими антителами
Table 3. Structure of diseases in children with COVID-19 from the risk group treated with virus-neutralizing antibodies

Профиль	Диагноз (n)	Число пациентов профиля (n=98)
Кардиология	Легочная гипертензия (2)	2 (2%)
Ревматология	Гранулематоз Вегенера (1) Системная склеродермия (1) Ювенильный ревматоидный артрит (2) Системная красная волчанка (1) Антифосфолипидный синдром (1)	6 (6%)
Нефрология	Нефротический синдром (1)	1 (1%)
Гематология	Коагулопатия (3) Идиопатическая лейкопения (1) Идиопатическая тромбоцитопения (1)	5 (5,1%)
Иммунология	Первичный иммунодефицит (2) Атопический дерматит тяжелой степени (1)	3 (3%)
Пульмонология	Бронхиальная астма тяжелого течения (43) Муковисцидоз (1)	44 (44,8%)
Эндокринология	Сахарный диабет 2-го типа (1) Сахарный диабет 1-го типа (8) Ожирение (21)	30 (30,6%)
Онкология	Лимфома Ходжкина (2) Острый лимфобластный лейкоз (3) Ганглионейробластома (1) Глиома таламуса (1)	7 (7,1%)

в динамике оценивались лабораторные исследования крови (рис. 5). При поступлении в клиническом анализе крови у пациентов отмечались следующие изменения: лейкопения — у 24% пациентов, тромбоцитопения — у 22%, моноцитоз — у 15%. В биохимическом анализе крови исходно определялось незначительное повышение уровня С-реактивного белка у 18% детей, повышение активности лактатдегидро-

геназы — у 35% и повышение уровня D-димера — у 6%. При динамической оценке указанных показателей наблюдалась отчетливая положительная тенденция в виде нормализации уровня лейкоцитов и тромбоцитов у большинства детей.
Одним из важных критериев эффективности лечения служили сроки элиминации вируса из организма. Так, по результатам ПЦР-диа-

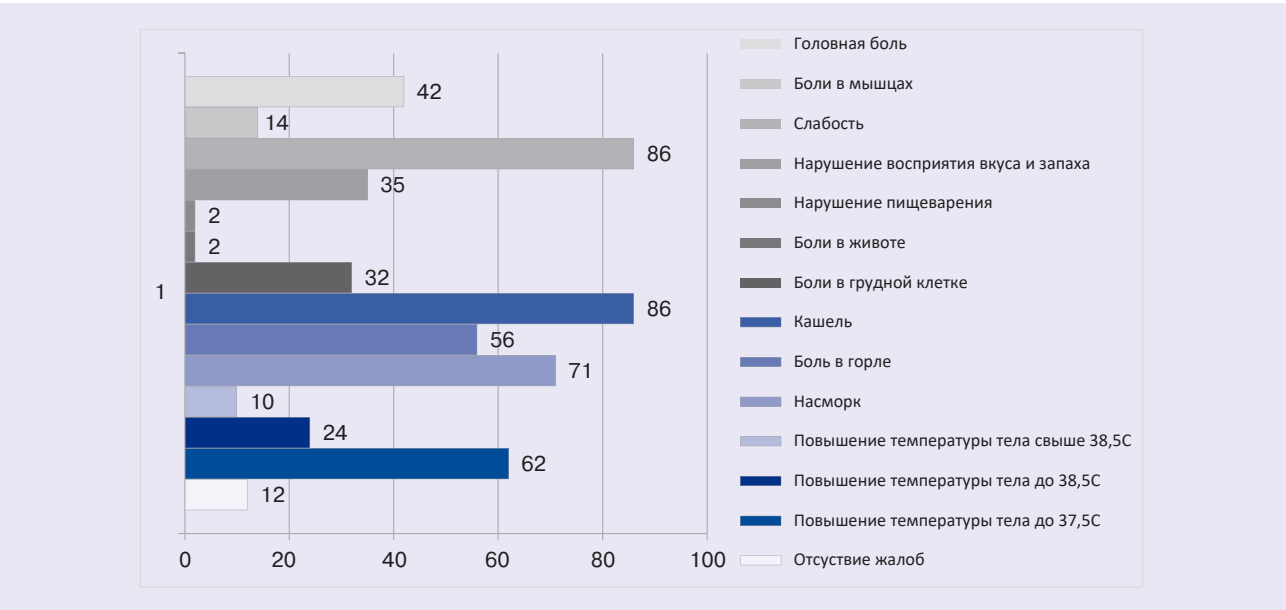


Рис. 4. Структура клинических проявлений COVID-19 у детей с сочетанной патологией.
Fig. 4. The structure of clinical manifestations of COVID-19 in children with comorbid pathology.

гностики в динамике (рис. 6), у 54,1% детей результат ПЦР-диагностики на 3-и сутки после введения вируснейтрализующих антител был отрицательным. Аналогичная тенденция наблюдалась на 7-й день (82,2%) и 11-й день (87,8%). При этом положительные результаты ПЦР-диагностики после 11-го дня сохранялись у 6

пациентов, отрицательный результат у которых по данным ЕМИАС отмечен к 18-му дню. Кроме того, одновременно с результатами ПЦР-диагностики как исходно, так и на 11-й день после начала лечения оценивался уровень антител IgM, IgG к SARS-CoV-2. В 100% случаев отмечалось значительное повышение уровня IgG, так как

Таблица 4. Динамика клинических симптомов у детей с COVID-19 из групп риска на фоне терапии вируснейтрализующими моноклональными антителами

Table 4. Dynamics of clinical symptoms in children with COVID-19 from risk groups treated with virus-neutralizing monoclonal antibodies

Жалобы	День начала терапии		3-й день		7-й день		11-й день	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Повышение температуры тела	84	85,7	8	8,1	1	1%	0	0
Насморк	71	72,4	55	56,1	22	22,4	10	
Боли в горле	56	57,1	20	20,4	0	0	0	0
Кашель	86	87,7%	74	75,5	43	43,8	25	25,5
Боли в грудной клетке	32	32,6	6	32,6	1	1	1	1
Нарушение восприятия вкуса и запахов	35	35,7	30	35,7	25	25,5	22	22,4
Повышенная слабость	86	87,7	31	87,7	0	0	0	0
Боли в мышцах	14	14,2	4	14,2	0	0	0	0
Головные боли	42	42,8	0	0	0	0	0	0
Нарушение пищеварения	2	2	0	0	0	0	0	0
Боли в животе	2	2	0	0	0	0	0	0

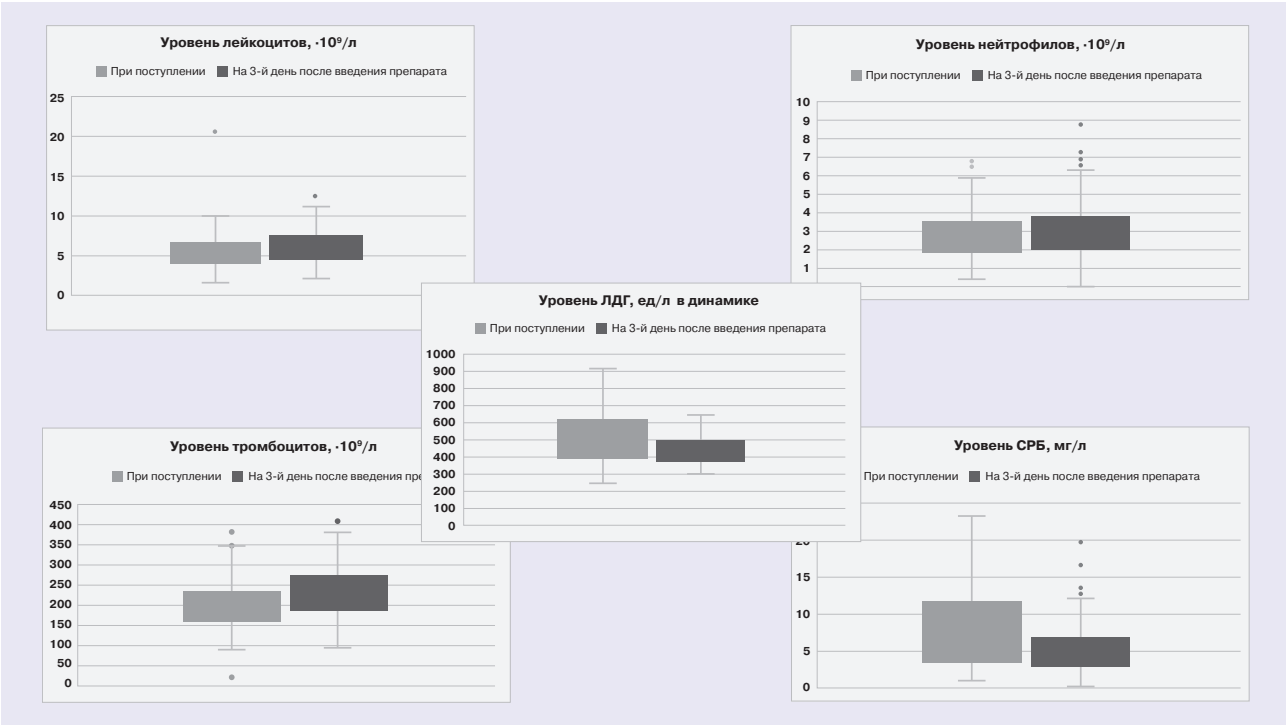


Рис. 5. Лабораторные показатели детей, больных COVID-19, в динамике (при поступлении и на 3-й день после введения вируснейтрализующих антител).

ЛДГ — лактатдегидрогеназа; СРБ — С-реактивный белок.

Fig. 5. Laboratory parameters of children with COVID-19 at admission and on the 3rd day after the introduction of virus-neutralizing antibodies.

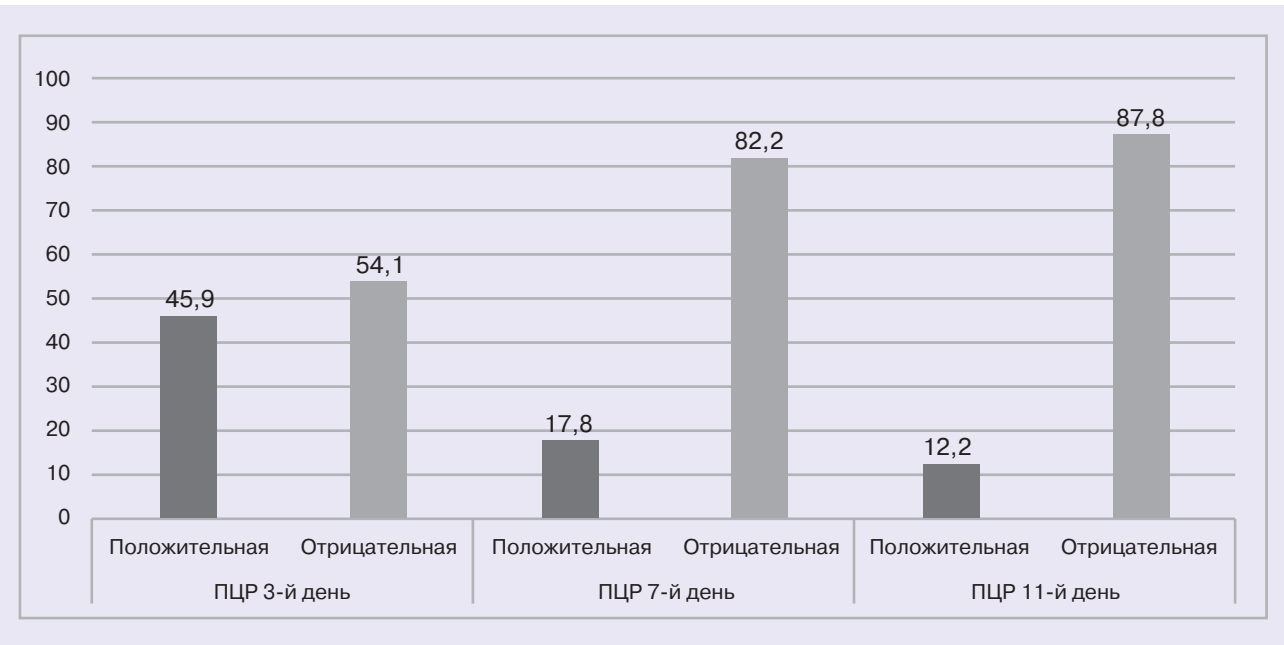


Рис. 6. Динамика выделения вируса после введения препарата, %.
Fig. 6. Dynamics of virus release after drug administration, %.

до введения вируснейтрализующих моноклональных антител среднее значение IgG к SARS-CoV-2 составляло (67 ± 172), а на 11 день после введения ($406 \pm$), что свидетельствовало о формировании адекватного иммунного ответа.

Закключение

Дети из групп риска тяжелого течения коронавирусной инфекции (COVID-19) должны быть взяты на особый контроль с мониторингом состояния здоровья для предупреждения манифестации и прогрессирования как коронавирусной

инфекции (COVID-19), так и основного заболевания. Применение вируснейтрализующих моноклональных антител (сотровимаб и комбинация бамловинимаб + этесевимаба) до 7–10-го дня болезни является эффективным противовирусным лечением и позволяет предупредить дальнейшее развитие COVID-19 и утяжеление его течения у детей из группы риска. Элиминация вируса SARS-CoV-2 у большинства детей из групп риска на фоне лечения вируснейтрализующими антителами происходит на 3–7-й день с формированием высокого уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Сайт Всемирной организации здравоохранения. Коронавирус Covid-19. Доклады о текущей ситуации в мире: [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> / Ссылка активна на 08.01.2022.

2. Marovich M., Mascola J.R., Cohen M.S. Monoclonal antibodies for prevention and treatment of COVID-19. JAMA 2020; 324(2): 131–132. DOI: 10.1001/jama.2020.10245

3. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler 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(2): 271–280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052

4. Ou X., Liu Y., Lei X., Li P., Mi D., Ren L. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Nature Communications 2020; 11(1): 1620. DOI: 10.1038/s41467-020-15562-9

5. 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. Journal of Renal Injury Prevention 2020; 9(2): e19. DOI: 10.34172/jrip.2020.19

6. Glaunsinger B. Lecture 2: “Coronavirus biology”, from the course “COVID-19, SARS-CoV-2 and the pandemic” [video]. biology.mit.edu/undergraduate/current-students/subject-offerings/covid-19-sars-cov-2-and-the-pandemic. Ссылка активна на 4 ноября 2020 г

7. Приказ №1070 Департамента здравоохранения города Москвы от 29.10.2021 «Об организации оказания медицинской помощи детям, имеющим факторы риска по развитию тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы» [Order No. 1070 of the Moscow City Health Department dated 29.10.2021 “On the organization of medical care for children with risk factors for the development of a severe course of a new coronavirus infection (COVID-19) in medical organizations of the state health system of the city of Moscow” (in Russ.)]

8. Fact sheet for health care providers. Emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab.

- <https://www.fda.gov/media/145802/download> / Ссылка активна на 9 февраля 2021 г
9. Fact sheet for health care providers. Emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab and etesevimab. <https://www.fda.gov/media/145802/download> / Ссылка активна на 28 декабря 2021 г
 10. Kreuzberger N., Hirsch C., Chai K.L., Tomlinson E., Khosravi Z., Popp M. et al. SARS CoV 2 neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID 19. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021; 9(9): CD013825. DOI: 10.1002/14651858.CD013825.pub2
 11. Fact sheet for health care providers. Emergency use authorization (EUA) of sotrovimab. <https://www.fda.gov/media/149534/download> / Ссылка активна на 28 декабря 2021 г
 12. Gupta A., Gonzalez-Rojas Y., Juarez E., Crespo Casal M., Moya J., Falci D.R. et al. COMET-ICE Investigators. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. N Engl J Med 2021; 385(21): 1941–1950. DOI: 10.1056/NEJMoa2107934
 13. Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Османов И.М., Афукков И.И., Акимкин В.Г., Анцупова М.А. и др. COVID-19 и коморбидная патология у детей. Вопросы практической педиатрии 2022; 17(1): 16–23. [Mazankova L.N., Samitova E.R., Osmanov I.M., Afukov I.I., Akimkin V.G., Ancupova M.A. et al. COVID-19 and comorbid pathology in children. Voprosy prakticheskoi pediatrii 2022; 17(1): 16–23. (in Russ.)]

Поступила: 25.05.22

Received on: 2022.05.25

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Распространенность бронхолегочной дисплазии в Российской Федерации. Реальны ли получаемые данные?

Д.Ю. Овсянников¹, Е.С. Кешишян², И.В. Кршеминская¹, О.В. Быстрова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования России, Москва, Россия;

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

Prevalence of bronchopulmonary dysplasia in the Russian Federation. Are the data real?

D.Yu. Ovsyannikov¹, E.S. Keshishyan², I.V. Krsheminskaya¹, O.V. Bystrova¹

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

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

Бронхолегочная дисплазия остается самым частым хроническим заболеванием легких детей в возрасте до 3 лет. В группе риска формирования бронхолегочной дисплазии находятся недоношенные новорожденные с низкой массой тела, задержкой внутриутробного роста, получавшие длительную респираторную поддержку в неонатальном периоде. Однако частота развития бронхолегочной дисплазии напрямую зависит от критериев постановки диагноза и критериев его снятия, так как наиболее частая в настоящее время «новая форма» заболевания может не иметь клинически значимых проявлений. В статье собраны и проанализированы данные о частоте развития бронхолегочной дисплазии в различных лечебных учреждениях Российской Федерации. Частота развития бронхолегочной дисплазии значительно различалась и составила 0–87%. Изучение эпидемиологии бронхолегочной дисплазии чрезвычайно важно для определения путей совершенствования выхаживания недоношенных детей, прогнозирования заболеваний дыхательной системы у пациентов данной категории. Получение достоверных данных возможно в однородных по гестационному возрасту, массе тела при рождении группах пациентов при применении единых подходов к диагностике заболевания и его лечению.

Ключевые слова: недоношенный ребенок, бронхолегочная дисплазия, эпидемиология, гестационный возраст, масса тела при рождении.

Для цитирования: Овсянников Д.Ю., Кешишян Е.С., Кршеминская И.В., Быстрова О.В. Распространенность бронхолегочной дисплазии в Российской Федерации. Реальны ли получаемые данные? Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 34–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-34-38

Bronchopulmonary dysplasia is the most common chronic lung disease in children under three years. Risk factors of bronchopulmonary dysplasia include prematurity, low birth weight, intrauterine growth restriction, and prolonged respiratory support in neonatal period. However, the incidence of bronchopulmonary dysplasia directly depends on the criteria for diagnosis and criteria for its withdrawal, since the most frequent current “new form” of the disease may not have clinically significant manifestations. This article summarizes data of bronchopulmonary dysplasia incidence in different medical centers in the Russian Federation. The incidence of bronchopulmonary dysplasia varied significantly from 0% to 87%. Increasing knowledge on incidence of bronchopulmonary dysplasia is important to determine ways to improve care of premature infants, to predict diseases of the respiratory system in these patients. It is possible to get reliable data in groups of patients homogeneous in terms of gestational age and birth weight if applying uniform approaches to the diagnosis and treatment of the disease.

Key words: Premature infant, bronchopulmonary dysplasia, epidemiology, gestational age, birth weight.

For citation: Ovsyannikov D.Yu., Keshishyan E.S., Krsheminskaya I.V., Bystrova O.V. Prevalence of bronchopulmonary dysplasia in the Russian Federation. Are the data real? Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(3): 34–38 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-34-38

Недоношенность — одна из важнейших медико-социальных проблем здравоохранения во всем мире. Это связано с высокими инвалидизацией и стоимостью медицинской помощи преждевременно родившимся детям [1]. Одной из основных причин заболеваемости и смертности недоношенных детей служат респираторные расстройства, включая бронхолегочную дисплазию, требующие проведения

искусственной вентиляции легких и других видов респираторной терапии. В экономически развитых странах бронхолегочная дисплазия — наиболее часто встречающееся хроническое заболевание легких у детей на первом году жизни и второе по частоте хроническое заболевание легких после бронхиальной астмы у детей старше года. Увеличение выживаемости недоношенных детей, особенно, родившихся

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Овсянников Дмитрий Юрьевич — д.м.н., зав. кафедрой педиатрии Российского университета дружбы народов, ORCID: 0000-0002-4961-384X e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Кршеминская Ирина Владимировна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии Российского университета дружбы народов, ORCID: 0000-0002-1711-4544

Быстрова Ольга Витальевна — асс. кафедры педиатрии Российского университета дружбы народов, ORCID: 0000-0003-1510-7911

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

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

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

с низкой и экстремально низкой массой тела, влечет за собой увеличение распространенности бронхолегочной дисплазии, однако данные о частоте развития бронхолегочной дисплазии отличаются от центра к центру, от страны к стране, что зависит впрямую от используемых критериев диагностики. Заболеваемость бронхолегочной дисплазией обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении. Бронхолегочной дисплазией страдают около 20% новорожденных с гестационным возрастом <30 нед и массой тела <1500 г, более 40% новорожденных с гестационным возрастом <28 нед. Среди детей с экстремально низкой массой тела (500–999 г) при рождении бронхолегочная дисплазия развивается у 35–80%, при очень низкой массе тела (1000–1499 г) у 7–30% детей. В настоящее время в экономически развитых странах бронхолегочная дисплазия редко встречается у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении более 1200 г и гестационным возрастом старше 30–32 нед [1].

Данные о распространенности бронхолегочной дисплазии в Российской Федерации в настоящее время отсутствуют. В исследовании распространенности этого заболевания у детей Санкт-Петербурга

и Ленинградской области (2009 г.), включавшем 3024 ребенка, этот показатель составил 0,13% [2]. Ретроспективное аналитическое исследование случай–контроль 266 историй болезни недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией, находившихся на стационарном лечении с 2005 по 2012 г., было проведено в Омске О.В. Саевой и Е.Б. Павлиновой [3]. Среднемноголетняя распространенность бронхолегочной дисплазии составила $2,8 \pm 0,6$ на 1000 детей, а за указанный период распространенность бронхолегочной дисплазии в Омске увеличилась на 6%. Среднемноголетняя общая заболеваемость бронхолегочной дисплазией составила $1,25 \pm 0,35$ на 1000 детей и в течение 8 лет увеличилась на 27,8%. В структуре болезней органов дыхания среднемноголетняя заболеваемость составила $2,76 \pm 0,82$ на 1000 детей [3]. Сведения о частоте выявления заболевания в отдельных центрах, различных регионах, разных популяциях детей представлены в таблице.

Из данных, представленных в таблице, можно видеть, что для анализа частоты развития бронхолегочной дисплазии в лечебных учреждениях использовались различные способы категоризации пациентов: гестационный возраст (менее 37 нед — недоношенные дети, а также с детализацией по неделям), масса тела

Таблица. Частота выявления бронхолегочной дисплазии по данным российских исследований
Table. The prevalence of bronchopulmonary dysplasia according to Russian studies

Город, центр	Годы	Популяция	Частота, %	Источник
Москва, МНИИ педиатрии и детской хирургии	1997–2007	1160 недоношенных детей в Центре коррекции развития недоношенных детей	48,7	[4]
	2008–2015	1700 недоношенных детей в Центре коррекции развития недоношенных детей и других учреждениях	23,2	
Москва, НЦАГП им. акад. В.И. Кулакова	2013	116 детей с ГВ 24–32 нед при рождении в ОРИТН	3,4	[5]
	2014–2015	225 детей с ГВ 24–32 нед при рождении в ОРИТН	5,8	
Московская область	2007	38 детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении	18	[6]
	2009	59 детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении	11,9	
Санкт-Петербург, ДГБ №17	2000–2002	111 детей с ОНМТ при рождении и ГВ менее 32 нед	19	[7]
Санкт-Петербург	2013	54 ребенка с массой тела при рождении <750 г	87	[8]
		148 детей с массой тела при рождении 751–1000 г	65,5	
		357 детей с массой тела при рождении 1001–1500 г	24	
Белгород, ОКБ им. св. Иоасафа	2016–2018	100 детей с ЭНМТ при рождении в ОРИТН	53	[9]
Владивосток	2001–2010	134 ребенка с ОНМТ и 38 детей с ЭНМТ при рождении	13,3	[10]
Воронеж, ОДКБ	2009–2014	66 детей с ГВ при рождении менее 29 недель в ОРИТН на ИВЛ	86,3	[11]
		139 детей с ГВ при рождении 29–34 нед в ОРИТН на ИВЛ	43,9	
Екатеринбург, Уральский НИИ охраны материнства и младенчества	2017–2019	28 детей с ГВ при рождении 24–27 нед	64,4	[12]
		27 детей с ГВ при рождении 28–31 нед	6,9	
Иваново, НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова	2008–2009	77 детей с ЭНМТ при рождении	15,6	[13]
	2018	97 детей с гестационным возрастом менее 32 нед, ЭНМТ и ОНМТ при рождении	51,5	[14]

Окончание таблицы

Город, центр	Годы	Популяция	Частота, %	Источник
Краснодар	2011	863 недоношенных ребенка в отделениях патологии новорожденных и недоношенных детей	8	[15]
Курск, областной перинатальный центр	2011–2015	213 детей с ЭНМТ при рождении 295 детей с ОНМТ при рождении	33,3 11,2	[16]
Пермь, краевой перинатальный центр	2015	128 детей с ЭНМТ при рождении	52,3	[17]
	2016	126 детей с ЭНМТ при рождении	53,2	
	2017	54 ребенка с ЭНМТ при рождении	55,6	
	2015	72 ребенка с ОНМТ при рождении	41,6	
	2016	46 детей с ОНМТ при рождении	54,3%	
	2017	38 детей с ОНМТ при рождении	55,3	
Самара	2005	36 недоношенных детей с ГВ при рождении 28–34 нед	5,5	[18]
	2010	70 детей с респираторным дистресс-синдромом в отделении выхаживания недоношенных детей	12,9	[19]
Уфа	2008	79 детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении	13,9	[20]
	2011	101 ребенок с ОНМТ и ЭНМТ при рождении	22,1	[21]
Чебоксары	2002–2008	56 детей с ЭНМТ при рождении	21,4	[22]
	2009–2011	62 ребенка с ЭНМТ при рождении	0	
Челябинск, ОДКБ	2009–2011	92 недоношенных ребенка с ЭНМТ и ОНМТ при рождении в ОРИТН	60,3	[23]
		205 недоношенных детей с низкой массой тела при рождении в ОРИТН	23,4	
Челябинск, ДГКБ №8	2016	27 недоношенных пациентов с ЭНМТ при рождении, поступивших в городское отделение мониторинга состояния здоровья и развития детей групп перинатального риска	70,4	[24]
		68 недоношенных пациентов с ОНМТ при рождении, поступивших в городское отделение мониторинга состояния здоровья и развития детей групп перинатального риска	55,9	

Примечание. ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных; ЭНМТ — экстремально низкая масса тела; ОНМТ — очень низкая масса тела; ГВ — гестационный возраст.

при рождении (экстремально и очень низкая масса тела, низкая масса тела). По данным самой большой выборки пациентов из представленных, полученным на основании многолетних наблюдений в Центре коррекции развития недоношенных детей Московского НИИ педиатрии и детской хирургии (ныне — НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва), также отмечается снижение частоты развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей в целом практически в 2 раза в период с 1997–2007 по 2008–2015 г. [4].

Заключение

Анализ частоты развития бронхолегочной дисплазии по данным различных центров в городах Российской Федерации выявил отсутствие единообразия сбора статистических сведений о пациентах с бронхолегочной дисплазией, в связи с чем обобщение этой информации может иметь только описательный характер. Кроме того, данные о росте или снижении частоты развития бронхолегочной дисплазии в различных центрах также не могут быть сравнимы

и проанализированы в связи со значительной разницей в абсолютных значениях процентов. Например, по данным НЦАГП им. В.И. Кулакова, частота развития бронхолегочной дисплазии выросла, но до примерно 6 из 100 детей, а, по данным Пермского края, бронхолегочную дисплазию диагностировали у каждого второго недоношенного ребенка [5, 17].

В настоящее время нет общероссийских данных о числе детей с тяжелой формой бронхолегочной дисплазии, которые получают на дому длительную кислородотерапию, или числе детей с бронхолегочной дисплазией, у которых формируется бронхиальная астма. Складывается впечатление, что эта частота снижается, но объективной статистики нет. Приходится ограничиваться данными отдельных центров. Вместе с тем данные о числе больных с бронхолегочной дисплазией, особенно с тяжелой формой заболевания, необходимы для планирования оказания помощи таким пациентам как на стационарном, так и на амбулаторном этапах, включая потребность в паллиативной медицинской помощи [25]. Проведение будущих эпидемиологических исследований

целесообразно только при формировании единых принципов классификации и регистрации пациентов с бронхолегочной дисплазией. В связи с этим нам представляется крайне важным на уровне страны при создании консенсуса по бронхолегочной дисплазии определиться по следующим вопросам:

- критерии постановки диагноза «бронхолегочная дисплазия» (известно, что как в мире, так и в нашей стране эти критерии меняются; однако ряд клиник самостоятельно переходит на международные критерии, ряд клиник сохраняет методологию постановки диагноза, изложенную в прежних рекомендациях, это — одна из причин огромных размахов частоты бронхолегочной дисплазии от региона к региону и даже в разных клиниках одного региона);
- критерии снятия диагноза (использовать ли только клинические проявления или учитывать рентгенологический контроль); эти данные важны для статистики ежегодной заболеваемости, оценки эффективности терапии и в целом медикаментозной

нагрузки на ребенка, ограничений его жизнедеятельности; немаловажен вопрос о том, кто имеет право на снятие диагноза (педиатр или только пульмонолог);

— как долго правомочен диагноз бронхолегочной дисплазии — в течение 1-го года, учитывая скорректированный возраст, в течение 2 или 3 лет? По современным представлениям недопустимо, чтобы такой диагноз сохранялся после 2-летнего возраста, хотя в некоторых историях болезни детей до сих пор это встречается.

Причинами сохранения данного диагноза до 2-летнего возраста может быть желание врача продолжить иммунопрофилактику респираторно-синцитиальной вирусной инфекции с помощью паливизумаба (в показаниях к применению этого препарата на втором году жизни является сохранение симптоматики БЛД), или рецидивы эпизодов бронхиальной обструкции на втором-третьем году жизни, причина которых определяется врачами перенесенной или сохраняющейся (особенно у детей с экстремально низкой массой тела) бронхо-легочной дисплазией.[1, 2, 39, 40].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Овсянников Д.Ю. Эпидемиология бронхолегочной дисплазии: данные отечественных и зарубежных исследований. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2012; 91(2): 102–107. [Ovsyannikov D.Yu. Bronchopulmonary dysplasia epidemiology: data from domestic and foreign studies. *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2012; 91(2): 102–107. (in Russ.)]
2. Голобородько М.М., Богданова А.В., Арестова Н.Е., Бойцова Е.В., Онушин Н.А., Старевская С.В. и др. Эпидемиологические аспекты болезней мелких бронхов у детей. Медлайн-экспресс. 2008; 5(199): 46–50. [Goloborodko M.M., Bogdanova A.V., Arestova N.E., Boitsova E.V., Onuchin N.A., Starevskaya S.V. et al. Epidemiological aspects of small bronchial diseases in children. *Medlain-ekspress* 2008; 5(199): 46–50. (in Russ.)]
3. Саева О.В., Павлинова Е.Б. Динамика эпидемиологических показателей бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей в крупном промышленном центре. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2015; 94(4): 184–188. [Sayeva O.V., Pavlinova E.B. Epidemiological indicators dynamics of bronchopulmonary dysplasia in premature infants in a large industrial center in Russia. *Pediatrriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2015; 94(4):184–188. (in Russ.)]
4. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Динамика заболеваемости и исходов развития к 3 годам жизни у недоношенных детей, наблюдавшихся в специализированном центре. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015; 60(3): 108–112. [Sakharova E.S., Keshishian E.S., Alyamovskaya G.A. Trends in morbidity rates and developmental outcomes by 3 years of life in premature children followed up in a specialized center. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrrii* 2015; 60(3):108–112. (in Russ.)]
5. Ионов О.В., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Косинова Т.А., Рындин А.Ю., Зубков В.В. и др. Результаты внедрения протокола стабилизации глубоконедоношенных новорожденных в родильном зале, включающего использование по показаниям продленного воздуха в комбинации с методом СРАР. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019; 7(2): 33–41. [Ionov O.V., Kirtbaya A.R., Balashova E.N., Kosinova T.A., Ryndin A.Yu., Zubkov V.V. et al. Efficiency of implementation of internal guideline of stabilization preterm newborns in delivery room, which includes sustained inflation of lung by indications followed by CPAP. *Neonatology: novosti, mneniya, obuchenie* 2019; 7(2): 33–41. (in Russ.)] DOI: 10.24411/2308–2402–2019–12002
6. Петрова А.С., Тамазян Г.В., Нароган М.В., Захарова Н.И., Серова О.Ф., Малыгина Л.В. и др. Современные принципы реанимации и интенсивной терапии новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Вопросы практической педиатрии. 2012; 7(1): 17–22. [Petrova A.S., Tamazyan G.V., Narogan M.V., Zakharova N.I., Serova O.F., Malyutina L.V. et al. Modern principles of resuscitation and intensive care of newborns with extremely low and very low body weight. *Voprosy prakticheskoi pediatrii* 2012; 7(1): 17–22. (in Russ.)]
7. Шабалов Н.П. Неонатология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 1: 367–450. [Shabalov N.P. Neonatology. Moscow: GJeOTAR-Media, 2016; 1: 367–450. (in Russ.)]
8. Федорова Л.А., Моисеева К.Е. Катамнез недоношенных детей. Детская медицина Северо-Запада. 2020; 8 (1): 354–355. [Fedorova L.A., Moiseeva K.E. The follow-up of premature infants. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2020; 8(1): 354–355. (in Russ.)]
9. Дюмин И.И., Балакирева Е.А. Нозологическая структура патологии у глубоконедоношенных детей по данным Белгородской области. Российский педиатрический журнал. 2020; 23 (1): 69. [Dyumin I.I., Balakireva E.A. Nosological structure of pathology in preterm infants according to the data of the Belgorod region. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal* 2020; 23(1): 69. (in Russ.)]
10. Руденко Н.В., Бениова С.Н. Состояние здоровья недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Тихоокеанский медицинский журнал. 2012; 3:34–36. [Rudenko N.V., Beniova S.N. Health status of premature infants with low and extremely low birth weight. *Tihookeanskii meditsinskii zhurnal* 2012; 3: 34–36. (in Russ.)]
11. Брыксина Е.Ю., Почивалов А.В., Брыксин В.С., Крюков Ю.В., Боронина И.В. Частота развития, особенности течения и исходы бронхолегочной дисплазии у детей с микроаспирацией желудочного содержимого. Педиатрия. 2014; 93(6): 197–198. [Bryksina E.Yu., Pochivalov A.V., Bryksin V.S., Kryukov Yu.V., Voronina I.V. Frequency of development, features of the course and outcomes of bronchopulmonary dysplasia in children with microaspiration of gastric contents. *Pediatrriya* 2014; 93(6): 197–198. (in Russ.)]

12. Шакирова К.П., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Устьянцева Л.С., Рюмин В.Е. Выхаживание недоношенных детей с использованием современных технологий ухода. Лечение и профилактика 2020; 10(1): 36–40. [Shakirova K.P., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Ustyantseva L.S., Ryumin V.E. Nursing of premature infants with the use of modern care technologies. Lechenie i profilaktika 2020; 10(1): 36–40. (in Russ.)]
13. Межинский С.С., Шилова Н.А., Чаша Т.В., Родина М.А., Турова А.В. Клиническая характеристика детей с бронхолегочной дисплазией. Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине. Москва, 2011; 113. [Menzhinsky S.S., Shilova N.A., Chasha T.V., Rodina M.A., Turova A.V. Clinical characteristics of children with bronchopulmonary dysplasia. Proceedings of the I International Congress on Perinatal Medicine. Moscow, 2011; 113. (in Russ.)]
14. Межинский С.С., Шилова Н.А., Чаша Т.В., Фетисова И.Н., Харламова Н.В., Ратникова С.Ю. и др. Полиморфизм генов системы детоксикации у глубоко недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией. Клиническая лабораторная диагностика 2018; 63(10): 658–660. [Menzhinsky S.S., Shilova N.A., Chasha T.V., Fetisova I.N., Kharlamova N.V., Ratnikova S.Yu. et al. Polymorphism of detoxification system genes in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika 2018; 63(10): 658–660. (in Russ.)]
15. Ключан А.А., Бачиева А.Р. БЛД у новорожденных детей: эпидемиология и эффективность оказания медицинской помощи в г. Краснодаре. SCIENCE4HEALTH 2012. Клинические и теоретические аспекты современной медицины. Материалы IV Международной научной конференции. М.: РУДН, 2012; 83–84. [Klochan A.A., Bachieva A.R. BPD in newborns: epidemiology and effectiveness of medical care in Krasnodar. SCIENCE4HEALTH 2012. Clinical and theoretical aspects of modern medicine. Proceedings of the IV International Scientific Conference. Moscow: RUDN, 2012; 83–84. (in Russ.)]
16. Кислюк Г.И., Стрелков Д.М., Никитина Л.В. Эпидемиологические аспекты бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей. Возраст-ассоциированные и гендерные особенности здоровья и болезни. Сборник материалов Международной научно-практической конференции. Курск, 2016; 381–386. [Kislyuk G.I., Strelkov D.M., Nikitina L.V. Epidemiological aspects of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Age-associated and gender-specific features of health and disease. Collection of materials of the International Scientific and Practical Conference. Kursk, 2016; 381–386. (in Russ.)]
17. Семериков В.В., Зубова Е.С., Лошкарева В.Н., Софронова Л.В., Пермякова М.А. Распространенность бронхолегочной патологии среди недоношенных детей и оценка профилактической эффективности и реактогенности применения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией. Педиатрическая фармакология 2019; 16(6): 372–378. [Semerikov V.V., Zubova E.S., Loshkareva V.N., Sofronova L.V., Permyakova M.A. Bronchopulmonary Pathology Prevalence Among Premature infants and Estimation of Prophylactic Efficacy and Reactogenicity of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Premature infants with Bronchopulmonary Dysplasia. Pediatricheskaya farmakologiya 2019; 16(6): 372–378. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v16i6.2075
18. Кольцова Н.С., Захарова Л.И., Чикина Л.В. Формирование здоровья недоношенных детей с сочетанной перинатальной патологией. Вопросы современной педиатрии 2005; 4(1): 243. [Koltsova N.S., Zakharova L.I., Chikina L.V. Formation of the health of premature infants with combined perinatal pathology. Voprosy sovremennoy pediatrii 2005; 4(1): 243. (in Russ.)]
19. Жирнов В.А., Ружейникова И.В., Шугуров Д.А. Синдром дыхательных расстройств как фактор высокого риска развития бронхолегочной патологии у детей. Сб. материалов XV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». М., 2011; 288. [Zhironov V.A., Ruzheynikova I.V., Shugurov D.A. The syndrome of respiratory disorders as a high risk factor for the development of bronchopulmonary pathology in children. Collection of materials of the XV Congress of Pediatricians of Russia with international participation “Actual problems of pediatrics”. Moscow, 2011; 288. (in Russ.)]
20. Ахмадеева Э.Н., Кривкина Н.Н., Брюханова О.А. Соматическое здоровье детей на первом году жизни с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, перенесших респираторный дистресс-синдром. Вестник РГМУ. 2008; 63(4): 11–12. [Akhmadeeva E.N., Rybkina N.N., Bryukhanova O.A. Somatic health of children in the first year of life with low and extremely low birth weight who have suffered respiratory distress syndrome. Vestnik RGMU 2008; 63(4): 11–12. (in Russ.)]
21. Панов П.В., Ахмадеева Э.Н., Байков Д.Э., Панова Л.Д. Перинатальные факторы риска бронхолегочной дисплазии у детей. Сборник трудов XXI Национального Конгресса по болезням органов дыхания. Уфа, 2011; 120–121. [Panov P.V., Akhmadeeva E.N., Baykov D.E., Panova L.D. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in children. Proceedings of the XXI National Congress on Respiratory Diseases. Ufa, 2011; 120–121. (in Russ.)]
22. Виноградова И.В. Заболеваемость и летальность детей с экстремально низкой массой тела. Вестник Чувашского университета. 2012; 3: 335–341. [Vinogradova I.V. Morbidity and mortality in children with extremely low body weight. Vestnik Chuvashskogo universiteta 2012; 3: 335–341. (in Russ.)]
23. Серебрякова Е.Н., Волосников Д.К., Бузueva Г.И. Распространенность бронхолегочной дисплазии у новорожденных с синдромом полиорганной недостаточности. Материалы IX Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество». Москва, 2014; 22–23. [Serebryakova E.N., Volosnikov D.K., Buzueva G.I. The prevalence of bronchopulmonary dysplasia in newborns with multiple organ failure syndrome. Materials of the IX Annual Congress of Perinatal Medicine Specialists “Modern Perinatology: organization, technology, quality”. Moscow, 2014; 22–23. (in Russ.)]
24. Узунова А.Н., Онищенко Н.А. Анализ причин перинатального риска и структура патологии у недоношенных детей Челябинска, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64 (3): 92–98. [Uzunova A.N., Onishchenko N.A. Analysis of the perinatal risk causes and the structure of pathology in premature children in Chelyabinsk, born with extremely low and very low body weight. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2019; 64(4): 92–98. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-92-98
25. Володин Н.Н., Кешишян Е.С., Пакратова Л.Л., Мостовой А.В., Овсянников Д.Ю., Карпова А.Л. и др. Стратегия отечественной неонатологии: вызовы настоящего и взгляд в будущее. Педиатрия. 2022; 101 (1): 8–21. [Volidin N.N., Keshishyan E.S., Pakratova L.L., Mostovoy A.V., Ovsyannikov D.Yu., Karpova A.L. et al. Strategy of domestic neonatology: challenges of the present and a look into the future. Pediatriya 2022; 101(1): 8–21. (in Russ.)]

Поступила: 21.03.22

Received on: 2022.03.21

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.

Эпидемиологическая характеристика врожденных пороков развития: данные регистра Московской области

Е.Е. Заяева^{1,2}, Е.Н. Андреева^{1,2}, Н.С. Демикова^{1,3}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия;

³ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»

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

Epidemiological characteristics of congenital malformations: data from the Moscow Region register

E.E. Zayeva^{1,2}, E.N. Andreeva^{1,2}, N.S. Demikova^{1,3}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia;

³Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Цель настоящей работы — анализ эпидемиологической картины врожденных пороков развития в разных популяциях в сравнении с данными регионального регистра врожденных пороков развития Московской области. Даны краткая характеристика и результаты работы международных организаций, осуществляющих сбор и анализ данных о частоте и структуре врожденных пороков развития — EUROCAT (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies) и ICBDSR (The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research). Для стран, в которых отсутствуют мониторинговые системы учета врожденных пороков развития, разработана Всемирная база данных врожденных заболеваний Modell (MGDb), которая дает возможность расчета предполагаемых популяционных частот врожденных пороков развития в этих регионах. По данным международных регистров, наиболее часто встречаются врожденные пороки развития сердечно-сосудистой, мочеполовой, центральной нервной систем и конечностей. В настоящее время эпидемиологическая картина распространенности и структуры врожденных пороков развития во всем мире выглядит стабильно.

В статье проанализированы данные популяционного регистра врожденных пороков развития Московской области с 2011 по 2019 г., охват которого составил 83% рождений в регионе. Общая частота врожденных пороков развития составила 25,42 на 1000 рождений. Определено, что структура врожденных пороков развития в Московской области сопоставима с таковой, приведенной в международных исследованиях, однако следует обратить внимание на более низкую распространенность большинства групп пороков развития, что, скорее всего, связано с недостаточно полной регистрацией пороков. Регистр Московской области представляет актуальные и качественные данные по частоте и структуре врожденных пороков развития в регионе, что позволяет в случае необходимости экстраполировать полученные оценки и на другие субъекты Российской Федерации.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки развития, популяционная частота, регистр.

Для цитирования: Заяева Е.Е., Андреева Е.Н., Демикова Н.С. Эпидемиологическая характеристика врожденных пороков развития: данные регистра Московской области. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 39–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-39-46

The aim of this work is to analyze the epidemiology of congenital malformations in different populations in comparison with the data of the regional register of congenital malformations of the Moscow Region. The article provides a brief description and results of the work of international organizations that collect and analyze data on the prevalence and structure of congenital anomalies — EUROCAT (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies) and ICBDSR (The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research). For countries where there are no monitoring systems for congenital malformations recording, the Modell World Database of Congenital Diseases (MGDb) has been developed, which makes it possible to calculate the estimated population prevalence of congenital malformations in these regions. According to international registers, the most common groups of congenital malformations are malformations of the cardiovascular, genitourinary, central nervous systems and malformations of the extremities. To date, the epidemiological picture of the prevalence and structure of congenital malformations around the world looks stable.

The article analyzes data from the population-based register of congenital malformations in the Moscow Region from 2011 to 2019, with a coverage of 83% of births in the region. The overall prevalence of congenital malformations was 25.42 per 1000 births. It is determined that the structure of congenital malformations in the Moscow Region is comparable to the data of international studies, but one should pay attention to the lower frequency of most groups of malformations, which is most likely due to insufficient registration of malformations. The Moscow Region register of congenital malformations provides relevant and qualitative data on the frequency and structure of the congenital malformations in the region, which allows, if necessary, to extrapolate obtained prevalence rates to other constituent entities of the Russian Federation as well.

Key words: Children, congenital malformations, prevalence, register.

For citation: Zayeva E.E., Andreeva E.N., Demikova N.S. Epidemiological characteristics of congenital malformations: data from the Moscow Region register. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(3): 39–46 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-39-46

Врожденные пороки развития представляют собой широкий спектр аномалий строения и нарушения функции отдельных органов и систем организма, которые имеются при рождении и возникают в результате патологических процессов в пренатальном периоде. Актуальность исследований эпидемиологии врожденных пороков развития определяется высокими детской и младенческой смертностью, детской заболеваемостью и инвалидностью, сопровождающими пороки развития. Согласно данным Росстата от 2017 г. врожденные пороки развития в структуре младенческой смертности в России занимают 2-е место [1]. В среднем их распространенность среди новорожденных составляет 2–4%.

Следует отметить, что врожденные пороки развития не только представляли интерес для медицинского сообщества, но и привлекали внимание государственных деятелей. В 1938 г. американский президент Франклин Рузвельт основал некоммерческую организацию March of Dimes (Марш десятицентовиков) для борьбы с полиомиелитом. После успешного внедрения вакцинации против полиомиелита данная организация расширила область своих интересов, обратив внимание на пороки развития, которые служили частой причиной ранней детской смертности, а также на их профилактику. В 2006 г. фонд March of Dimes выпустил отчет о врожденных пороках развития, в котором отражены вопросы их этиологии, эпидемиологии и профилактики. Данные для отчета были взяты из существующих в то время баз данных врожденных пороков развития (Европа, Америка, Африка и т.д.). Авторы отмечают, что с помощью мер профилактики возможно избежать почти 70% врожденных пороков развития, а адекватное лечение детей существенно улучшит качество их жизни [2].

Первые эпидемиологические регистры по надзору за распространенностью врожденных пороков развития среди новорожденных стали возникать

в конце 60-х годов XX века. Одним из наиболее сильных стимулов для создания таких регистров стала талидомидная катастрофа. Именно тогда зародилась идея о создании мониторинговых систем для раннего выявления новых тератогенных факторов. К началу 1990-х годов были сформулированы базовые принципы организации и функционирования этих регистров [3].

Цель настоящей работы — анализ эпидемиологической картины врожденных пороков развития в разных популяциях в сравнении с данными регионального регистра врожденных пороков развития Московской области (МО).

Международные системы мониторинга врожденных пороков развития. Определение частоты и спектра врожденных пороков развития стало возможно благодаря функционированию мониторинговых систем. Регистры осуществляют сбор, анализ и интерпретацию данных о выявляемых в популяции врожденных пороков развития. Выделяют следующие основные задачи мониторинговых систем:

- систематический сбор и анализ данных о случаях врожденных пороков развития;
- выявление отклонений от базовых частот врожденных пороков развития;
- действия в ответ на выявленные отклонения.

Благодаря выполнению этих задач мониторинг врожденных пороков развития позволяет изучать их эпидемиологию и этиологию и с учетом этих данных разрабатывать меры профилактики. В настоящее время существуют две крупные международные организации, осуществляющие сбор, анализ и интерпретацию данных о частоте и структуре врожденных пороков развития в большинстве стран мира — EUROCAT (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies) и ICBDSR (The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research). За время существования этих организаций накоплен большой массив данных, который позволил определить частоту врожденных пороков развития в популяциях, этиологию и эпидемиологические характеристики пороков развития.

EUROCAT — это объединение популяционных регистров, которое предоставляет актуальную информацию по эпидемиологии врожденных аномалий в Европе, содействует раннему выявлению новых тератогенных факторов, а также оценивает эффективность мер первичной профилактики и пренатальной диагностики [4]. По последним данным EUROCAT (отчет 2020 г.), из 5,1 млн родов ежегодно в Европейском союзе примерно у 127 тыс. (2,5%) детей диагностируют врожденные аномалии [5]. В состав данной организации входит 39 региональных регистров из 23 стран Европы. Эти регистры охватывают примерно 1/3 всех рождений в Европе. Сбор данных о выявленных врожденных пороках

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Заяева Елизавета Евгеньевна — асп. кафедры медицинской генетики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; врач-генетик медико-генетического отделения Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии, ORCID: 0000-0001-8117-3816
e-mail: zayaevae@gmail.com

Андреева Елена Николаевна — к.м.н., доц. курса пренатальной диагностики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; зав. медико-генетическим отделением Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии, ORCID: 0000-0002-5649-0534
101000 Москва, ул. Покровка, д. 22а

Демикова Наталия Сергеевна — д.м.н., доц., зав. кафедрой медицинской генетики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, гл. науч. сотр. Центра информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-0623-0301
125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

развития в Европе осуществляется региональными регистрами по единой регистрационной форме, затем они передаются в центральный регистр EUROCAT. Учитываются пороки у живорожденных, мертворожденных, индуцированные аборт с врожденными пороками развития. Контроль получаемых данных осуществляется генетиками, благодаря чему получаемая информация является унифицированной и высококачественной. Информация о частоте врожденных пороков развития, появлении новых кластеров, а также о влиянии мер профилактики на частоту врожденных пороков развития в Европе ежегодно публикуется на сайте EUROCAT в виде сводных таблиц и отчетов [6].

С 2015 г. EUROCAT представляет собой часть Европейской платформы регистрации редких заболеваний (EU RD Platform) [7]. Главная цель EU RD Platform состоит в сборе информации о пациентах с редкими заболеваниями из регистров Европы в одном месте для оперативного взаимодействия и анализа полученных данных. Такая база позволяет проводить эпидемиологические, клинические, трансляционные и фармакологические исследования надлежащего качества, улучшая необходимую медицинскую помощь людям с редкими заболеваниями. Кроме преимуществ в отношении проведения научных исследований, перенос центрального регистра EUROCAT в EU RD Platform позволил усилить безопасность хранящихся данных.

Как упоминалось ранее, существует и другая международная мониторинговая система — International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR или Clearinghouse). ICBDSR — некоммерческая организация, аффилированная Всемирной организацией здравоохранения. Данная организация существует с 1974 г. Ее главные задачи — разработка и курация исследовательских программ по предупреждению возникновения врожденных пороков развития и снижению влияния последствий пороков на качество жизни людей. В настоящее время в состав организации входят 36 стран (все континенты, кроме Африки, однако некоторые регистры с этого континента сейчас также присоединяются к ICBDSR), в которых имеется 42 мониторинговых регистра, охватывающих около 4 млн новорожденных в год по всему миру [8].

В состав ICBDSR входят регистры, функционирующие как на популяционной, так и на больничной основах, унифицированной формы передачи информации о выявленном случае врожденного порока развития нет. Согласно условиям данной организации должны фиксироваться все случаи обнаруженных врожденных пороков развития у живорожденных, мертворожденных и случаи прерываний беременностей с выявленным врожденным пороком развития плода. Тем не менее существует перечень из 39 пороков, обязательных для регистрации.

В 2014 г. при поддержке Всемирной организации здравоохранения и CDC (Centers for Disease Control and Prevention) создан эпидемиологический онлайн-регистр врожденных пороков развития для стран Азии — South-East Asia Region's Newborn and Birth Defects Database (SEAR-NBBD). Ранее в указанном регионе не проводились эпидемиологические исследования врожденных пороков развития. Регистр включает информацию по врожденным аномалиям из более чем 150 больниц (больничная основа регистра) и позволяет собирать данные из 7 азиатских стран (Индия, Бангладеш, Таиланд, Непал, Мьянма, Мальдивы, Бутан). Данные из этого регистра не поступают в EUROCAT и ICBDSR [9].

Эпидемиологическая характеристика врожденных пороков развития на основании мировых данных. Общая частота врожденных пороков развития в мире представляется стабильной [10]. К наиболее распространенным группам врожденных аномалий во всех популяциях относятся пороки сердечно-сосудистой, мочеполовой, центральной нервной систем и пороки развития конечностей. В разных регионах определяются те или иные тренды в распространенности отдельных групп пороков, которые могут быть связаны с территориальными, этническими особенностями либо с появлением новых тератогенов. Обнаружение таких трендов всегда требует углубленного исследования с целью выявления их возможных причин.

В обзорной статье по данным EUROCAT за период с 2003 по 2007 г. общая частота врожденных пороков развития составила 23,9 на 1000 рождений. Из всех детей с врожденными пороками развития около 80% были живорожденные, 2,5% из них умерли в первую неделю жизни. Мертворождения и замершие с 20-й недели беременности составили 2%, а случаи прерываний беременностей после пренатального выявления врожденного порока развития у плода — 17,6% [11]. Наиболее распространенной группой хромосомных врожденных пороков развития стали врожденные пороки сердца с частотой 6,5 на 1000 рождений, затем пороки развития конечностей (3,8 на 1000), пороки мочеполовой системы (3,1 на 1000) и центральной нервной системы (2,3 на 1000). Частота хромосомных аномалий составила 3,6 на 1000 рождений.

В последнем отчете EUROCAT от 2020 г. собрана информация по эпидемиологии врожденных пороков развития за 10-летний период, с 2008 по 2017 г. [5]. Анализу были подвергнуты 81 группа врожденных пороков развития, 3 группы трисомий, а также представлены данные о трендах и кластерах, обнаруживаемых в Европе. К порокам с нарастающими трендами отнесены такие пороки, как коарктация аорты, гипоплазия правых отделов сердца, situs inversus, мультикистозная дисплазия почек, врожденный гидронефроз и косолапость. Тренды к снижению

частот отмечены для открытого артериального протока, стеноза клапана легочной артерии, гидроцефалии, экстрофии мочевого пузыря и др. Кроме того, представлены данные анализа кластеров (локальных изменений частот отдельных пороков развития). Причина выявленных изменений была установлена только для тяжелой микроцефалии во Французской Вест-Индии, которая возникает в результате заражения вирусом Зика. Другие кластеры чаще всего были связаны с изменением методологии ведения мониторинга или с проблемами с качеством ввода и кодировки данных.

Значительное внимание отводится исследованиям, охватывающим большие выборки данных по конкретным типам пороков. Примерами таких исследований за последнее десятилетие служат описания эпидемиологии для следующих пороков: врожденные пороки головного мозга (Q04), расщелина губы и/или неба, омфалоцеле, диафрагмальная грыжа, атрезия пищевода, атрезии тонкой кишки, гипоспадия, множественные врожденные пороки развития, а также таких заболеваний, как синдромы Бэквита–Видемана, Холт–Орама, Меккеля–Грубера [12–22]. Только благодаря регистрам врожденных пороков развития появилась возможность изучения эпидемиологических характеристик очень редких пороков, таких как циклопия, амелия, акардия, экстрофия мочевого пузыря, фокомелия и сиреномелия [23]. Такие глобальные исследования предоставляют данные высокого качества и значительно повышают наше понимание в области этиологии этих пороков.

На основании данных, предоставляемых регистрами EUROCAT и ICBDSR, а также с учетом отдельных источников литературы была разработана Всемирная база данных врожденных заболеваний Modell (The Modell Global Database of Congenital Disorders, MGDb) [24]. Авторы MGDb предлагают подход для использования данных длительно работающих регистров в качестве референсных значений в странах, в которых нет собственных наблюдений по врожденным порокам развития. Целью создания такой базы данных послужила необходимость в знании эпидемиологических характеристик в каждой стране мира для оценки общего груза болезней, определения влияния профилактических мероприятий и организации медицинской помощи детям с врожденными пороками развития. Сравнительная характеристика эпидемиологических данных MGDb и регистра врожденных пороков развития Московской области представлена ниже (см. таблицу).

Эпидемиологическая характеристика врожденных пороков развития в Московской области. Московская область (МО) — один из крупнейших регионов Российской Федерации, что позволяет проводить углубленные исследования в отношении распространенности врожденных пороков развития в россий-

ской популяции. Регулярный мониторинг врожденных пороков развития в регионе проводится с 2000 г. Регистр врожденных пороков развития Московской области с 2001 по 2010 г. — единственный представитель Российской Федерации в системе ICBDSR, соблюдающий все требования данной организации по регистрации, кодированию и передаче получаемых данных. С 2011 г. в базе стали фиксироваться случаи прерывания беременности после установленного диагноза врожденного порока развития у плода, что значительно повысило точность эпидемиологического анализа в регионе. Регистр организован на популяционной основе, что подразумевает получение наиболее полных данных по всем новым случаям врожденных пороков развития в области. Сведения о каждом случае врожденной аномалии передаются в виде унифицированных извещений из всех медицинских учреждений Московской области в медико-генетическое отделение ГБУЗ МО Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии. Окончательный диагноз устанавливается врачом-генетиком, все пороки кодируются с использованием МКБ-10.

В Российской Федерации существует перечень из 21 группы врожденных пороков развития, обязательных для регистрации, в то время как в Московской области в базе регистра фиксируется каждый случай выявленного врожденного порока развития сверх данного перечня [25]. Такая стратегия позволяет рассчитать базовые частоты для всех групп пороков развития как по отдельности, так и в целом, а также планировать объем необходимой медицинской и социальной помощи непосредственно для данного региона.

В статье представлен анализ данных эпидемиологического регистра Московской области с 2011 по 2019 г. За анализируемый период в базе мониторинга врожденных пороков развития зарегистрировано 612 336 рождений, что составило 83% от общего числа рождений в области. Число случаев с врожденными пороками развития составило 15 564, включая живорожденных, мертворожденных и случаи прерывания беременности после обнаружения врожденного порока развития у плода. Таким образом, общая частота врожденных пороков развития в области составила 25,42 на 1000 рождений. В представленной когорте превалирует количество живорожденных с врожденными пороками развития, их доля составляет 72,1%, в то время как доли элиминированных плодов и мертворожденных составляют 26,8 и 1,1% соответственно.

В структуре пороков наиболее распространены группы нехромосомных пороков развития в Московской области: врожденные пороки сердца (5,9 на 1000), пороки мочеполовой системы (3,7 на 1000), верхних и нижних конечностей (3,2 на 1000) и центральной нервной системы

(2,03 на 1000; рис. 1). Кроме того, существует большая гетерогенная группа множественных врожденных пороков развития (1,84 на 1000). В последней группе существует вероятность наличия хромосомного либо генного заболевания у больного, которое не было установлено с помощью специального генетического обследования. В связи с этим возможна некорректная кодировка таких случаев в регистре.

На втором месте по частоте среди всех врожденных пороков развития располагается группа хромосомных аномалий (4,37 на 1000), в которой зарегистрированы случаи трисомии хромосомы 21, а также все другие частые и редкие хромосомные аномалии (рис. 2). Более подробная информация о частоте и структуре редких хромосомных аномалий в Московской области представлена в отдельной статье [26].

Таблица. Популяционные частоты врожденных пороков развития по группам в Московской области и по данным Modell Global Database of Congenital Disorders (MGDb)
Table. Population prevalence rates of congenital malformations by group in the Moscow region and according to the Modell Global Database of Congenital Disorders (MGDb)

Группы ВПР	Общая популяционная частота (живорожденные, мертворожденные и прерывания беременности с ВПР плода; на 1000 рождений; 95% ДИ)	
	Московская область (2011–2019)	MGDb [11]
Дефекты нервной трубки (ДНТ)	1,2	0–95 (0,93–0,97)
ВПР ЦНС (за исключением ДНТ)	0,83	1–25 (1,23–1,27)
ВПР глаз	0,05	0–43 (0,42–0,44)
ВПР уха, лица и шеи	0,17	0–37 (0,36–0,38)
ВПР сердечно-сосудистой системы	5,9	7–03 (6,98–7,08)
ВПР дыхательной системы	0,11	0–4 (0,39–0,41)
Расщелина губы и/или неба	1,05	1–38 (1,36–1,4)
ВПР желудочно-кишечного тракта	0,71	1–63 (1,6–1,66)
Дефекты передней брюшной стенки	0,39	0–51 (0,5–0,52)
ВПР мочевыделительной системы	2,22	3–2 (3,16–3,24)
ВПР половой системы	1,48	2–07 (2,04–2,1)
ВПР конечностей	3,2	4–13 (4,09–4,17)
Общая частота ВПР	17,3	23–57 (23,47–23,67)

Примечание. ВПР — врожденные пороки развития; ДИ — доверительный интервал.



Рис. 1. Структура и частота врожденных пороков развития (ВПР) в Московской области, 2011–2019 гг.
Fig. 1. Structure and prevalence of congenital malformations in the Moscow region, 2011–2019.

Регулярный мониторинг врожденных пороков развития предоставляет возможность оценки и анализа временных трендов. За исследуемый период в Московской области регистрируется нарастающий тренд в общей частоте врожденных пороков развития. Скорее всего, наблюдаемый тренд не связан с увеличением абсолютного количества врожденных пороков развития в регионе, а является результатом совершенствования и повышения качества их диагностики в Московской области в пренатальном периоде и среди живорожденных (рис. 3).

Кроме того, был проведен сравнительный анализ данных регистра врожденных пороков развития Московской области и MGDb. Анализировались только 12 групп врожденных пороков развития, для которых посчитаны базовые частоты

в базе MGDb, также не учитывались генетически детерминированные формы врожденных аномалий. Как видно из таблицы, в Московской области популяционная частота для большинства анализируемых групп ниже, однако наиболее часто встречаемые группы пороков представлены одинаковыми категориями: пороки сердечно-сосудистой, мочеполовой, центральной нервной систем и конечностей. Таким образом, данные Московской области по структуре врожденных пороков развития сопоставимы с данными международных исследований, однако следует обратить внимание на более низкий уровень частот большинства групп пороков развития, что, скорее всего, связано с недостаточно полной регистрацией пороков.



Рис. 2. Структура и частота хромосомных аномалий (ХА) в Московской области, 2011–2019 гг.
Fig. 2. Structure and prevalence of chromosome anomalies in the Moscow region, 2011–2019

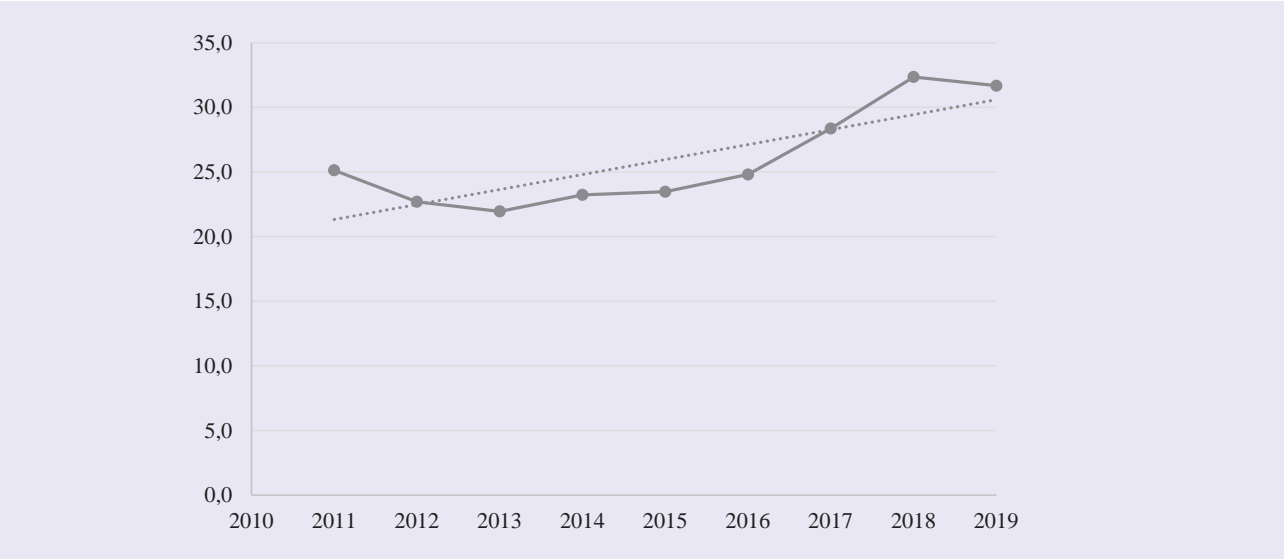


Рис. 3. Частота врожденных пороков развития в Московской области с 2011 по 2019 гг.
Fig. 3. Prevalence of congenital malformations in Moscow region from 2011 to 2019.

Преимущества и ограничения ведения эпидемиологического регистра врожденных пороков развития в Московской области. Эпидемиологический регистр врожденных пороков развития в Московской области за исследуемый период имеет высокий уровень охвата рождений (83%) в год и обладает всеми преимуществами регистров, основанных на популяционной основе:

- учет случаев врожденных пороков развития как среди живорожденных, так и среди мертворожденных и плодов;
- определение достоверных популяционных частот благодаря полному охвату территории;
- высокое качество данных за счет унифицированной регистрации пороков врачом-генетиком.

Дополнительное преимущество регистра в Московской области состоит в регистрации абсолютно всех выявленных пороков в регионе, помимо обязательных для регистрации. Такая стратегия позволяет оценить эпидемиологическую картину по распространенности врожденных пороков развития в данной популяции в целом и разработать необходимые меры поддержки семей, столкнувшихся с этим диагнозом у ребенка или плода.

Тем не менее стоит отметить недоучет некоторых врожденных пороков развития в связи с такими причинами, как отсутствие передачи извещений

о детях с врожденными пороками развития старше 1 мес, недостаточная диагностика пороков, требующих проведения инструментальных методов исследования (магнитно-резонансной, компьютерной томографии и др.), а также углубленного генетического тестирования. Совершенствование регистрации и методов диагностики пороков позволит оценить их достоверные базовые частоты в регионе, что крайне важно для прогнозирования и осуществления необходимого объема медицинской и социальной помощи для людей с врожденными пороками развития.

Заключение

Благодаря функционированию регистров определяются частоты врожденных пороков развития в разных популяциях, анализируется их динамика. Стоит подчеркнуть, что в настоящее время эпидемиологическая картина распространенности и структуры врожденных пороков развития во всем мире выглядит стабильно. Регистр Московской области представляет актуальные и качественные данные по частоте и структуре врожденных пороков развития в регионе, которые сопоставимы с данными мировых исследований, что позволяет в случае необходимости экстраполировать полученные оценки и на другие субъекты Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Российский статистический ежегодник. 2017: Стат. сб./ Росстат. Р76 М., 2017; 686 с. [Russian Statistical Yearbook 2017: Stat.book/Rosstat R76 M., 2017; 686 p. (in Russ.)]
2. Christianson A., Howson C.P., Modell B. (2006) March of Dimes: Global Report on birth defects. The hidden toll of dying and disabled children. March of Dimes Birth Defects Foundation. White Plain, New York Available from: <https://www.marchofdimes.org/materials/global-report-on-birth-defects-the-hidden-toll-of-dying-and-disabled-children-executive-summary.pdf> / Ссылка активна на 27.04.2022
3. EUROCAT guide 1.1, 1990, Guidelines for the development of national programs for monitoring birth defects. <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/EUROCAT-Guide-1.1-1990.pdf> / Ссылка активна на 27.04.2022
4. Dolk H. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 90(5): F355–F358. DOI: 10.1136/adc.2004.062810
5. Kinsner-Ovaskainen A., Morris J., Garne E., Loane M., Lanzoni M. European Monitoring of Congenital Anomalies: JRC-EUROCAT Report on Statistical Monitoring of Congenital Anomalies (2008–2017). EUR 30158 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2020; 80 p. DOI: 10.2760/575186, JRC120236
6. EUROCAT. Prevalence charts and tables. https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en/ / Ссылка активна на 27.04.2022
7. Kinsner-Ovaskainen A., Lanzoni M., Garne E., Loane M., Morris J., Neville A. et al. A sustainable solution for the activities of the European network for surveillance of congenital anomalies: EUROCAT as part of the EU Platform on Rare Diseases Registration. Eur J Med Genet 2018; 61(9): 513–517. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.03.008
8. Bermejo-Sánchez E., Botto L.D., Feldkamp M.L., Groisman B., Mastroiaco P. Value of sharing and networking among birth defects surveillance programs: an ICBDSP perspective. J Community Genet 2018; 9(4): 411–415. DOI: 10.1007/s12687-018-0387-z
9. Cardoso-Dos-Santos A.C., Magalhães V.S., Medeiros-de-Souza A.C., Bremm J.M., Alves R.F.S., Araujo V.E.M. et al. International collaboration networks for the surveillance of congenital anomalies: a narrative review. Epidemiol Serv Saude 2020; 29(4): e2020093. DOI: 10.5123/s1679-49742020000400003
10. Mai C.T., Isenburg J.L., Canfield M.A., Meyer R.E., Correa A., Alverson C.J. et al. National population-based estimates for major birth defects, 2010–2014. Birth Defects Res 2019; 111(18): 1420–1435. DOI: 10.1002/bdr2.1589
11. Dolk H., Loane M., Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. Adv Exp Med Biol 2010; 686: 349–364. DOI: 10.1007/978-90-481-9485-8_20
12. Morris J.K., Wellesley D.G., Barisic I. Epidemiology of congenital cerebral anomalies in Europe: a multicentre, population-based EUROCAT study. Arch Dis Child 2019; 104(12): 1181–1187. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316733
13. IPDTC Working Group. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPD-TOC). Cleft Palate Craniofac J 2011; 48(1): 66–81. DOI: 10.1597/09-217
14. Nembhard W.N., Bergman J.E.H., Politis M.D., Arteaga-Vázquez J., Bermejo-Sánchez E., Canfield M.A. et al. A multi-country study of prevalence and early childhood mortality among children with omphalocele. Birth Defects Res 2020; 112(20): 1787–1801. DOI: 10.1002/bdr2.1822

15. Politis M.D., Bermejo-Sánchez E., Canfield M.A., Contiero P., Cragan J.D., Dastgiri S. *et al.* Prevalence and mortality in children with congenital diaphragmatic hernia: a multicountry study. *Ann Epidemiol* 2021; 56: 61–69.e3. DOI: 10.1016/j.annepidem.2020.11.007
16. Nassar N., Leoncini E., Amar E., Arteaga-Vázquez J., Bakker M.K., Bower C. *et al.* Prevalence of esophageal atresia among 18 international birth defects surveillance programs. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; 94(11): 893–899. DOI: 10.1002/bdra.23067
17. Best K.E., Tennant P.W., Addor M.C., Bianchi F., Boyd P., Calzolari E. *et al.* Epidemiology of small intestinal atresia in Europe: a register-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97(5): F353–F358. DOI: 10.1136/fetalneonatal-2011-300631
18. Yu X., Nassar N., Mastroiacovo P., Canfield M., Groisman B., Bermejo-Sánchez E. *et al.* Hypospadias Prevalence and Trends in International Birth Defect Surveillance Systems, 1980–2010. *Eur Urol* 2019; 76(4): 482–490. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.06.027
19. Calzolari E., Barisic I., Loane M., Morris J., Wellesley D., Dolk H. *et al.* Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: a EUROCAT population-based registry study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014; 100(4): 270–276. DOI: 10.1002/bdra.23240
20. Barisic I., Boban L., Akhmedzhanova D., Bergman J.E.H., Cavero-Carbonell C., Grinfelde I. *et al.* Beckwith Wiedemann syndrome: A population-based study on prevalence, prenatal diagnosis, associated anomalies and survival in Europe. *Eur J Med Genet* 2018; 61(9): 499–507. DOI: 10.1016/j.ejmg.2018.05.014
21. Barisic I., Boban L., Greenlees R., Garne E., Wellesley D., Calzolari E. *et al.* Holt Oram syndrome: a registry-based study in Europe. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 156. DOI: 10.1186/s13023-014-0156-y
22. Barisic I., Boban L., Loane M., Garne E., Wellesley D., Calzolari E. *et al.* Meckel-Gruber Syndrome: a population-based study on prevalence, prenatal diagnosis, clinical features, and survival in Europe. *Eur J Hum Genet* 2015; 23(6): 746–752. DOI: 10.1038/ejhg.2014.174
23. Castilla E.E., Mastroiacovo P. Very rare defects: what can we learn?. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2011; 157C(4): 252–261. DOI: 10.1002/ajmg.c.30315
24. Moorthie S., Blencowe H., Darlison M.W., Lawn J., Morris J.K., Modell B. *et al.* Estimating the birth prevalence and pregnancy outcomes of congenital malformations worldwide. *J Community Genet* 2018; 9(4): 387–396. DOI: 10.1007/s12687-018-0384-2
25. Демикова Н.С., Кобринский Б.А. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации. М: Пресс-Арт, 2011; 236 с. [Demikova N.S., Kobrinskiy B.A. Epidemiological monitoring of congenital malformations in the Russian Federation. M: Press-Art, 2011; 236 p. (in Russ.)]
26. Заяева Е.Е., Андреева Е.Н., Демикова Н.С. Распространенность редких хромосомных аномалий по данным эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития в Московской области. *Медицинская генетика* 2021; 20(7): 59–66. [Zaiaeva E.E., Andreeva E.N., Demikova N.S. Prevalence of rare chromosomal abnormalities according to epidemiological register of congenital malformations in the Moscow region. *Meditinskaya genetika* 2021; 20(7): 59–66. (in Russ.)] DOI: 10.25557/2073-7998.2021.07.59-66

Поступила: 29.12.21

Received on: 2021.12.29

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.

Динамика частоты врожденных пороков развития у детей в Челябинске по результатам эпидемиологического мониторинга в 2012–2017 гг.

Л.А. Рязанова¹, И.П. Алферова², Д.Ю. Нохрин³, Н.В. Ефимова¹

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет», Челябинск, Россия;

²Региональная медико-генетическая консультация, Челябинск, Россия;

³ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск, Россия

Dynamics of the incidence of congenital malformations in children in Chelyabinsk based on the results of epidemiological monitoring in 2012–2017

L.A. Ryazanova¹, I.P. Alferova², D.Yu. Nokhrin³, N.V. Efimova¹

¹South Ural State Humanitarian Pedagogical University, Chelyabinsk, Russia;

²Regional Medical Genetic Consultation, Chelyabinsk, Russia;

³Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Врожденные пороки развития представляют собой не только медицинскую, но и серьезную социальную проблему, поскольку эта патология занимает ведущее место среди причин перинатальной, неонатальной и младенческой заболеваемости, инвалидности и смертности.

Цель исследования. Анализ динамики частот групп врожденных пороков развития, их структуры по средней частоте и согласованности изменений частот отдельных групп врожденных аномалий у детей в г. Челябинске по результатам эпидемиологического мониторинга в 2012–2017 гг.

Материал и методы. Для оценки частот врожденных пороков развития использовали мониторинговые данные Региональной медико-генетической консультации г. Челябинска за период с 2012 по 2017 г. по синдрому Дауна (Т21) с 2012 по 2018 г. Общее число новорожденных за шестилетний период составило 102 308, из них 2101 ребенок с врожденными аномалиями, в том числе живорожденные дети, мертворожденные и выявленные благодаря пренатальной диагностике. Клинические данные по новорожденным систематизированы по 11 группам врожденных пороков развития с учетом Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем. Статистический анализ результатов мониторинга проведен методами описательной статистики, выборочных сравнений, поиска связей и кластерного анализа.

Результаты. Частота всех зарегистрированных врожденных пороков развития у новорожденных детей г. Челябинска составила 20,7 на 1000 рождений (95% доверительный интервал 17,4–25,4) за исследуемый период. У новорожденных детей г. Челябинска в 2012–2017 гг. преобладали пороки развития системы кровообращения (42,8%), хромосомные аномалии (11,9%) и аномалии костно-мышечной системы (10,3%). Относительная частота синдрома Дауна за период с 2012 по 2018 г. колебалась в пределах 1,51–2,42‰ с учетом как родившихся детей с этой патологией, так и данных по пренатальной диагностике.

Заключение. Структура врожденных пороков развития воспроизводилась из года в год с преобладанием аномалий развития органов системы кровообращения, хромосомных аномалий и аномалий костно-мышечной системы. Общая частота всех врожденных аномалий по г. Челябинску в 2012–2017 гг. не превышает средних значений по Российской Федерации, в то время как частота синдрома Дауна превысила среднее общероссийское значение.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки развития, медико-генетический скрининг, перинатальная патология, неонатальная заболеваемость.

Для цитирования: Рязанова Л.А., Алферова И.П., Нохрин Д.Ю., Ефимова Н.В. Динамика частоты врожденных пороков развития у детей в Челябинске по результатам эпидемиологического мониторинга в 2012–2017 гг. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 47–53. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-47-53

Congenital malformations are not only a medical, but also a serious social problem, since this pathology is a leading cause of perinatal, neonatal, and infant morbidity, disability, and mortality.

Purpose. To analyze the variation dynamics in the incidence of groups of congenital malformations, the structure of congenital malformations according to the average incidence, and the consistency of changes in the incidence of individual groups of congenital anomalies in children of Chelyabinsk based on the results of epidemiological monitoring in 2012–2017.

Material and methods. To assess the frequencies of congenital malformations, we used the monitoring data of the Regional Medical and Genetic Consultation Office in Chelyabinsk for the period from 2012 to 2017, for Down syndrome (T21) from 2012 to 2018. The total number of newborns over the six-year period was 102,308, of which 2101 children were registered with congenital malformations, including live-born, stillborn children, and fetuses with malformations identified through prenatal diagnostics. Clinical data on newborns was grouped into 11 congenital malformations categories based on the International Classification of Diseases. The statistical analysis of the monitoring results was carried out using methods of descriptive statistics, samples comparisons, correlation, and cluster analysis.

Results. The incidence of all registered congenital malformations in newborns in Chelyabinsk was 20.7 per 1000 births (95% CI: 17.4–25.4) during the study period. In newborns of the Chelyabinsk city in 2012–2017, the prevalence of congenital malformations of the circulatory system (42.8%), chromosomal abnormalities (11.9%), and anomalies of the musculoskeletal system (10.3%) was observed. The relative frequency of Down syndrome for the period from 2012 to 2018 ranged from 1.51‰ to 2.42‰, considering both children born with this pathology and the data on prenatal diagnostics.

Conclusion. The hierarchy of congenital malformations was reproduced from year to year with a predominance of circulatory anomalies, chromosomal anomalies, and musculoskeletal anomalies of the system. The overall incidence of all congenital malformations in Chelyabinsk in 2012–2017 does not exceed the average values for the Russian Federation, while the incidence of Down syndrome exceeded the average national level.

Key words: Children, congenital malformations, medical genetic screening, perinatal pathology, neonatal morbidity.

For citation: Ryazanova L.A., Alferova I.P., Nokhrin D.Yu., Efimova N.V. Dynamics of the incidence of congenital malformations in children in Chelyabinsk based on the results of epidemiological monitoring in 2012–2017. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(3): 47–53 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-47-53

Проблема врожденных пороков развития актуальна во многих областях медицины: пластической хирургии, травматологии, ортопедии, отоларингологии, дерматологии, биомедицинской инженерии и др. Врожденные пороки развития представляют собой не только медицинскую, но и серьезную социальную проблему, поскольку занимают ведущее место среди причин перинатальной, неонатальной и младенческой заболеваемости, инвалидности и смертности. Все врожденные пороки развития формируются внутриутробно и представляют собой морфологические изменения органа или всего организма, нарушающие их строение и функцию. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно рождается 4–6% детей с врожденными пороками развития, при этом летальность в этой категории новорожденных составляет 30–40%. В России с врожденными пороками развития ежегодно рождаются до 50 тыс. детей. К приоритетным задачам здравоохранения относятся разработка и совершенствование методов контроля, диагностики и профилактики врожденных пороков развития у детей [1].

Цель исследования: анализ динамики частот групп врожденных пороков развития, их структуры по средней частоте и согласованности изменений частот отдельных групп врожденных аномалий у детей в г. Челябинске по результатам эпидемиологического мониторинга в 2012–2017 гг.

Характеристика детей и методы исследования

Для оценки частот групп врожденных пороков развития были использованы данные территориального эпидемиологического мониторинга Региональной медико-генетической консультации г. Челябинска за период с 2012 по 2017 г., по синдрому Дауна (Т21) с 2012 по 2018 г. Общее число новорожденных за шестилетний период (2012–2017 гг.) составило 102 308, из них 2101 ребенок с врожденными пороками развития, в том числе живорожденные дети, мертворожденные и элиминированные плоды

с врожденными пороками развития, выявленные благодаря пренатальной диагностике. Частоту врожденных пороков развития рассчитывали на 1000 рождений. Клинические данные по новорожденным были систематизированы по 11 группам врожденных пороков развития, соответствующим XVII классу МКБ-10 [2]. Определены динамика общей частоты и динамика частот отдельных групп врожденных пороков развития, структура (ранги) относительных частот групп врожденных пороков развития, динамика частот синдрома Дауна и других хромосомных аномалий.

В ходе статистического анализа использовали методы описательной статистики, выборочных сравнений, поиска связей и кластеров [3]. Описательная статистика включала вычисление относительных частот (в %) с указанием 95% доверительных интервалов (95% ДИ) пуассоновского распределения для всех групп врожденных пороков развития [4]. Для расчета усредненных по годам и по группам врожденных пороков развития частот данные предварительно преобразовывали по Анскомбу; для них рассчитывали средние и 95% ДИ бутстрепом (метод процентилей, $n=99\ 999$) и ретрансформировали в исходную шкалу промилле. Сравнения частот врожденных пороков развития по годам проводили в ходе анализа таблиц сопряженности критерием χ^2 , а для выявления ячеек таблицы, давших неслучайный вклад в статистику критерия, рассчитывали согласованные стандартизованные остатки (adjusted residuals, AR). Для анализа различий по частотам врожденных пороков развития между 6 годами исследования и между 11 их группами использовали двухфакторный дисперсионный анализ с единственным наблюдением на ячейку комплекса с последующими апостериорными сравнениями методом Ньюмена–Кейлса. Для выявления пар врожденных пороков развития со сходной динамикой по годам использовали корреляционный анализ по Спирмену, а для оценки согласованности изменения по годам всех групп врожденных аномалий — анализ конкордации по Кедаллу. Для выделения групп врожденных пороков развития со сходной динамикой применяли иерархический кластерный анализ методом UPGMA с использованием в качестве меры сходства корреляций Спирмена. Расчеты и графические построения выполнены в пакетах KyPlot (version 5.0), PAST (v. 3.26) и TrX (version 1.5) [5–7]. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, незначимыми — при $p > 0,10$; в промежуточных случаях ($0,05 < p \leq 0,10$) обнаруженные эффекты рассматривали как тенденции [8].

Результаты и обсуждение

Особенности динамики частот врожденных пороков развития во времени. Как видно из табл. 1, только для 3 групп врожденных пороков развития из 11 различия не были статистическими значимыми:

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Рязанова Людмила Александровна — к.б.н., доц. кафедры общей биологии и физиологии естественно-технологического факультета Южно-Уральского государственного гуманитарно-педагогического университета, ORCID: 0000–0001–7749–9610
e-mail: ryazanova@cspu.ru

Ефимова Наталья Владимировна — д.б.н., проф. кафедры общей биологии и физиологии естественно-технологического факультета Южно-Уральского государственного гуманитарно-педагогического университета, ORCID: 0000–0001–6970–0003

454080 Челябинск, пр. Ленина, д. 69

Алферова Ирина Павловна — врач-генетик высшей категории, зав. Региональной медико-генетической консультацией г. Челябинска, ORCID: 0000–0002–4006–8478

454080 Челябинск, ул. Воровского, д. 15

Нохрин Денис Юрьевич — к.б.н., доц. кафедры микробиологии, иммунологии и общей биологии биологического факультета Челябинского государственного университета, ORCID: 0000–0002–4920–2338

454001 Челябинск, ул. Братьев Кашириных, д. 129

для врожденных аномалий органов пищеварения, половых органов и сборной категории редких типов аномалий, обозначенных как «Другие врожденные пороки развития». Для расщелины губы и неба наблюдалась тенденция к снижению частоты. Для остальных 7 групп аномалий различия были статистически высокосignификантными. Наибольшие колебания наблюдались в 2012 и 2016 гг., в которых частоты врожденных пороков развития были соответственно ниже и выше, чем предполагалось нулевой гипотезой

(одинаковая частота во все годы). В целом сложно говорить об уровнях врожденных пороков развития как о некоей стабильной характеристике, поскольку они значительно изменяются по годам. Таким образом, точность средних значений для 7 групп врожденных аномалий недостаточна. Для большей надежности оценок были рассчитаны 95% ДИ.

В ходе двухфакторного дисперсионного анализа (табл. 2) статистически значимыми оказались различия как по частотам врожденных пороков разви-

Таблица 1. Число (n) и частоты (%) врожденных аномалий у новорожденных г. Челябинска в 2012–2017 гг.
Table 1. Number (n) and frequency (%) of congenital malformations in Chelyabinsk newborns during 2012–2017

Показатели	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Различия	Среднее (95% ДИ)
Число новорожденных	17859	18399	18548	17101	15725	14676	—	—
Группы аномалий:								
Нервная система	$\frac{18}{1,01^3}$	$\frac{13}{0,71^1}$	$\frac{36}{1,94}$	$\frac{34}{1,99}$	$\frac{32}{2,03^2}$	$\frac{20}{1,36}$	$\chi^2_{(5)}=19,00$ $p=0,002$	1,51 (1,08–1,89)
	$^1AR=-3,06; p=0,002; ^2AR=-1,90; p=0,057; ^3AR=-1,86; p=0,063$							
Глаза, уши, лицо и шея	$\frac{9}{0,50}$	$\frac{1}{0,05^3}$	$\frac{6}{0,32}$	$\frac{7}{0,41}$	$\frac{18}{1,14^1}$	$\frac{0}{0,00^2}$	$\chi^2_{(5)}=33,87$ $p<0,001$	0,41 (0,14–0,73)
	$^1AR=5,07; p<0,001; ^2AR=-2,62; p=0,009; ^3AR=-2,59; p=0,010$							
Система кровообращения	$\frac{84}{4,70^2}$	$\frac{169}{9,19}$	$\frac{175}{9,43}$	$\frac{121}{7,08^3}$	$\frac{218}{13,86^1}$	$\frac{131}{8,93}$	$\chi^2_{(5)}=87,82$ $p<0,001$	8,86 (6,67–11,16)
	$^1AR=7,43; p<0,001; ^2AR=-6,42; p<0,001; ^3AR=-2,61; p=0,009$							
Органы дыхания	$\frac{3}{0,17}$	$\frac{2}{0,11}$	$\frac{3}{0,16}$	$\frac{2}{0,12}$	$\frac{15}{0,95^1}$	$\frac{4}{0,27}$	$\chi^2_{(5)}=30,42$ $p<0,001$	0,30 (0,13–0,57)
	$^1AR=5,43; p<0,001$							
Расщелина губы и неба	$\frac{25}{1,40}$	$\frac{27}{1,47^1}$	$\frac{16}{0,86}$	$\frac{12}{0,70}$	$\frac{20}{1,27}$	$\frac{11}{0,75}$	$\chi^2_{(5)}=9,31$ $p=0,097$	1,08 (0,84–1,32)
	$^1AR=1,74; p=0,082; ^2AR=-1,67; p=0,095$							
Органы пищеварения	$\frac{14}{0,78}$	$\frac{10}{0,54}$	$\frac{18}{0,97}$	$\frac{8}{0,47}$	$\frac{16}{1,02}$	$\frac{9}{0,61}$	$\chi^2_{(5)}=6,06$ $p=0,301$	0,73 [0,57; 0,90]
Половые органы	$\frac{19}{1,06}$	$\frac{25}{1,36}$	$\frac{23}{1,24}$	$\frac{23}{1,34}$	$\frac{25}{1,59}$	$\frac{14}{0,95}$	$\chi^2_{(5)}=3,24$ $p=0,663$	1,26 [1,09; 1,43]
Мочевая система	$\frac{12}{0,67^1}$	$\frac{33}{1,79}$	$\frac{30}{1,62}$	$\frac{30}{1,75}$	$\frac{38}{2,42^2}$	$\frac{21}{1,43}$	$\chi^2_{(5)}=17,11$ $p<0,001$	1,61 [1,17; 2,02]
	$^1AR=-3,42; p<0,001; ^2AR=2,77; p=0,006$							
Костно-мышечная система	$\frac{49}{2,74^2}$	$\frac{24}{1,30^1}$	$\frac{41}{2,21}$	$\frac{33}{1,93}$	$\frac{42}{2,67}$	$\frac{29}{1,98}$	$\chi^2_{(5)}=11,77$ $p<0,001$	2,14 [1,74; 2,51]
	$^1AR=-2,68; p=0,007; ^2AR=1,96; p=0,051$							
Другие врожденные пороки развития	$\frac{7}{0,39}$	$\frac{9}{0,49}$	$\frac{5}{0,27}$	$\frac{4}{0,23}$	$\frac{9}{0,57}$	$\frac{3}{0,2}$	$\chi^2_{(5)}=5,01$ $p=0,414$	0,36 [0,26; 0,47]
Хромосомные аномалии	$\frac{29}{1,62^3}$	$\frac{29}{1,58^2}$	$\frac{38}{2,05}$	$\frac{45}{2,63}$	$\frac{60}{3,82^1}$	$\frac{45}{3,07^4}$	$\chi^2_{(5)}=26,88$ $p<0,001$	2,46 [1,85; 3,13]
	$^1AR=3,93; p<0,001; ^2AR=-2,53; p=0,011; ^3AR=-2,34; p=0,019; ^4AR=1,77; p=0,077$							
Всего	$\frac{269}{15,1^2}$	$\frac{342}{18,6^3}$	$\frac{391}{21,1}$	$\frac{319}{18,7^4}$	$\frac{493}{31,4^1}$	$\frac{287}{19,6}$	$\chi^2_{(5)}=125,5$ $p<0,001$	20,7 [17,4; 25,4]
	$^1AR=10,40; p<0,001; ^2AR=-5,68; p<0,001; ^3AR=-2,06; p=0,040; ^4AR=-1,90; p=0,057$							

Примечание. Здесь и далее выделены статистически значимые различия. Согласованные стандартизованные остатки AR приведены для эффектов с $p \leq 0,10$.

Таблица 2. Результаты двухфакторного дисперсионного анализа
Table 2. Results of two-way variance analysis

Источник изменчивости	Сумма квадратов SS	Степени свободы df	Средний квадрат MS	F-критерий	Оценка значимости p
Год	$3,71 \cdot 10^{-5}$	5	$7,42 \cdot 10^{-6}$	3,31	0,012
Аномалия	$92,7 \cdot 10^{-5}$	10	$92,7 \cdot 10^{-6}$	41,41	<0,001
Ошибка	$11,2 \cdot 10^{-5}$	50	$2,24 \cdot 10^{-6}$	—	—
Общая	$107,7 \cdot 10^{-5}$	65	—	—	—

тия разных групп, что закономерно ($F_{(10; 50)}=41,41$; $p<0,001$), так и между годами по средней частоте врожденных пороков развития ($F_{(5; 50)}=3,31$; $p=0,012$). Попарные апостериорные сравнения показали, что статистически значимыми были только различия между 2016 и другими годами (p от 0,006 до 0,037), т.е. из ряда лет повышенной частотой врожденных пороков развития существенно выделялся только 2016 (рис. 1). Следует также отметить, что в 2016 г. общее число новорожденных было минимальным за исследуемый период. Таким образом, в нашем случае нельзя говорить о каком-либо тренде в динамике изменения частот врожденных пороков развития или, напротив, о стабильном их уровне.

Подводя итог изложенному, можно констатировать, что средняя частота зарегистрированных врожденных пороков развития за исследуемый период составила 20,7 на 1000, при этом в отдельные годы наблюдаются колебания: в 2012 г. частота врожденных пороков развития составила 15,1‰, в 2016 г. оказалась «рекордно» высокой — 31,4‰ и в 2017 г. снизилась до 19,6‰.

Типы аномалий и их группировка. Коэффициент конкордации Кендалла, рассчитанный для оценки согласованности изменения по годам разных типов врожденных пороков развития, составил $W=0,87$ ($p<<0,001$) при максимально возможном значении 1,0. Это означает, что структура врожден-

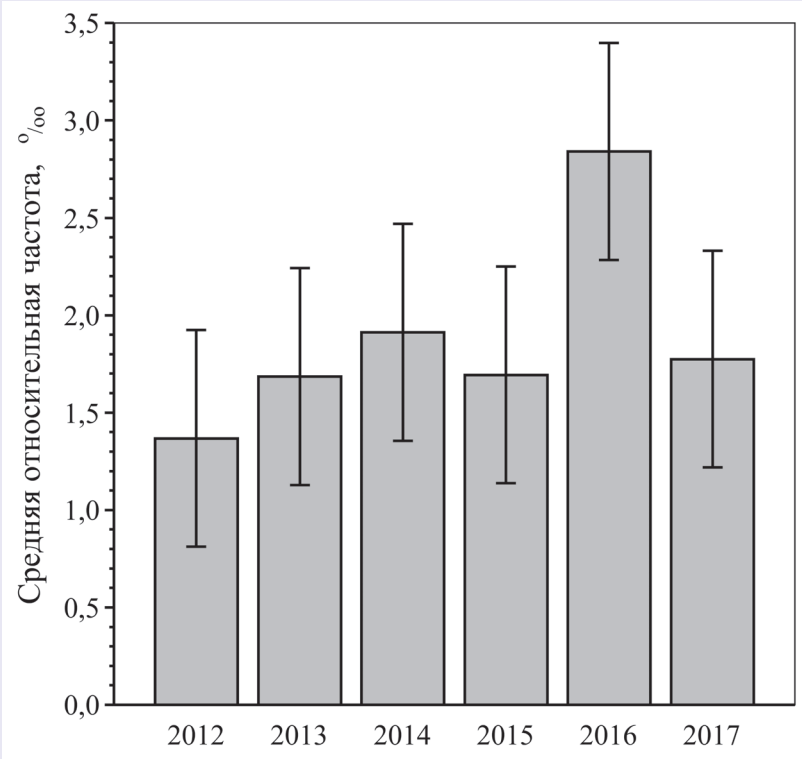


Рис. 1. Динамика частот врожденных пороков развития в г. Челябинске (‰).
Здесь и далее «усы» — 95% ДИ по результатам сравнений в дисперсионном анализе с ретрансформацией из преобразованных по Ансcombe частот (составлено авторами).
Fig. 1. Dynamics of congenital malformations frequencies (‰) in Chelyabinsk.
Here and below, the error bars is 95% CI based on the results of comparisons in ANOVA with retransformation from Anscombe-transformed frequencies.

ных пороков развития не изменяется из года в год. Как видно из рис. 2, в Челябинске преобладают врожденные аномалии системы кровообращения, их доля составляет почти половину всех врожденных пороков ($8,86/20,70=0,428$, или 42,8%). На 2-м месте стоят хромосомные аномалии — 11,9%,

на 3-м — аномалии костно-мышечной системы — 10,3%. На последнем месте врожденные пороки развития органов дыхания — 1,4%.

Как видно из дендрограммы (рис. 3), наиболее согласованно изменялись по годам врожденные пороки развития анатомически близких систем —

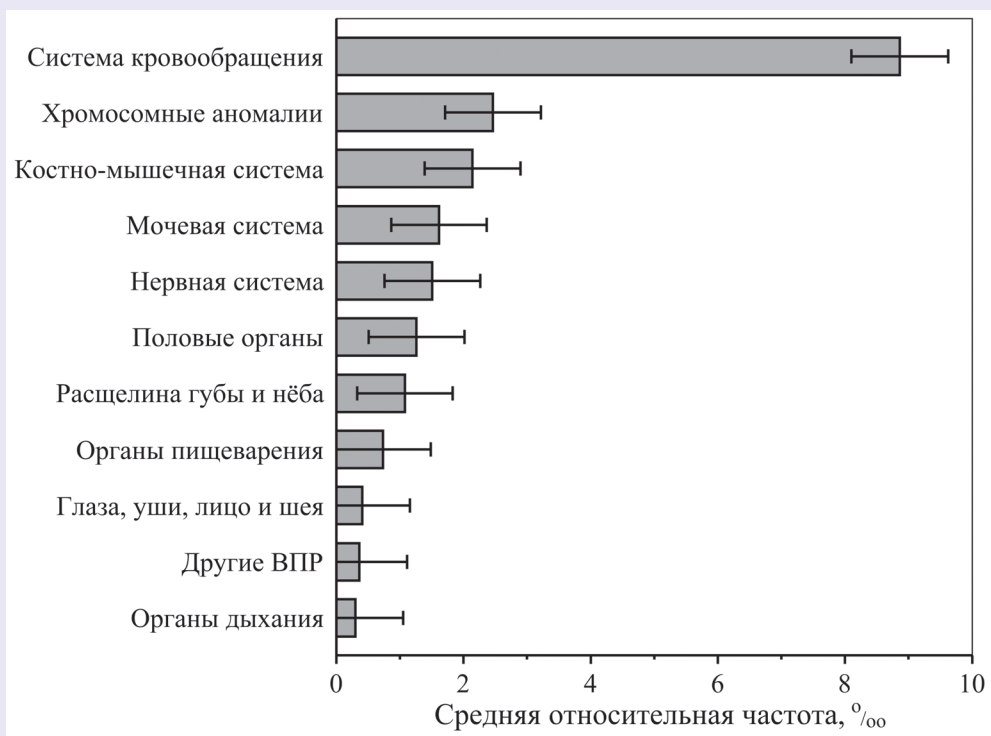


Рис. 2. Структура врожденных пороков развития в г. Челябинска за 2012–2017 гг. (составлено авторами).
Fig. 2. The structure of congenital malformations in Chelyabinsk in 2012–2017.

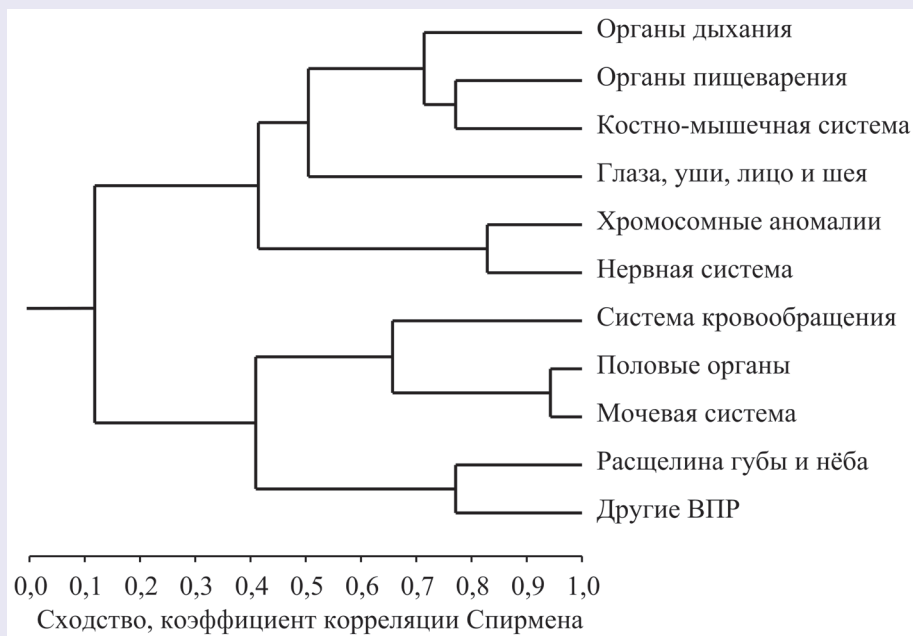


Рис. 3. Дендрограмма сходства динамики изменения врожденных пороков развития (ВПР) по годам (составлено авторами).
Fig. 3. Dendrogram of the similarities of the dynamics of congenital malformations changes by years.

Таблица 3. Частота синдрома Дауна в г. Челябинске в 2012–2018 гг.
Table 3. Frequency of Down syndrome in Chelyabinsk in 2012–2018

Год	Число новорожденных	Число родившихся детей с Т21 + данные по ПД*	Частота на 10 тыс. новорожденных (95% ДИ)	
			родившиеся с Т21	родившиеся с Т21 + элиминированные плоды с Т21
2012	17 859	25+2	14,0 (9,06–20,7)	15,1 (10,0–22,0)
2013	18 399	23+5	12,5 (7,92–18,8)	15,2 (10,1–22,0)
2014	18 548	22+13	11,9 (7,43–18,0)	18,9 (13,1–26,2)
2015	17 101	19+16	11,1 (6,69–17,4)	20,5 (14,3–28,5)
2016	15 725	19+19	12,1 (7,27–18,9)	24,2 (17,1–33,2)
2017	14 676	11+16	7,50 (3,74–13,4)	18,4 (12,1–26,8)
2018	14 959	11+25	7,35 (3,67–13,2)	24,1 (16,9–33,3)
Всего	117 267	130+96	11,1 (9,26–13,2)	19,3 (16,8–22,0)

Примечание. * — пренатальная диагностика (учтены элиминированные плоды).

мочевой системы и половых органов. Для этой пары коэффициент корреляции Спирмена $r_s=0,94$; $p=0,003$. На 2-м месте находились врожденные аномалии нервной системы и хромосомные нарушения: $r_s=0,83$; $P=0,033$. Корреляция в остальных парах не была статистически значимой, хотя в целом выделялись 2 кластера со сходной динамикой.

Сравнение частоты врожденных пороков развития в Челябинске с другими регионами России. Представляло интерес сравнить данные, полученные в результате нашего исследования, с данными по врожденным порокам развития в других регионах России. Так, за период 2000–2015 гг. в Пермском крае общая частота врожденных пороков развития составила 33, 87‰, что в 1,5 раза превышало средний показатель частоты врожденных пороков по Российской Федерации (21,9‰). При этом 1-е ранговое место стабильно занимали пороки сердечно-сосудистой системы, а 2-е — мочеполовой системы [9].

Более высокие частоты врожденных пороков развития по сравнению с Челябинском получены в Иркутской и Сахалинской областях — около 29‰, в республике Саха (Якутия) — 30,5‰, Красноярском крае — 37,2‰, в Чувашии — 42,5‰, РСО–Алания — 50‰. Вместе с тем в ряде регионов России частота врожденных пороков развития существенно ниже, чем в Челябинске, например, в Ставропольском крае (9,9‰), в Новосибирской и Нижегородской областях (около 12‰), в Курской области (13,3‰), Удмуртии (14,3‰) [10].

Согласно данным EUROCAT (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies) общая частота врожденных пороков развития не должна быть ниже 20 на 1000, в противном случае имеется неполное выявление или недоучет пороков развития [11]. По нашим данным, средний уровень врожденных пороков развития всех групп аномалий составил в 2012–2017 гг. 20,7‰ (95% ДИ 17,4–25,4‰).

Особенности динамики синдрома Дауна (Т21) и других хромосомных аномалий. Если по общей частоте врожденных пороков развития Челябинск занимает среднее место в ряду российских регионов, то по частоте Т21 статистически значительно превышает среднее общероссийское значение — 16,73 на 10 тыс. рождений (95% ДИ 16,29–17,19) [12]. Оценка частоты Т21 получена с учетом элиминированных плодов с трисомией 21, выявленной путем дородовой диагностики. В Челябинске частота синдрома Дауна колеблется от 15,1 до 24,2 и составляет в среднем 19,3 на 10 тыс. новорожденных (95% ДИ 16,8–22,0). Аналогично всем другим рассмотренным аномалиям максимальная частота синдрома Дауна была зафиксирована в 2016 г. (табл. 3)

Общая частота хромосомных болезней (вместе с Т21), выявленных в Челябинске, увеличивалась с 1,62‰ в 2012 г. до 3,82‰ в 2016 г., в 2017 г. она несколько снизилась и составила 3,07‰ (см. табл. 1). В последующем 2018 г. показатель вырос по данным мониторинга до 3,68‰.

Заключение

Таким образом, полученные нами результаты позволяют констатировать статистически значимые различия в динамике частот для 7 из 11 рассматриваемых групп врожденных пороков развития у детей г. Челябинске в 2012–2017 гг. Структура врожденных пороков развития не изменялась из года в год с преобладанием аномалий развития органов системы кровообращения, хромосомных аномалий и аномалий костно-мышечной системы. Наиболее согласованно изменялись частоты врожденных пороков развития анатомически близких систем организма — мочевой системы и половых органов. Общая частота всех врожденных пороков развития по г. Челябинску в 2012–2017 гг. не превышает средних значений по Российской Федерации, за исключением 2016 г., в то время как частота синдрома Дауна превысила среднее общероссийское значение.

Представленные результаты территориального эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития в г. Челябинске следует рассматривать как временной этап системы мониторинга, позволяющий подвести предварительные итоги работы. Для более обоснованных выводов по динамике частот групп врожденных пороков развития, их структуре и согласованности изменений частот отдельных групп врожденных аномалий у детей в г. Челябинске необходимо дальнейшее накопление данных.

Считаем актуальным использование региональных данных по врожденным порокам развития в курсах экологии, общей генетики, анатомии и физиологии, гистологии с основами эмбриологии для формирования у обучающейся молодежи представлений о причинах и механизмах появления врожденных аномалий и ряда наследственных болезней человека [13].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Жученко Л.А., Тамазян Г.В. Диагностика врожденных пороков развития в системе комплексных мероприятий, направленных на охрану здоровья детской популяции. Российский вестник акушера-гинеколога 2010; 10(2): 7–9. [Zhuchenko L.A., Tamazjan G.V. Diagnostics of congenital malformations in the system of complex measures aimed at protecting the health of the child population. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa 2010; 10(2): 7–9. (in Russ.)]
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (акушерство, гинекология и перинатология). Десятый пересмотр. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2005. 268. [International statistical classification of diseases and related health problems (Obstetrics, Gynecology and Perinatology). 10-th revision. Genève: World Health Organization, 2005; 268. (in Russ.)]
3. Sokal R.R., Rohlf F.J. Biometry: the principles and practice of statistics in biological research. N-Y: Freeman & Co, 1995; 850.
4. Ulm K. A simple method to calculate the confidence interval of a standardized mortality ratio (SMR). Am J Epidemiol 1990; 131(2): 373–375. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115507
5. Yoshioka K. KyPlot — a user-oriented tool for statistical data analysis and visualization. Computational Statistics 2002; 17(3): 425–437.
6. Hammer Ø., Harper D.A.T., Ryan P.D. PAST: paleontological statistics software package for education and data analysis. Palaeontologia Electronica 2001; 1: 1–9.
7. Tpx — A drawing tool for Windows. <https://ctan.org/tex-archive/graphics/tpx> / Ссылка активна на 18.08.2021
8. Thiese M.S., Ronna B., Ott U. P value interpretations and considerations. J Thoracic Dis 2016; 8(9): 928–931. DOI: 10.21037/jtd.2016.08.16
9. Алпатова М.А., Маклакова О.А., Устинова О.Ю., Евсеева Т.Н. Региональная программа мониторинга врожденных пороков развития у детей в Пермском крае. Вестник Пермского университета, Серия Биология 2018; 2: 217–222. [Alpatova M.A., Maklakova O.A., Ustinova O.Yu., Evseeva T.N. Regional program for monitoring congenital malformations in children in the Perm region. Vestnik Permskogo universiteta, Serija Biologija 2018; 2: 217–222. (in Russ.)]
10. Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А., Кобринский Б.А. Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (по данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006–2012 гг.). Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(2): 72–77. [Demikova N.S., Lapina A.S., Podol'naya M.A., Kobrinsky B.A. Trends in the incidence of congenital malformations in the Russian Federation (according to the 2006–2012 Congenital Malformations Monitoring Base data). Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii 2015; 60(2): 72–77. (in Russ.)]
11. EUROCAT. Prevalence charts and tables. https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en/ / Ссылка активна на 18.08.2021
12. Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С., Володин Н.Н., Асанов А.Ю. Динамика частоты трисомии 21 (синдрома Дауна) в регионах Российской Федерации за 2011–2017 гг. Педиатрия 2019; 98(2): 43–48. [Demikova N.S., Podol'naja M.A., Lapina A.S., Volodin N.N., Asanov A.Ju. The dynamics of the trisomy 21 (Down's syndrome) frequency in the regions of the Russian Federation in 2011–2017. Peditriya 2019; 98(2): 43–48. (in Russ.)]
13. Рязанова Л.А., Нохрин Д.Ю., Алферова И.П. Частота синдрома Дауна в городе Челябинске за 2012–2018 гг. Экология XXI века: синтез образования и науки: материалы VI Международной научно-практической конференции (18–21 мая 2020 г., Челябинск). Челябинск: Изд-во ЮУрГГПУ, 2020; 255–258. [Ryazanova L.A., Nokhrin D.Yu., Alferova I.P. Down syndrome frequency in the Chelyabinsk city in 2012–2018. Ecology of the XXI century: Synthesis of education and science: Materials of the VI International scientific and practical conference (May 18–21, 2020, Chelyabinsk). Chelyabinsk: Publishing house of the South Ural State Pedagogical University, 2020; 255–258. (in Russ.)]

Поступила: 19.08.21

Received on: 2021.08.19

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Особенности психомоторного развития недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении к двухлетнему скорректированному возрасту

П.В. Шумилов¹, П.А. Мазманиян², Е.А. Саркисян¹, К.В. Никогосян²

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

²Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Республика Армения

Neurodevelopmental outcomes in premature infants with very low and extremely low birth weight at two years corrected age

P.V. Shumilov¹, P.A. Mazmanyanyan², H.A. Sarkisyan¹, K.V. Nikogosyan²

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

²Yerevan State Medical University named after Mkh. Heratsi, Yerevan, Armenia

Недоношенные дети, родившиеся до 32 нед беременности с очень низкой и экстремально низкой массой тела, имеют высокий риск развития ряда нарушений развития нервной системы, включающих детский церебральный паралич, а также сенсорные нарушения когнитивных функций и поведения. Чем больше осложнений наблюдается в неонатальном периоде, тем выше вероятность долгосрочных осложнений недоношенности. Изучение факторов, влияющих на исход неврологического развития, — единственный способ разработать лучшие подходы к лечению.

Цель исследования. Оценка корреляций между данными нейросонографии у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении с перинатальными и неонатальными факторами риска для прогнозирования психомоторного развития и нейропсихических нарушений в скорректированном двухлетнем возрасте.

Материал и методы. В исследование включены 100 недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (≤ 32 нед, ≤ 1500 г), родившихся и получавших лечение в двух крупных перинатальных центрах Еревана. Для индивидуальной оценки психомоторного развития у детей к двухлетнему скорректированному возрасту применялась шкала развития Бейли III.

Результаты. У 64% бывших недоношенных имелось полностью нормальное развитие. У 10% диагностирован детский церебральный паралич, 21% детей имели задержку речи, 5% — дефицит умственного развития. Социально-эмоциональные и поведенческие нарушения встречались чаще, особенно в социальной (27%) и практической областях (25%). Сопутствующие поведенческие расстройства имели 85,7% детей с двигательными нарушениями и 60% детей с задержкой речи. У 34,4% детей с нормальным (умственным, двигательным, речевым) развитием обнаружены отклонения в поведении. У более 9% детей получены очень хорошие результаты в основном в поведенческой сфере, 2% имели высокий уровень умственного и 3% — моторного развития.

Заключение. Предикторами развития моторных нарушений и детского церебрального паралича служили внутрижелудочковые кровоизлияния II и III степени, кистозная перивентрикулярная лейкомаляция, вентрикуломегалия. Вентрикуломегалия в доношенном постконцептуальном возрасте, расширение экстрацеребрального пространства и межполушарной щели приводили к сочетанию детского церебрального паралича и задержке речевого развития.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенность, психомоторное развитие, шкала развития детей Бейли, моторные нарушения.

Для цитирования: Шумилов П.В., Мазманиян П.А., Саркисян Е.А., Никогосян К.В. Особенности психомоторного развития недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении к двухлетнему скорректированному возрасту. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 54–60. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-54-60

Premature infants born before 32 weeks of gestation with very low and extremely low birth weights are at higher risk for several neurodevelopmental disorders, including cerebral palsy and sensory, cognitive, and behavioral problems. The more complications are observed in the neonatal period, the higher is the likelihood of long-term complications of prematurity. Studying the factors that influence the outcome of neurological development is the only way to develop better treatment approaches.

Purpose. Assessment of correlations between the brain ultrasonography data in children with very low and extremely low birth weights at birth with perinatal and neonatal risk factors, to predict neurodevelopmental outcomes and neuropsychic disorders at 2 years of corrected age.

Material and methods. The material of the study was premature babies with very low and extremely low birth weights (≤ 32 weeks, ≤ 1500 g) who were born and received treatment and care in two large perinatal centers in Yerevan. Neurodevelopmental outcome in children was assessed using the Bayley-III developmental scale at 2 years of age.

Results. 64% of ex-premature babies had completely normal development. 10% had cerebral palsy, 21% of children had a speech delay, 5% developed mental deficiency. Socio-emotional and behavioral problems were more common, especially in the social and practical areas (27% and 25%, respectively). 85.7% of children with motor disorders and 60% of children with speech delay had concomitant behavioral disorders. Deviations in behavior were found in 34.4% of children with normal (mental, motor, speech) development. More than 9% of children had very good results, 2% had a high level of mental development, and 3% — a high level of motor development.

Conclusion. Predictors for the development of motor disorders and cerebral palsy were Grade 2 and 3 intraventricular hemorrhages, cystic periventricular leukomalacia, ventriculomegaly. Ventriculomegaly at term equivalent age, expansion of the extracerebral space and interhemispheric fissure led to combination of cerebral palsy and delayed speech development.

Key words: Newborns, prematurity, neurodevelopment, Bayley Child Development Scale, motor problems.

For citation: Shumilov P.V., Mazmanyanyan P.A., Sarkisyan H.A., Nikogosyan K.V. Neurodevelopmental outcomes in premature infants with very low and extremely low birth weight at two years corrected age. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(3): 54–60 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-54-60

Преждевременные роды — серьезная проблема перинатальной медицины не только с точки зрения неонатальной смертности, но и в связи с развитием ранних и поздних неонатальных и педиатрических неблагоприятных исходов, финансовых последствий для системы здравоохранения [1–4]. Чем меньше срок гестации и масса тела ребенка при рождении, тем выше риск смерти, заболеваемость и инвалидизация. Внедрение новых методов и улучшение технологий для выхаживания недоношенных новорожденных привело к значительному повышению выживаемости недоношенных детей. С улучшением выживаемости возникла необходимость изучения долгосрочных исходов у выживших детей. Наряду с высокой частотой задержки физического роста и развития, у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении отмечается рост числа нейropsychических расстройств: детский церебральный паралич, сенсорные, когнитивные и поведенческие нарушения [5, 6]. Высокая вероятность нейросенсорных и когнитивных нарушений у детей, рожденных раньше срока, ставит их в группу повышенного риска неблагоприятных исходов для неврологического и психического здоровья, что и объясняет необходимость проведения своевременного и правильно организованного катамнеза [7–9].

Из множества существующих в мире шкал для оценки психомоторного развития недоношенных детей предпочтение отдается шкале Бейли (последнее издание — третье, Bayley III). Это индивидуально применяемый инструмент, который используется для выявления подозреваемой задержки развития у детей в возрасте от 1 до 42 мес [10]. В результате тестирования методом серийных игровых задач с длительностью 45–60 мин оцениваются пять областей нейropsychического развития: умственная, речевая, моторная, социально-эмоциональная и адаптивно-поведенческая [11]. Когнитивные и поведенческие расстройства, выявляемые при тестировании методом Бейли, чаще бывают

у детей с поражением центральной нервной системы в раннем неонатальном возрасте.

В целом чем больше осложнений наблюдается в неонатальном периоде, тем выше вероятность долгосрочных осложнений недоношенности [12]. Однако, какие именно нарушения, выявляемые путем ультразвукового сканирования головного мозга, приводят к тем или иным нарушениям психомоторного развития у недоношенных детей, достаточно не изучено. Исследование факторов, влияющих на исход психомоторного развития — единственный способ разработать лучшие подходы для лечения неврологических и психологических нарушений у недоношенных детей.

Цель исследования: оценка корреляций между данными нейросонографии у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении с перинатальными и неонатальными факторами риска для прогнозирования психомоторного развития и нейropsychических нарушений в скорректированном двухлетнем возрасте.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены 100 недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, с гестационным возрастом менее 32 нед и с массой при рождении менее 1500 г, получивших лечение в двух отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных главных перинатальных центров в г. Ереване (Армения) (Научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка и Институт репродуктивного здоровья, перинатологии, акушерства и гинекологии), с февраля по декабрь 2018 г. Средняя масса тела недоношенных новорожденных, включенных в исследование, составляла 1340 ± 303 г (от 740 до 2000 г), средний гестационный возраст — $30 \pm 1,7$ нед (от 26 до 32 нед). Соотношение мальчики/девочки составляло 1:1,5. Летальный исход в неонатальном и до двухлетнего скорректированного возраста констатирован у 20 (20%). Из оставшихся 80 детей последующее полное наблюдение проводилось только у 58. Антропометрические показатели детей проверялись с использованием стандартизованного метода процентильных кривых (WHO growth charts) [13].

Сканирование головного мозга недоношенных детей проводилось методом серийных нейросонографических исследований. Пациентов обследовали многократно, в соответствии с принятым протоколом. Все изображения сохранялись в цифровом формате для дальнейшего изучения и обсуждения. Отдельным пунктом было проведение данного исследования в большой группе недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела с последующим изучением нейropsychического развития с использованием шкалы Бейли III. К двухлетнему скорректированному возрасту проводилось изучение двигательных функций детей (мелкая и крупная моторика), речи (восприятие и произношения), умственного,

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Саркисян Егине Альбертовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–7305–9036
e-mail: heghinesarg@gmail.com

Шумилов Петр Валентинович — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–9567–6761
117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Мазманиян Павел Артемович — д.м.н., проф., зав. кафедры неонатологии и факультета постдипломного и продолжительного обучения Ереванского государственного медицинского университета им. Мх. Гераци, ORCID: 0000–0002–8230–6534

Никогосян Кнарик Вардановна — к.м.н., врач-неонатолог Университетской клиники «Мурацан» Ереванского государственного медицинского университета им. Мх. Гераци, ORCID: 0000–0003–1347–5489
0025 Ереван, ул. Корюна, д. 2

социально-эмоционального и адаптивно-поведенческого развития, включая общее адаптивное, концептуально-адаптивное, социально-адаптивное развитие и практическоеадаптивное развитие. Накопленные начальные оценки при успешном выполнении преобразовались в окончательные (норма 7–13 баллов) и композитные (норма 85–115 баллов). Качественная оценка проводилась с помощью композитных баллов: ≥ 130 баллам соответствовал очень высокий уровень развития, 120–129 баллам — высокий, 110–119 — выше среднего, 90–109 — средний, 80–89 — ниже среднего, 70–79 баллам — пограничный уровень, а ≤ 69 баллам — крайне низкое развитие [14]. Если композитная оценка ребенка по любой сфере составляла менее 75 баллов и выше 125 баллов, то ее качественное описание соответствовало «пограничной» или «высокой» оценке.

Статистический анализ выполнен с помощью программы IBM SPSS Statistics 20. Использовали точный (двусторонний) тест Фишера для категориальных переменных и тест Манна–Уитни — для количественных переменных. Различия при $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Во время исследования на каждом этапе проводили консультации с учетом экспертного мнения сотрудников кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России.

Результаты исследования

Перинатальные поражения, выявленные путем ультразвукового нейросканирования, в исследуемой группе отмечались у 92% детей в разной степени выраженности: внутрижелудочковые кровоизлия-

ния первой степени в 4% случаев, второй степени — в 2%, третьей степени — в 10%, геморрагический инфаркт паренхимы — в 9%, кистозная перивентрикулярная лейкомаляция — в 3%, вентрикуломегалия при рождении — в 17%, постгеморрагическая вентрикуломегалия — в 3%, вентрикуломегалия в доношенном постконцептуальном возрасте — в 17%, расширение экстрацеребрального пространства и межполушарной щели — в 27%.

Развитие ребенка по шкале Бейли оценивалось в среднем в $24,7 \pm 1,3$ мес (интервал 23–31 мес). В этом возрасте у недоношенных детей часто (31%) имелась недостаточная масса тела, а риск развития гипотрофии по шкалам Всемирной организации здравоохранения составил 32,8%. Только 34,5% детей по ростовесовым показателям соответствовали своему скорректированному возрасту.

Общая картина психомоторного развития у детей, включенных в исследование, такова: у 64% бывших недоношенных отмечалось полностью нормальное развитие, моторные нарушения отмечались у 20%, только задержку речи имели 21% детей и нарушения умственного развития отмечались у 5%. Социально-эмоциональные и поведенческие нарушения встречались чаще, и они особенно были ощутимыми в социальной и практической областях (27 и 25% соответственно). У детей с нормальным развитием отмечались разные окончательные и композитные балльные оценки по разным сферам исследования, от средних до очень высоких. Детей с почти одинаковыми показателями во всех сферах развития не было. Нарушения развития, выявленные у обследованных пациентов, отражены в таблице с использованием количественных описаний.

Таблица. Нарушения развития, выявленные во время проведения оценки исследуемых по шкале Бейли III
Table. Development problems identified during the Bailey III scale

Сфера	Нарушения	Число, n (%)
Моторные нарушения	Крупная моторика	6 (10)
	Мелкая моторика	3 (5)
	Композитная шкала	5 (9)
Умственное развитие	Дефицит	3 (5)
Задержка речи	Рецептивные	3 (5)
	Экспрессивные	14 (24)
	Композитные	12 (21)
Социально-эмоциональные	Нарушения	13 (23)
	ОАР	9 (16)
	КАР	8 (14)
	САР	15 (27)
	ПАР	14 (25)
Поведенческое развитие		

Примечание. ОАР — общее адаптационное развитие; КАР — концептуально-адаптивное развитие; САР социально-адаптивное развитие; ПАР — практическоеадаптивное развитие.

Главные категории исходов развития при тестировании шкалой Бейли III и проведения качественной оценки развития детей в разных сферах представлены на рис. 1 и 2. Отставание умственного развития тяжелой степени у обследованных детей не диагностировано. Экспрессивная область развития речи страдала больше, чем рецептивная (24% против 5%). Пограничный и чрезвычайно низкий уровень речи имели 7 (13%) детей, тогда как у 12 (21%) речевое развитие было выше среднего. Нарушения в социально-эмоциональной и в адаптивно-поведенческой сферах встречались чаще. При качественной оценке социально-эмоци-

онального и адаптивно- поведенческого развития 12 (20%) детей имели высокий и очень высокий уровень развития. Выраженные нарушения в поведении выявлены у 6 (11%).

Среди моторных нарушений наиболее часто диагностировались отклонения в крупной моторике. Качественная оценка показала пограничное и чрезвычайно низкое развитие моторики у 5 (9%) детей, тогда как 15 (27%) детей демонстрировали показатели выше среднего и высокие. При неврологическом осмотре общая мышечная гипотония была диагностирована у 31% детей, повышенный мышечный тонус — у 12%, нормальный мышечный тонус — у 57%.

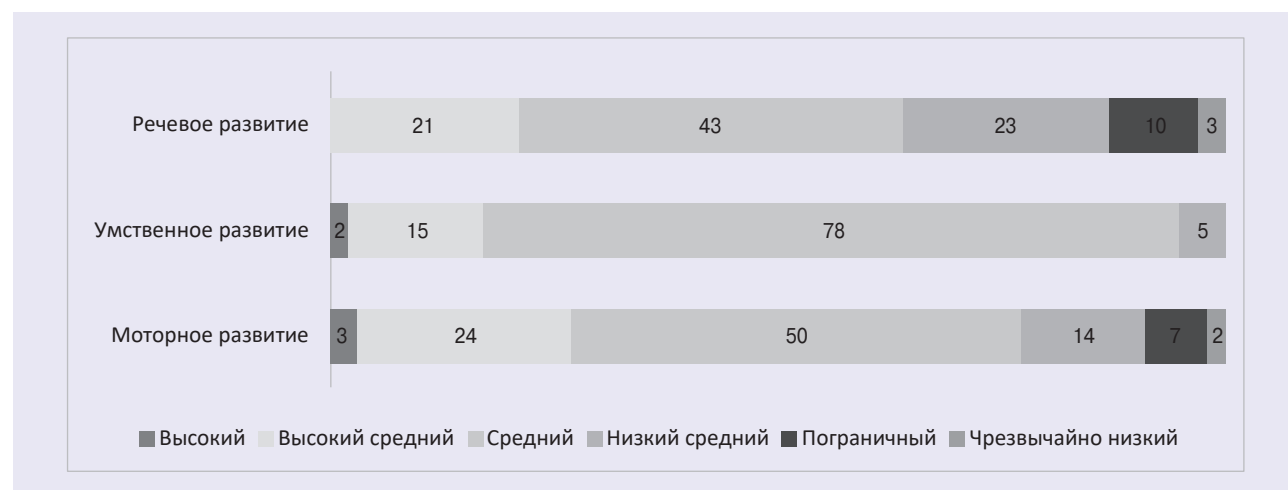


Рис. 1. Качественные описания 3 сфер развития (моторного, умственного и речевого) в процентах.

Fig. 1. Qualitative descriptions of 3 developmental areas (motor, mental and speech) in percentages.

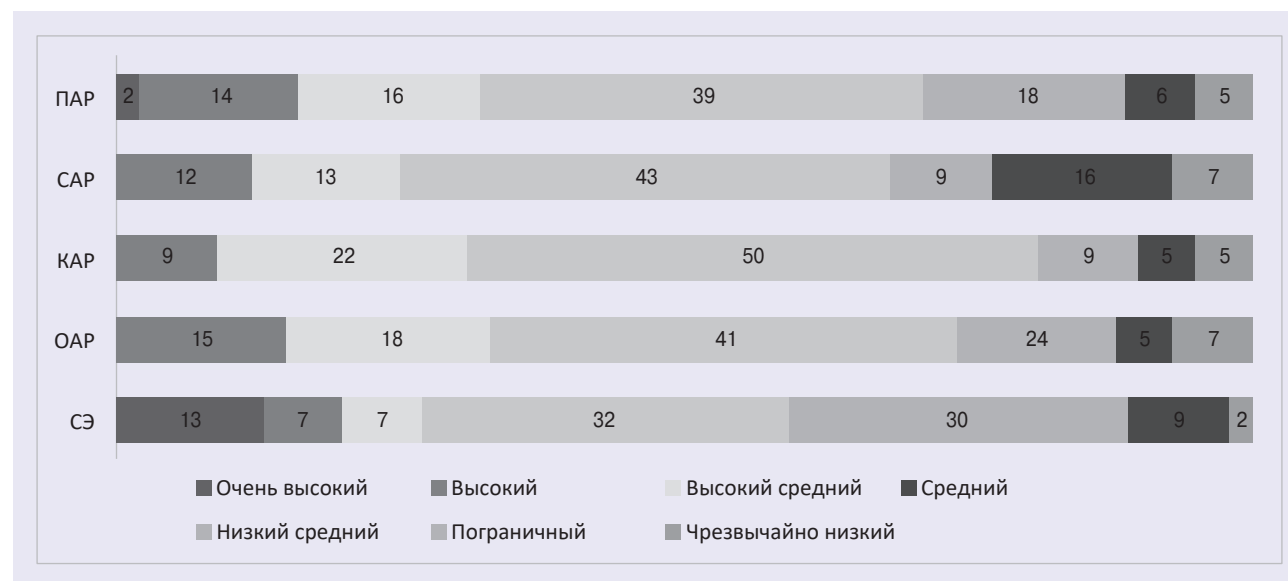


Рис. 2. Качественные описания социально-эмоциональной и адаптивно поведенческой (ОАА, КАА, САА, ПАА) сфер развития в процентах.

ОАА — развитие; КАА — концептуально-адаптивное развитие; САА — социально-адаптивное развитие; ПАА — практическое адаптивное развитие.

Fig. 2. Qualitative descriptions of social-emotional and adaptive-behavioral (GAD, CAD, SAD, PAD) areas of development in percentages. GAD — general adaptive development; CAD — conceptual-adaptive development; SAD — social-adaptive development; PAD — practical-adaptive development.

Детский церебральный паралич как самое глубокое или тяжелое нарушение моторной функции диагностирован у 6 (10%) детей, из них 3 имели левостороннюю спастическую гемиплегию, 3 — спастическую квадриплегию. При этом 3 детей (2 с геми- и 1 с квадриплегией) могли сидеть и ходить самостоятельно, остальные не могли ходить даже с поддержкой. У 1 ребенка с детским церебральным параличом отмечались также нарушения мелкой моторики.

Выраженные моторные нарушения выявлены еще у 1 ребенка в виде тонических отклонений и несовершенства мелкой и крупной моторики. Несмотря на тяжесть нарушений моторных функций, детский церебральный паралич не диагностирован. У пациентов с моторными нарушениями имелись также задержка в умственном развитии у 1 (13%), нарушения речи — у 2 (25%), социально-эмоциональной сферы — у 2 и поведения — у 4 (50%). Все дети, которые в неонатальном периоде нуждались в механической вентиляции легких, имели нарушения моторики (в том числе детский церебральный паралич) в сочетании с нарушениями речи.

При исследовании связи между общим развитием (умственным, двигательным, речевым) и поведенческими расстройствами выявлено, что 85,7% детей с двигательными нарушениями и 60% детей с задержкой речи имели сопутствующие поведенческие расстройства. У 34,4% детей с нормальным (умственным, двигательным, речевым) развитием обнаружены отклонения в поведении.

Сопоставление данных повторных ультразвуковых сканирований головного мозга в неонатальном периоде и результатов тестирования методом Бейли выявило корреляции. Все дети с внутрижелудочковыми кровоизлияниями I степени имели нормальное развитие ($p=0,018$). Детский церебральный паралич диагностирован у 2 (100%) детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями II степени ($p=0,02$), причем у одного из них детский церебральный паралич сопровождался нарушением речевого и поведенческого развития, а у второго (с внутрижелудочковым кровоизлиянием II степени и перивентрикулярной лейкомаляцией) — с нарушением только поведенческого развития. У 4 детей, имевших в неонатальном периоде внутрижелудочковые кровоизлияния III степени ($p=0,01$), геморрагический инфаркт паренхимы ($p=0,032$), кистозную перивентрикулярную лейкомаляцию ($p=0,018$), впоследствии диагностирован детский церебральный паралич, еще у одного ребенка отмечались моторные нарушения, схожие с детским церебральным параличом. У 1 ребенка с внутрижелудочковым кровоизлиянием III степени детский церебральный паралич сопровождался поведенческими нарушениями. Все дети с вентрикуломегалией в доношенном постконцептуальном возрасте ($p=0,03$), с расширением экстрацеребрального

и межполушарного пространства ($p=0,023$) имели сочетанные нарушения в сфере моторного и речевого развития. Поведенческие и адаптивные нарушения отмечались почти при всех выявленных нейросонографических отклонениях, однако четкой корреляции не выявлено ($p>0,05$).

При анализе данных тестирования методом Бейли выявлены факторы, приводящие к нарушениям психомоторного развития. Внутрижелудочковые кровоизлияния II и III степени и кистозная перивентрикулярная лейкомаляция приводили к развитию детского церебрального паралича ($p=0,017$), вентрикуломегалия в доношенном постконцептуальном возрасте и расширение экстрацеребрального и межполушарного пространств служили предикторами сочетанных нарушений моторики (в том числе детского церебрального паралича) и задержки речи ($p<0,05$). Нами также выявлено, что проведение вентиляции легких в неонатальном периоде служит фактором риска последующего развития моторных нарушений, в том числе детского церебрального паралича и задержки речи ($p=0,023$).

Обсуждение

Выживаемость детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела продолжает улучшаться, но отдаленные неблагоприятные исходы психомоторного развития по-прежнему представляют серьезную проблему. Многие дети, рожденные недоношенными, демонстрируют невыраженное отставание в мелкой и крупной моторике, невыраженные, но персистирующие нейромоторные нарушения, нарушения моторного планирования и/или сенсомоторной интеграции, которые ведут к функциональным нарушениям, трудностям в обучении и социально-эмоциональным проблемам [12, 15]. В русскоязычной литературе очень мало данных, посвященных адаптивно-поведенческим нарушениям развития у детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы.

В настоящем исследовании нарушения психомоторного развития, умственного, моторного, речевого, социально-эмоционального и адаптивного поведения составили соответственно 5, 9, 21, 23 и 27%, что сопоставимо с данными исследования, проведенного в Бразилии (7, 7, 30, 28 и 38% соответственно) [16]. Частота расстройств была ниже в когнитивных и моторных областях и сопоставима с речевыми по сравнению с данными, полученными N.G. Anderson и соавт. [17], которая составила в 13,0, 16,0 и 21,0% соответственно. Низкая частота когнитивных и моторных нарушений может быть связана с относительно высоким гестационным возрастом ($30\pm 0,7$ нед) и массой (1340 ± 33 г) при рождении детей, включенных в настоящее исследование.

Хотя многие недоношенные дети демонстрируют нейромоторные расстройства во время осмотра,

у большинства из них не развивается церебральный паралич [12, 18]. Частота развития детского церебрального паралича составила 9% в исследованной нами группе. В. Лагоше и соавт. [19] в 2008 г. сообщили о результатах исследования EPIPAGE относительно исходов к 5-летнему возрасту детей, рожденных ранее 33 нед. Детский церебральный паралич был диагностирован у 9% детей среди рожденных глубоко недоношенными. Еще одно исследование, проведенное в Индии в группе детей с очень низкой массой тела в скорректированном годовалом возрасте, выявило наличие детского церебрального паралича в 3% случаев, еще у 3% подозревались двигательные расстройства (умеренная гипотония), 11% имели отклонения в крупной моторике и 8% — в развитии речи [20].

Исследования, проведенные в последние годы, не только подтвердили, что дети, рожденные недоношенными, имеют больше когнитивных нарушений и трудностей в обучении по сравнению с доношенными детьми, но и что когнитивные нарушения также более распространены, чем двигательные, зрительные или нарушения слуха [21, 22]. В исследовании, оценивающем развитие бывших недоношенных в двухлетнем скорректированном возрасте, 54% детей, родившихся до 27 нед беременности, имели коэффициент умственного развития по шкале Гриффит ниже среднего; только 40% имели нормальные умственные способности [23]. Исследование, проведенное во Франции, оценивающее нейropsychическое развитие недоношенных детей, родившихся в 30–34 нед беременности, выявило, что умственные нарушения — наиболее частые отклонения, и с повышением гестационного возраста средние оценки когнитивных нарушений и доля детей с оценками выше 85 баллов улучшалась (от 94 до 98 баллов и от 65 до 76% соответственно) [24]. У недоношенных детей, включенных наше исследование, задержка умственного развития выявлена у 5%. Нарушения речи (особенно экспрессивный тип задержки), социально-эмоциональные и поведенческие были более частыми, чем моторные, что соответствует данным литературы.

У большинства недоношенных детей чаще, чем у доношенных, развивается детский церебральный паралич и/или умственные нарушения и риск неврологического дефицита увеличивается с уменьшением гестационного возраста. Однако у многих выражен-

ные нарушения не развиваются; около 64% детей с очень низкой массой тела имели полностью нормальное развитие в раннем детстве. Наряду с массой тела при рождении и гестационным возрастом, факторы, связанные с когнитивными результатами, включают нейровизуализационные доказательства повреждения головного мозга, нейромоторные отклонения при осмотре, мужской пол и некоторые факторы, связанные с тяжелым состоянием новорожденных или хронических заболеваний легких [15, 24].

Серийные ультразвуковые исследования головного мозга — ценный инструмент для динамического наблюдения за развитием и ростом мозга выявляются даже у наиболее тяжело больных недоношенных детей. Однако у 39% детей с нормальными результатами ультразвукового исследования головного мозга нарушения нейроразвития [17, 25]. Нами установлено, что отклонения, выявленные на нейросонографии (внутрижелудочковые кровоизлияния II и III степени, кистозная перивентрикулярная лейкомаляция, вентрикуломегалия в скорректированном возрасте, эквивалентном доношенному, расширение экстрацеребрального и межполушарного пространства) в обследованной нами когорте служили факторами риска поздних отклонений в развитии. Проведенная механическая вентиляция легких в неонатальном периоде в обследованной нами когорте была фактором риска поздних отклонений в развитии.

Заключение

Для прогнозирования дальнейшего неврологического и психического развития недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела рекомендованы серийные ультразвуковые сканирования для динамического наблюдения за развитием и ростом мозга. Предикторы, полученные при сопоставлении шкалы Бейли III с данными нейросонографии, дают возможность оценить развитие дальнейших возможных неврологических и психологических исходов как моторики, так и умственно-речевых функций. Изучение исходов психомоторного развития — один из ключей для оценки качества лечения и ухода, а также разработки более эффективных стратегий для выхаживания недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Лазуренко С.Б., Ильин А.Г., Яцык Г.В., Конова С.Р. и др. Оценка риска возникновения у новорожденных и младенцев нарушений нервно-психического развития. Педиатр 2016; 36: 5–6. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Lazurenko S.B., Ilyin A.G., Yatsyk G.V., Konova S.R. et al. Assessment of the risk of neuropsychic development disorders in newborns and infants. *Pediatr* 2016; 36: 5–6. (in Russ.)]
2. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. «Недоношенность» как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 3. Система последующего наблюдения за недоношенными детьми. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62(5): 43–48. [Sakharova E.S., Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A. Premature birth as a medical social problem. Part 3. Methods of premature infants follow-up. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2017; 62(5): 43–48 (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-43-48

3. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75–84. DOI: 10.1016/S0140–6736(08)60074–4
4. Tucker J., McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ* 2004; 329: 675–8. DOI: 10.1136/bmj.329.7467.675
5. Himmelmann K., Hagberg G., Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. X. Prevalence and origin in the birth-year period 1999–2002. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1337–1343. DOI: 10.1111/j.1651–2227.2010.01819.x
6. Cans C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 816–824. DOI: 10.1111/j.1469–8749.2000.tb00695.x
7. Ворошилина К.И., Ровда Ю.И. Качество жизни недоношенных детей, родившихся с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, по результатам катамnestического наблюдения в условиях перинатального центра. Современные проблемы науки и образования: электронный журнал. 2015; 6: 92. [Voroshilina K.I., Rovda Yu.I. Health indicators of premature babies with low, very low and extremely low birth weight and events suffering a perinatal pathology by results catamnesising observation in a perinatal center. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2015; 6: 92. (in Russ.)]
8. Larsson H.J., Eaton W.W., Madsen K.M., Vestergaard M., Olesen A.V., Agerbo E. et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am J Epidemiol* 2005; 161(10): 916–25. DOI: 10.1093/aje/kwi123
9. Platt M.J., Cans C., Johnson A., Surman G., Topp M.M., Torrioli M.G. et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a data base study. *Lancet* 2007; 369: 43–50. DOI: 10.1016/S0140–6736(07)60030–0
10. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition. 2006. San Antonio, TX: Harcourt Assessment Inc. Glen P. Aylward. Published on Oct 8, 2012. DOI: 10.1037/T14978–000
11. Bayley-III Clinical Use and Interpretation. Edited by L.G. Weiss, O. Thomas, G.P. Aylward. First edition. Elsevier Inc. 2010; 243. DOI: 10.1016/C2009–0–01670–5
12. Fawke J. Neurological outcomes following preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12:374–382. DOI: 10.1016/j.siny.2007.06.002
13. WHO growth charts: Published by Center for Disease Control and Prevention. 2009. https://www.cdc.gov/growthcharts/who_charts.htm / Ссылка активна на 30.04.2022
14. Torras-Mañá M., Guillaumon-Valenzuela M., Ramirez-Mallafre A., Brun-Gasca C., Fornieles-Deu A. Usefulness of the Bayley scales of infant and toddler development, third edition, in the early diagnosis of language disorder. *Psicothema* 2014; 26(3): 349–356. DOI: 10.7334/psicothema2014.29
15. Behrman R.E., Stith Butler A. Institute of Medicine Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes Board on Health Sciences Outcomes: Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Washington DC: The National Academies Press. 2007; 790. DOI: 10.17226/11622
16. Fernandes L.V., Goulart A. L., dos Santos A. M.N., Carvalho de Moraes Barros M., Guerra C.C., Kopelman B. Neurodevelopmental assessment of very low birth weight preterm infants at corrected age of 18–24 months by Bayley III scales. *Jornal de Pediatria* 2012; 88(6): 471–478. DOI: 10.2223/JPED.2230
17. Anderson N.G., Laurent I., Woodward L.J., Inder T.E. Detection of impaired growth of the corpus callosum in premature infants. *Pediatrics* 2006; 118: 951–960. DOI: 10.1542/peds.2006–0553
18. Dolk H., Parkes J., Hill N. Trends in the prevalence of cerebral palsy in Northern Ireland, 1981–1997. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 406–412. DOI: 10.1017/S0012162206000909
19. Larroque B., Bréart G., Kaminski M., Dehan M., André M., Burguet A. et al. (the EPIPAGE Study Group). Survival of very preterm infants: Epipage, a population-based cohort study. 2004. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal*. Ed. 89: F139–F144. DOI: 10.1136/adc.2002.020396
20. Mukhopadhyay K., Malhi P., Mahajan R., Narang A. Neurodevelopmental and behavioral outcome of very low birth weight babies at corrected age of 2 years. *Indian J Pediatr* 2010; 77(9): 963–967. DOI: 10.1007/s12098–010–0149–3
21. Kirkegaard I., Obel C., Hedegaard M., Henriksen T.B. Gestational age and birth weight in relation to school performance of 10-year-old children: a follow-up study of children born after 32 completed weeks. *Pediatrics* 2006; 118: 1600–1606. DOI: 10.1542/peds.2005–2700
22. Costello D., Friedman H., Minich N., Siner B., Taylor G., Schluchter M. et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000–2002. *Pediatrics* 2007; 119: 37–45. DOI: 10.1542/peds.2006–1416
23. Sommer C., Urlesberger B., Maurer-Fellbaum U., Kutschera J., Mülleret W. Neurodevelopmental outcome at 2 years in 23 to 26 weeks old gestation infants. *Klin Padiatr* 2007; 219: 23–29. DOI: 10.1055/s-2006–921341
24. Marret S., Ancel P.Y., Marpeau L., Marchand L., Pierrat V., Larroque B. et al. Neonatal and 5-year outcomes after birth at 30–34 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 72–80. DOI: 10.1097/01.AOG.0000267498.95402.bd
25. Narberhaus A., Segarra D., Caldu X., Giménez M., Junqué C., Pueyo R. et al. Gestational age at preterm birth in relation to corpus callosum and general cognitive outcome in adolescents. *J Child Neurol* 2007; 22: 761–765. DOI: 10.1177/0883073807304006

Поступила: 11.10.21

Received on: 2021.10.11

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.

Васкуло-эндотелиальный фактор роста в грудном молоке

Ю.Н. Дементьева¹, А.П. Черданцев¹, Д.Р. Долгова¹, М.А. Стенюшкина¹, И.Р. Бахтогаримов²,
Е.Г. Епифанова¹

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия;

²ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, Москва, Россия

Vascular endothelial growth factor in breast milk

*Yu.N. Dementieva¹, A.P. Cherdantsev¹, D.R. Dolgova¹, M.A. Stenyushkina¹, I.R. Bakhtogarimov²,
E.G. Epifanova¹*

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Engelhardt Institute of Molecular Biology, Moscow, Russia

Фактор роста эндотелия сосудов — одно из звеньев ангиогенеза; проявляет различную активность в грудном молоке при изменениях условий его хранения.

Цель исследования. Оценка концентрации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в грудном молоке и периферической крови у женщин с различным состоянием здоровья в динамике лактации; оценка влияния физических факторов на активность данного показателя.

Материал и методы. В исследование включены 96 кормящих женщин. Образцы грудного молока и периферической крови для проведения лабораторной части исследования брали на 3–5-е сутки после родов, затем через 1, 3 и 6 мес лактации. Для оценки влияния физических факторов на уровень VEGF в грудном молоке использовали разные режимы температурного воздействия: заморозку и длительное (до 6 мес) хранение, нагрев в СВЧ-печи до температуры 60 °С.

Заключение. Показано, что уровень VEGF в молоке не меняется в пробах, полученных от женщин с различным уровнем здоровья во время беременности и лактации. Консервация молока при низкой температуре влияет на снижение концентрации данного белка более чем в 4 раза. Быстрое нагревание проб методом СВЧ-воздействия (до температуры 60 °С) приводит к частичной инактивации белка.

Ключевые слова: дети, грудное молоко, VEGF, иммунитет.

Для цитирования: Дементьева Ю.Н., Черданцев А.П., Долгова Д.Р., Стенюшкина М.А., Бахтогаримов И.Р., Епифанова Е.Г. Васкуло-эндотелиальный фактор роста в грудном молоке. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 61–65. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–3–61–65

Vascular endothelial growth factor is a consequence of angiogenesis links, while at the same time it exhibits different activity under changes in breast milk storage conditions.

Purpose. To study the vascular endothelial growth factor (vascular endothelial growth factor, VEGF) in breast milk and peripheral blood in women with different states of health in the dynamics of lactation, to assess the effect of physical exposure on this indicator. Material and methods. 96 lactating women were enrolled in the study. The sampling of breast milk and peripheral blood for the laboratory part of the study was carried out 3–5 days after birth, then after 1, 3, and 6 months of lactation. To assess the influence of physical factors on the level of VEGF in breast milk, different modes of temperature exposure were used: freezing and long-term (up to 6 months) storage, heating in a microwave oven up to +60 °C.

Conclusion. It has been shown that the VEGF level does not change in samples obtained from women with different states of health during pregnancy and lactation. Preservation of milk at a low temperature affects the reduction of this protein by more than 4 times. Rapid heating of samples by microwave exposure (up to +60 °C) leads to partial inactivation of the protein.

Key words: children, breast milk, VEGF, immunity.

For citation: Dementieva Yu.N., Cherdantsev A.P., Dolgova D.R., Stenyushkina M.A., Bakhtogarimov I.R., Epifanova E.G. Vascular endothelial growth factor in breast milk. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(3): 61–65 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–3–61–65

Питание человека на самом раннем этапе жизни имеет большое значение для роста и созревания тканей и органов. Грудное молоко предназначено для удовлетворения потребностей новорожденных, обеспечивая достаточное количество

макро- и микроэлементов для роста и развития ребенка. Кроме того, оно содержит большое количество биоактивных соединений, которые, помимо других важных аспектов, способствуют созреванию иммунной системы младенцев. Состав груд-

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Дементьева Юлия Назымовна — ст. преподаватель кафедры педиатрии Ульяновского государственного университета, ORCID: 0000–0003–3011–4247

e-mail: basyrovayu@yandex.ru

Черданцев Александр Петрович — д.м.н., доц., проф. кафедры педиатрии Ульяновского государственного университета, ORCID: 0000–0001–6589–3354

Долгова Динара Ришатовна — к.б.н., доц., дир. Научно-исследовательского медико-биологического центра Ульяновского государственного уни-

верситета, ORCID: 0000–0001–5475–7031

Стенюшкина Мария Анатольевна — асс. кафедры педиатрии Ульяновского государственного университета, ORCID: 0000–0003–3246–6078

Епифанова Елена Геннадьевна — студент V курса медицинского факультета Ульяновского государственного университета

432017 Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42

Бахтогаримов Ильдар Рамильевич — аспирант 1-го года обучения Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта,

ORCID: 0000–0003–0937–313X.

119991 Москва, ул. Вавилова, д. 32-

ного молока динамичен и варьирует в зависимости от возраста матери, числа беременностей, индекса массы тела женщины, питания матери, времени суток, периода лактации и факторов окружающей среды [1, 2]. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения рекомендует кормить младенцев исключительно грудью в течение первых 6 мес жизни, а грудное вскармливание ребенка в сочетании с его адекватным питанием может продолжаться до 2 лет и старше [3]. Однако в современном мире женщины занимают активную жизненную позицию, поэтому создание индивидуального банка грудного молока для домашнего использования рассматривается как один из вариантов поддержания длительной лактации при выходе мамы на работу или учебу. В связи с этим остается актуальным изучение возможного влияния длительного хранения на сохранность биоактивных компонентов грудного молока.

Цель исследования: оценка концентрации фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в грудном молоке и периферической крови у женщин с различным

состоянием здоровья в динамике лактации, оценка влияния физических факторов на активность данного показателя.

Материал и методы исследования

В исследование включили 96 кормящих женщин, которых разделили на 3 группы: 1-я (контрольная) группа — 14 практически здоровых женщин с неосложненным течением беременности; 2-я группа — 42 женщины с наличием очагов хронической урогенитальной инфекции; 3-я группа — 40 женщин с очагами хронической инфекции экстрагенитальной локализации. Подбор кандидатов осуществляли в послеродовых отделениях ГУЗ ГКБ№1 «Перинатальный центр» г. Ульяновска и ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» по нормативным критериям Приказа МЗ РФ от 1 ноября 2012 г. №572н с учетом требований этического комитета Ульяновского государственного университета.

Образцы грудного молока брали в утренние часы с 9.00 до 10.00, при этом средняя порция сцеживалась во время кормления, что позволило стандартизиро-

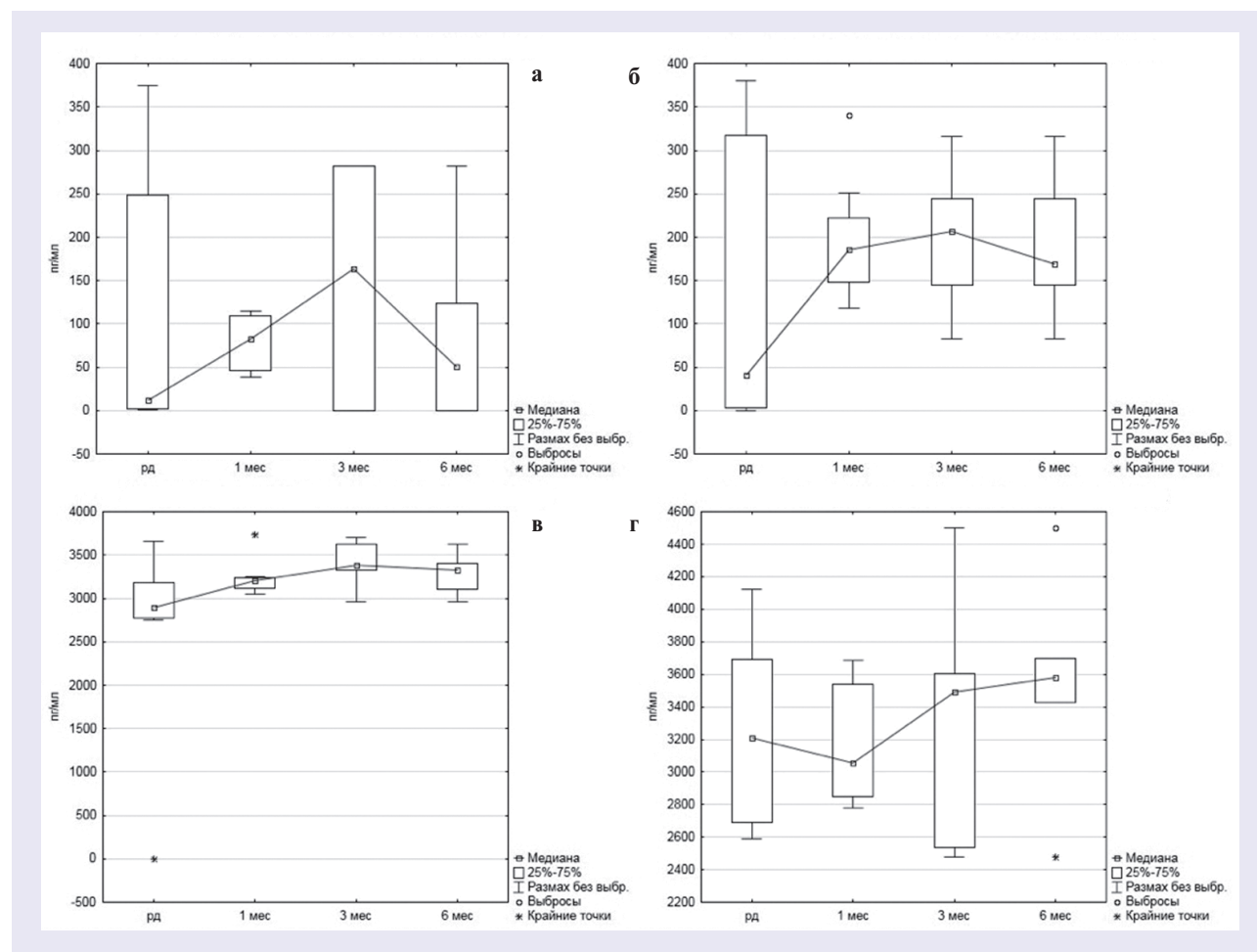


Рис. 1. Динамика концентрации VEGF в периферической крови (а, б) и грудном молоке (в, г) в спонтанной (а, в) и стимулированной (б, г) продукции у женщин 1-й группы.

Fig. 1. Dynamics of concentration in VEGF in peripheral blood (а, б) and breast milk (в, г) in spontaneous (а, в) and stimulated (б, г) production in women of group 1.

вать образцы. Для определения стимулированной продукции осуществляли предварительную подготовку образцов с использованием стандартизированной системы «Цитокин-Стимул-Бест» (производитель ЗАО «Вектор-Бест», Россия). В течение 24 ч выполняли культивирование и стимуляцию клеток комплексом поликлональных активаторов, содержащим фитогемагглютинин в концентрации 4 мкг/мл, конканавалин-А — 4 мкг/мл и липополисахарид — 2 мкг/мл. Образцы грудного молока и периферической крови для проведения лабораторной части исследования брали на 3–5-е сутки после родов, затем через 1, 3 и 6 мес лактации.

Для оценки влияния физических факторов на уровень VEGF в грудном молоке использовали разные режимы температурного воздействия:

— для оценки при низкой температуре образцы грудного молока брали в 4 пробирки эпендорфа и маркировали, затем в 1 образце определяли уровень VEGF до заморозки, остальные образцы хранили в течение 1, 3 и 6 мес в морозильной камере при температуре -20°C ;

— для оценки при высокой температуре образцы грудного молока после хранения в морозильной камере размораживали, затем определяли уровень VEGF до и после воздействия СВЧ-излучения в течение 30 с до температуры 60°C .

Статистический анализ полученных данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0. Для оценки различий между изучаемыми показателями в динамике применяли графический метод (диаграммы размаха), а также непараметрические методы (медианный тест, критерии Вилкоксона и Манна–Уитни).

Результаты и обсуждение

VEGF является митогеном эндотелиальных клеток, который помогает миграции моноцитов, способствует васкуляризации, что контролируется инсулиноподобным фактором роста-1. По данным литературы, VEGF с биологической точки зрения участвует в формировании кишечного барьера [4]. Нами показано, что уровень VEGF грудного молока в десятки раз превышает таковой в периферической крови (рис. 1–4).

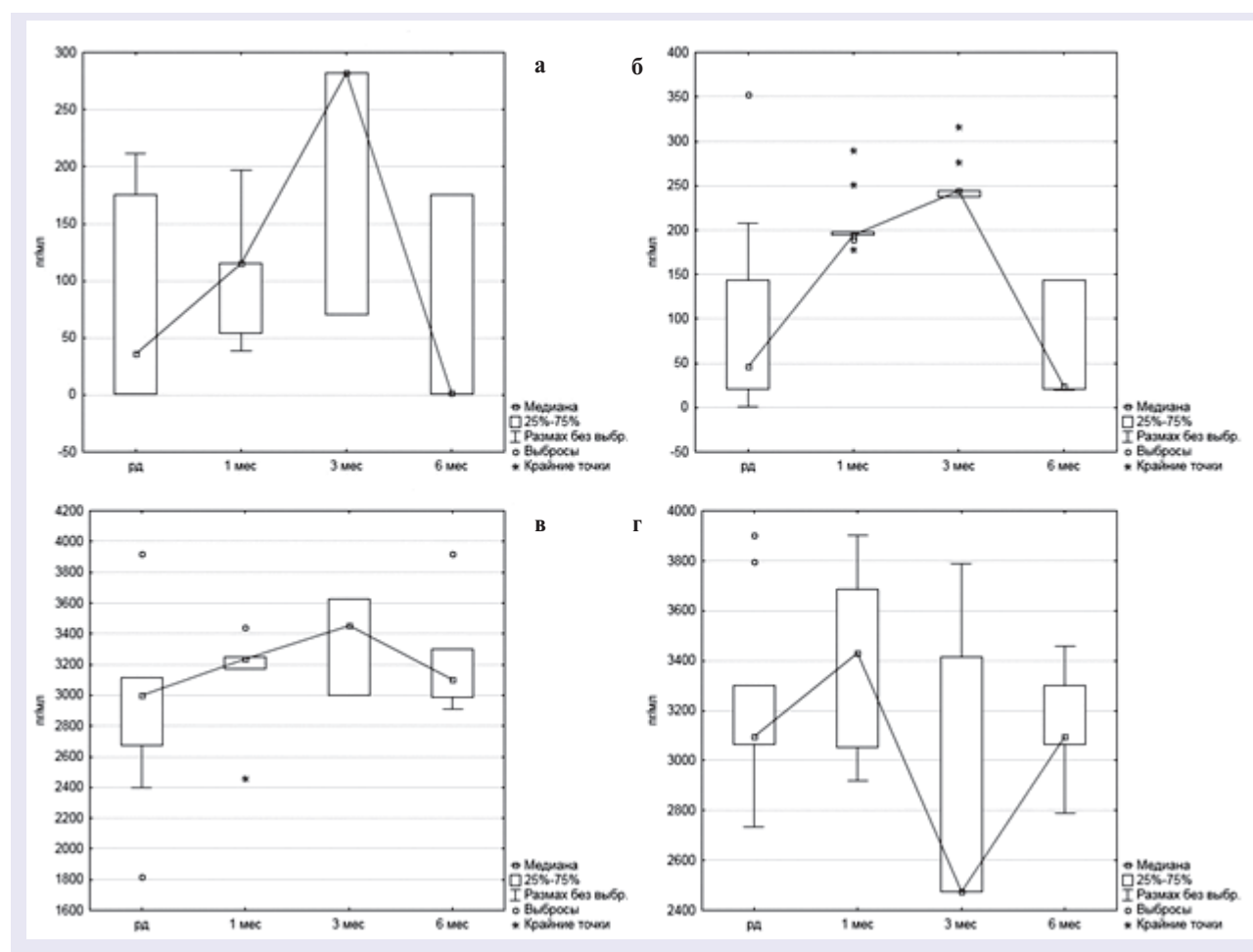


Рис. 2. Динамика концентрации VEGF в периферической крови (а, б) и грудном молоке (в, г) в спонтанной (а, в) и стимулированной (б, г) продукции у женщин 2-й группы.

Fig. 2. Dynamics of concentration in VEGF in peripheral blood (а, б) and breast milk (в, г) in spontaneous (а, в) and stimulated (бб, г) production in women of group 2.

VEGF в грудном молоке и периферической крови у здоровых женщин и женщин с хронической урогенитальной патологией продуцируется сразу после родов в активированном состоянии: под действием митогенактивации лейкоцитов мы не выявили кли-

нически значимого увеличения данного показателя в динамике наблюдения (см. рис. 1–3). У женщин с очаговой экстрагенитальной инфекцией отмечены достоверные различия в уровнях между стимулированной и спонтанной продукциями данного фактора

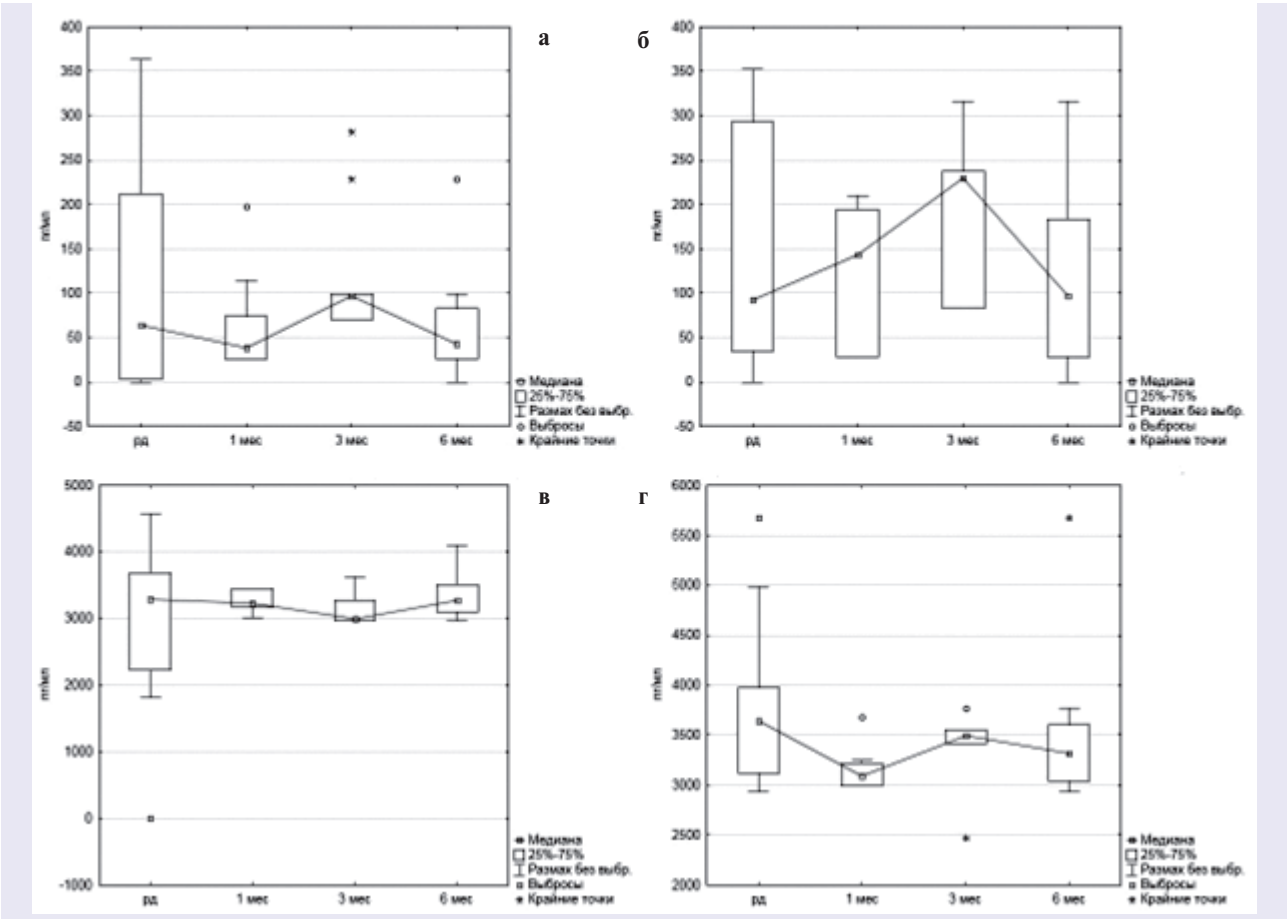


Рис. 3. Динамика концентрации VEGF в периферической крови (а, б) и грудном молоке (в, г) в спонтанной (а, в) и стимулированной (б, г) продукции у женщин 3-й группы.
Fig. 3. Dynamics of concentration in VEGF in peripheral blood (а, б) and breast milk (в, г) in spontaneous (а, в) and stimulated (б, г) production in women of group 3.

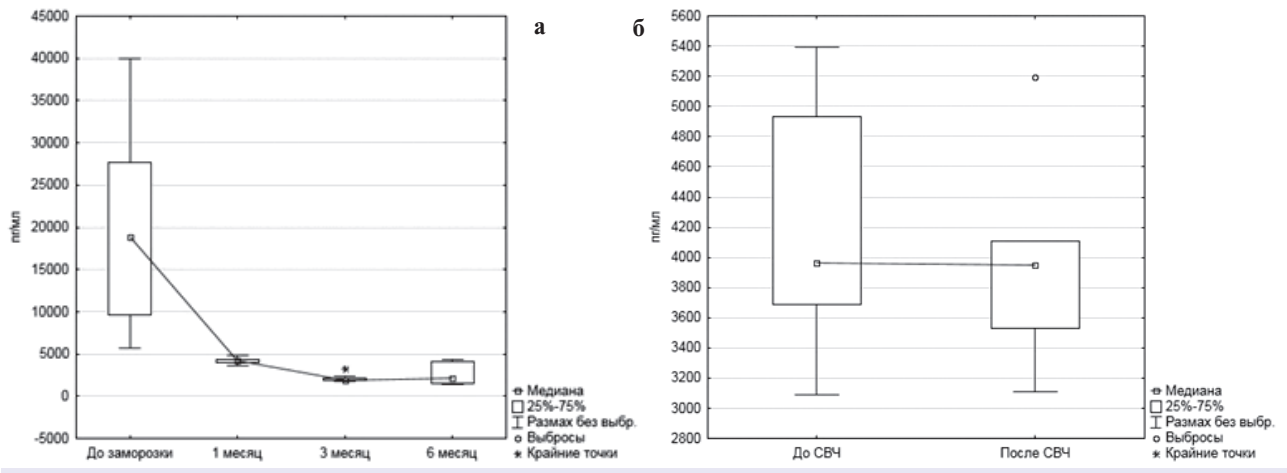


Рис. 4. Динамика концентрации VEGF в грудном молоке в условиях низкой температуры (а) и после нагревания (б).
Fig. 4. Dynamics of concentration in VEGF in breast milk under low temperature conditions (а) and after heating (б).

в периферической крови и грудном молоке на 1-м и 3-м месяцах лактации ($p<0,05$).

В динамике лактации уровень данного фактора в грудном молоке и периферической крови у всех женщин остается стабильным, достоверных различий не выявлено (см. рис. 1–3). В целом уровень VEGF в грудном молоке между сравниваемыми группами достоверно не изменялся и был относительно стабильным.

При оценке влияния физических факторов на уровень VEGF в грудном молоке отмечено, что после замораживания проб количество данного белка уменьшается практически в 10 раз. Уровень VEGF в образцах молока после замораживания (хранившихся 1 и 3 мес) достоверно снижается ($p<0,05$), однако в последующем различия в концентрации показателя в образцах проб (хранившихся 3 и 6 мес) не выявлялись ($p>0,05$). Нагревание проб молока в СВЧ-печи до температуры 60 °C в течение 30 с приводило к снижению уровня VEGF ($p<0,05$).

Заключение

Фактор роста эндотелия сосудов — одно из звеньев ангиогенеза. Он блокирует апоптоз эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, усиливает проницаемость сосудов и вазодилатацию, в то же время в грудном молоке проявляет различную активность при изменениях условий его хранения. В частности, этот показатель не меняется в пробах, полученных от женщин с различным уровнем здоровья во время беременности и лактации. Однако консервация молока при низкой температуре приводит к снижению уровня VEGF более чем в 4 раза сразу после замораживания, и затем постепенно снижается в течение 3 мес. Уровень VEGF в последующие месяцы криохранения остается стабильным, значительно превышающим сывороточную концентрацию. Быстрое нагревание проб методом СВЧ-воздействия (до температуры 60 °C) приводит к частичной инактивации белка, что нежелательно, так как ослабляет полезные свойства грудного молока.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Castillo-Castaneda P.C., García-González A., Bencomo-Alvarez A.E., Barros-Núñez P., Gaxiola-Robles R., Celina Méndez-Rodríguez L., Zenteno-Savín T. Micronutrient Content and Antioxidant Enzyme Activities in Human Breast Milk. *J Trace Elem Med Biol* 2019; 51: 36–41. DOI: 10.3390/nu11061307
2. Ballard O., Morrow A.L. Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin N Am* 2013; 60: 49–74. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.10.002
3. Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста. Методические рекомендации для Европейского

региона ВОЗ с особым акцентом на республики бывшего Советского Союза. ВОЗ, 2003. [Feeding and nutrition of infants and young children. Methodical recommendations for the WHO European Region with a special focus on the republics of the former Soviet Union. WHO, 2003 (in Russ)] <https://apps.who.int/iris/handle/10665/328924> / Ссылка активна на 04.05.2022

4. Slade H.B. Mucosal immunity: the immunology of breast-milk. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80(3): 348–356. DOI: 10.1016/0091–6749(87)90041–8

Поступила: 18.05.22

Received on: 2022.05.18

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.

Изменения структурно-функционального состояния миокарда и внутрисердечной гемодинамики как маркеры риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей подросткового возраста с ожирением и метаболическим синдромом

Л.В. Козлова¹, В.В. Бекезин², О.В. Пересецкая²

¹ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница», Смоленск, Россия;

²ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Changes in the structural and functional state of the myocardium and intracardiac hemodynamics as markers of cardiovascular risks in adolescent children with obesity and metabolic syndrome

L.V. Kozlova¹, V.V. Bekezin², O.V. Peresetskaya²

¹Smolensk Regional Children's Clinical Hospital, Smolensk, Russia;

²Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Ожирение — одна из важнейших проблем современной педиатрии. С целью изучения ранних рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей подросткового возраста с ожирением проведено обследование 85 детей с экзогенно-конституциональным ожирением в возрасте 12–18 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — 41 пациент с неосложненным первичным экзогенно-конституциональным ожирением, 2-я — 44 пациента с метаболическим синдромом. В контрольную группу вошли 20 практически здоровых подростков аналогичного возраста с нормальной массой тела. На основании комплексного исследования структурно-функционального состояния миокарда и внутрисердечной гемодинамики установлено, что ранними значимыми критериями риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей подросткового возраста с ожирением были инсулинорезистентность (НОМА-IR более 3,4), лабильная артериальная гипертензия, нарушенная релаксация и/или концентрическое ремоделирование левого желудочка.

Ключевые слова: дети, подростки, ожирение, метаболический синдром, гиперинсулинемия, структурно-функциональное состояние сердца.

Для цитирования: Козлова Л.В., Бекезин В.В., Пересецкая О.В. Изменения структурно-функционального состояния миокарда и внутрисердечной гемодинамики как маркеры сердечно-сосудистых рисков у детей подросткового возраста с ожирением и метаболическим синдромом. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 66–72. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-66-72

Obesity is one of the high-priority problems in modern pediatrics. To study early cardiovascular risks in adolescent children with obesity, 85 subjects with exogenous constitutional obesity at the age of 12–18 years were examined. The patients were divided into two groups: the first group, 41 patients with uncomplicated primary exogenous constitutional obesity, the second — 44 patients with obesity and metabolic syndrome; controls included 20 healthy adolescents of the same age with normal body weight. Based on a comprehensive study of the structural and functional state of the myocardium and intracardiac hemodynamics, it was found that the early significant criteria for cardiovascular risk in obese adolescent children were insulin resistance (HOMA-IR over 3.4), labile arterial hypertension, impaired relaxation, and/or concentric LV remodeling.

Key words: Children, adolescents, obesity, metabolic syndrome, hyperinsulinemia, structural and functional state of the heart.

For citation: Kozlova L.V., Bekezin V.V., Peresetskaya O.V. Changes in the structural and functional state of the myocardium and intracardiac hemodynamics as markers of cardiovascular risks in adolescent children with obesity and metabolic syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(3): 66–72 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-66-72

Ожирение — одна из важнейших проблем современной медицины. Его частота увеличивается, и в экономически развитых странах ожирение при-

обретает масштабы социально значимой патологии [1, 2]. Повышенный индекс массы тела служит одним из основных факторов риска таких неинфекционных заболеваний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, нарушения опорно-двигательной системы, некоторых онкологических заболеваний. Рост распространенности ожирения сопровождается и повышением смертности от сопутствующих ожирению заболеваний, что подтверждают данные, опубликованные Всемирным банком и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), согласно которым ежегодно около 3,4 млн взрослого населения умирают вследствие избыточной массы тела и ожирения [1]. Ожирение и артериальная гипертензия служат одними из основных симптомов, объединенных в понятие

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Козлова Людмила Вячеславовна — д.м.н. проф., засл. деятель науки РФ, засл. врач РФ, проф.-консультант Смоленской областной детской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-0625-2877

e-mail: milkozlova@yandex.ru

214019 Смоленск, ул. Маршала Конева, д. 30 В

Бекезин Владимир Владимирович — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Смоленского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9141-5348

Пересецкая Ольга Владимировна — к.м.н., доц. кафедры детских болезней Смоленского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4820-9658

e-mail: olga_peresec@inbox.ru

214019 Смоленск, ул. Крупской, д. 28

«метаболический синдром». Проблема метаболического синдрома как ключевого фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний — одна из приоритетных в современной фундаментальной и клинической медицине [3, 4]. Главными звеньями патогенеза метаболического синдрома в настоящее время считают абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность [5]. Механизмы глюкозотоксичности, липотоксичности, воспаления и окислительного стресса при развитии метаболического синдрома лежат в основе взаимосвязей между резистентностью к инсулину и дисфункцией эндотелия, которые способствуют утяжелению состояния, появлению метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [5–7]. С позиций концепции «сердечно-сосудистого континуума» метаболический синдром находится в самом центре предикторов сердечно-сосудистых заболеваний, так как включает факторы риска, общие для артериальной гипертензии, атеросклероза, ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2-го типа [6].

Наблюдается существенное увеличение распространенности ожирения не только среди взрослого населения, но и в популяции детей и подростков; за последнее двадцатилетие доля страдающих этим недугом в возрастной группе 6–11-летних увеличилась с 7 до 13%, в группе 12–19-летних — с 5 до 14%, ожирение выявлено у 5,5% сельских и 8,5% городских детей [8, 9]. По оценке ВОЗ, в 2014 г. около 41 млн детей младше 5 лет имели избыточную массу тела или ожирение.

Особую тревогу вызывает все чаще наблюдаемый факт регистрации основных маркеров метаболического синдрома у пациентов молодого возраста. Результаты исследований свидетельствуют, что эта патология в последнее время демонстрирует устойчивый рост даже среди подростков. Изучению структурно-функциональных изменений сердца у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом уделяется гораздо меньше внимания. В то же время именно в детском возрасте лежат истоки рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении и метаболическом синдроме, регистрируемые в дальнейшем у взрослых.

Цель исследования: на основании комплексной оценки структурно-функционального состояния миокарда и внутрисердечной гемодинамики у детей подросткового возраста с ожирением выявить ранние маркеры риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 85 детей с экзогенно-конституциональным ожирением в возрасте 12–18 лет, разделенных на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты с первичным экзогенно-конституциональным ожирением

($n=41$), неосложненным (SDS* индекса массы тела от +2,0 до +3,0), во 2-ю группу — пациенты с метаболическим синдромом ($n=44$). Группы не различались по половозрастному составу обследуемых. В исследование не включали детей с вторичным ожирением и моногенными формами ожирения или иной сопутствующей эндокринной патологией (аутоиммунный тиреозит, субклинический гипотиреоз и др.). Контрольную группу составили 20 практически здоровых подростков аналогичного возраста с нормальной массой тела (SDS индекса массы тела от $-1,0$ до $+1,0$).

Диагноз ожирения устанавливали согласно Рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков (2015), диагноз метаболического синдрома — согласно критериям Международной федерации диабета (2007): абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, артериальная гипертензия и высокий уровень глюкозы плазмы натощак. О метаболическом синдроме говорили при обязательном наличии абдоминального ожирения и 2 перечисленных выше критериев и более. У детей подросткового возраста до 16 лет для диагностики абдоминального ожирения использовали центильные таблицы [10], у лиц старше 16 лет — критерии абдоминального ожирения для взрослых (окружность талии у мужчин >94 см, у женщин >80 см). Показатели артериального давления оценивали с учетом возраста, роста и пола согласно «Клиническим рекомендациям. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков» [11]. Показатели систолического и/или диастолического давления более 95-го перцентиля расценивали как артериальную гипертензию.

Уровень общего холестерина определяли в сыворотке крови энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов АО Vital diagnostics (Санкт-Петербург) и оценивали с учетом рекомендаций ВОЗ (1999) и Европейских рекомендаций III пересмотра (2003). Мочевую кислоту определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов Ольвекс Диагностикум (Россия). Пероральный глюкозотолерантный тест проводили по стандартной методике, для оценки использовали «Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена» (ВОЗ, 1999–2013). Для определения иммунореактивного инсулина применяли иммуноферментный метод с использованием наборов «DRG-Техсистемс» (США). Рассчитывали индекс HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment = $I_0 \cdot G_0 / 22,5$ (норма $<3,4$); где G_0 — уровень глюкозы натощак, I_0 — уровень инсулина натощак. Значение HOMA-IR принимали как пороговое для диагностики инсулинорезистентности у подростков.

* SDS — standard deviation score.

Эходоплерографическое исследование сердца проводили на ультразвуковом аппарате Sonos-100 (Hewlett Packard США). Для изучения структур сердца использовали секторальные датчики с частотой 5 и 3,5 мГц.

В качестве основных структурно-геометрических показателей левого желудочка определяли его конечный диастолический размер и толщину задней стенки в диастолу. Значения структурно-геометрических показателей левого желудочка использовали для расчета индексов, отражающих процесс его ремоделирования: индекс массы миокарда определяли в автоматическом режиме по формуле R. Devereux и N. Reichek, индекс относительной толщины стенки — отношение суммы толщины задней стенки и межжелудочковой перегородки к конечному диастолическому размеру. В зависимости от значений этих индексов выделяли различные типы геометрического ремоделирования левого желудочка (по классификации A. Ganau, 1992): нормальная геометрия, концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия, концентрическое ремоделирование.

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Характер распределения определяли с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Для сравнения величин при их нормальном распределении использовали критерий t Стьюдента; при распределении, не являющимся нормальным, использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Для сравнения качественных признаков использовали критерий Пирсона (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

По результатам проведенного исследования выявлены достоверные различия в структурно-функциональном состоянии сердца у детей 1-й группы (с ожирением) и 2-й группы (с метаболическим синдромом) как между группами, так и в сравнении с детьми контрольной группы (табл. 2). При этом у детей с метаболическим синдромом изменения эхокардиографических параметров, по сравнению с таковыми у детей с простым ожирением, характеризовались увеличением индекса массы миокарда и его отношения к объему левого желудочка, относительной толщине миокарда, конечному диастолическому и конечному систолическому индексам, E/A, которые характеризуют диастолическую функцию миокарда, и снижением времени изоволюметрического расслабления, фракций выброса и изгнания.

Одновременно следует отметить, что у детей 1-й группы по сравнению с детьми контрольной группы (см. табл. 2) достоверных отличий не выявлено, регистрировалась только тенденция к увеличению левого предсердия и корня аорты. У детей же 2-й группы диаметр левого предсердия и корень аорты были достоверно увеличены по сравнению с таковыми не только у детей контрольной группы, но и у детей 1-й группы (см. табл. 2). Увеличение этих параметров свидетельствовало о перегрузке левого желудочка как увеличенным объемом крови, так и давлением. При этом у детей с простым ожирением отношение индекса массы миокарда левого желудочка к его объему, отражающее эффективность систолы, было равно 1,06,

Таблица 1. Характеристика обследованных детей
Table 1. Characteristics of the examined children

Параметр	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=44)	Контрольная группа
Абдоминальное ожирение, n (%)	4 (9,8)	44 (100)*, **	0
Артериальное гипертензия, n (%)	0	17 (38,6)*, **	0
Лабильная артериальная гипертензия, n (%)	0	6 (13,6)**	0
Стабильная артериальная гипертензия, n (%)	0	11 (25,0)**	0
Нарушенная толерантность к глюкозе, n (%)	0	5 (11,4)	0
Индекс массы тела, кг/м ($M \pm m$)	28,9±1,31	30,8±1,42**	21,01±1,2
Окружность талии, см ($M \pm m$)	78,9±3,4	89,4±3,6*, **	69,2±2,9
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л ($M \pm m$)	4,31±0,21	4,82±0,24	4,18±0,31
Общий холестерин, ммоль/л $M \pm m$	4,11±0,19	4,95±0,25*, **	4,1±0,22
Мочевая кислота, мкмоль/л ($M \pm m$)	279,3±22,1	382,1±20,3*, **	253,3±15,3
Иммунореактивный инсулин, мкед/л ($M \pm m$)	10,29±1,23	32,34±2,51*, **	6,41±0,7
НОМА-IR ($M \pm m$)	1,88±0,19	8,09±0,47*, **	1,2±0,18

Примечание. Различия достоверны ($p < 0,05$) * — между 1-й и 2-й группами; ** — между 2-й и контрольной группами.

в то время как у детей с метаболическим синдромом превышало его на 32,1%, составляя 1,40. Прирост указывал на увеличение массы миокарда левого желудочка по отношению к объему крови, который он вмещает. Прогрессивное увеличение массы миокарда, которое было максимально выражено у детей с метаболическим синдромом, как известно, происходит в результате рабочей гипертрофии стенок левого желудочка, приводящей к изменению жесткости камеры и фазовых характеристик работы сердца, т.е. ремоделированию миокарда. Таким образом, у детей и подростков с ожирением по мере нарастания клинико-гормонально-метаболических нарушений (инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия, артериальная гипертензия и др.) отмечались увеличение конечного диастолического индекса, массы миокарда левого желудочка, снижение сократительной способности миокарда, увеличение размеров корня аорты и левого предсердия.

Однако представленный анализ внутрисердечной гемодинамики и основных функций сердца у детей и подростков с ожирением не позволяет выявить особенности диастолической функции левого желудочка и закономерности его ремоделирования. Для оценки характера структурного ремоделирования левого желудочка, наряду с индексом массы миокарда, важно учитывать также относительную толщину мио-

карда, характеризующую форму левого желудочка. По данным литературы, независимо от артериального давления и возраста, ожирение увеличивает риск формирования гипертрофии левого желудочка и структурных изменений по типу концентрического ремоделирования и концентрической гипертрофии [7]. И действительно, согласно данным табл. 2, относительная толщина миокарда у детей с метаболическим синдромом была достоверно больше, чем у детей с простым ожирением, что отражало усиление процессов ремоделирования левого желудочка.

Результаты анализа частоты выявления разных типов ремоделирования левого желудочка при ожирении у детей показали, что нормальная геометрия имеется у большинства обследованных детей. При этом у детей с метаболическим синдромом в 27,3% случаев регистрировались различные варианты ремоделирования левого желудочка, что достоверно чаще, чем у детей с простым ожирением: концентрическое ремоделирование (13,63%), эксцентрическое ремоделирование (9,09%) и концентрическая гипертрофия (4,54%). При сравнении структуры вариантов ремоделирования левого желудочка у обследованных детей выявлено, что концентрическая гипертрофия регистрировалась только у пациентов 2-й группы. Известно, что данный вариант ремоделирования левого желу-

Таблица 2. Допплерэхокардиографические параметры у детей с ожирением, метаболическим синдромом и контрольной группы
Table 2. Doppler echocardiographic parameters in obese children with metabolic syndrome and the control group

Параметр ($M \pm m$)	Группа		
	1-я ($n=41$)	2-я ($n=44$)	контрольная ($n=10$)
ММЛЖ, г	106,74 \pm 6,41**	168,9 \pm 11,12*, **	79,2 \pm 7,01
ИММЛЖ, г/м ²	61,26 \pm 5,66	94,44 \pm 8,73*, **	51,42 \pm 7,37
КДИ, мл/м ²	63,48 \pm 2,03**	72,16 \pm 2,60*, **	54,05 \pm 36,16
КСИ, мл/м ²	22,79 \pm 0,81	28,19 \pm 0,78*, **	20,00 \pm 0,66
ЛП, мм	27,8 \pm 1,87	29,9 \pm 0,89*, **	26,1 \pm 1,44
АО, мм	22,9 \pm 1,79	25,4 \pm 1,18*, **	21,6 \pm 1,46
ФИ, %	35,4 \pm 1,48	33,2 \pm 1,04*, **	37,9 \pm 1,53
ФВ, %	67,20 \pm 1,23	61,07 \pm 1,85*, **	71,17 \pm 2,64
ТЗСЛЖ, мм	7,12 \pm 0,23	10,90 \pm 2,18*, **	5,91 \pm 1,16
МЖП, мм	5,81 \pm 0,19	6,52 \pm 0,19	6,01 \pm 0,11
ОТМ, мм	0,23 \pm 0,008	0,31 \pm 0,04*, **	0,21 \pm 0,07
ИММЖ/V (ЛЖ), г/мл·м ²	1,06 \pm 0,04	1,40 \pm 0,14*, **	0,97 \pm 0,16
Е/А	1,28 \pm 0,03**	1,52 \pm 0,02*, **	1,39 \pm 0,04
ВИВР, мс	88,3 \pm 2,71**	76,7 \pm 1,80*, **	68,7 \pm 1,41

Примечание. ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; КДИ — конечный диастолический индекс; КСИ — конечный систолический индекс; ЛП — левое предсердие; АО — аорта; ФИ — фракция изгнания; ФВ — фракция выброса; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; МЖП межжелудочковая перегородка; ОТМ — относительная толщина миокарда; ИММЛЖ/V (ЛЖ) — отношение индекса миокарда левого желудочка к объему левого желудочка; Е/А — отношение максимальной скорости потока крови в фазу быстрого наполнения к максимальной скорости потока в систолу предсердий; ВИВР — время изоволюметрического расслабления. Различия между параметрами достоверны ($p<0,05$) * — контрольной группы и 1-й и 2-й групп; ** — 1-й и 2-й групп.

дочка наиболее неблагоприятен и сопровождается ухудшением показателей диастолического расслабления. Наиболее выраженные нарушения систолической функции миокарда левого желудочка также отмечались у детей с метаболическим синдромом. Обращает внимание, что наименее благоприятный рестриктивный тип диастолической дисфункции, характеризующийся значительным увеличением показателя Е/А и уменьшением времени изоволюметрического расслабления, регистрировался только у детей с метаболическим синдромом (см. табл. 2; табл. 3).

В то же время у 14,6% детей с простым ожирением отмечалась нарушенная (замедленная) релаксация левого желудочка, свидетельствующая о начальных проявлениях диастолической дисфункции. Следует отметить, что функциональные изменения левого желудочка опережали его структурные изменения, т.е. процессы ремоделирования. Так, систолическая дисфункция левого желудочка была выявлена у 43,8% детей 2-й группы, имеющих нормальную геометрию желудочка. При этом наиболее выраженные структурно-функциональные изменения сердца (рестриктивный тип диастолической дисфункции и концентрическая гипертрофия левого желудочка) регистрировались у детей с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией.

Проведенный корреляционный анализ между индексом НОМА-IR и эхокардиографическими показателями выявил следующие взаимосвязи: у детей с простым ожирением регистрировалась более тесная корреляция между массой миокарда и индексом массы миокарда левого желудочка, с одной стороны, и индексом НОМА-IR, с другой, по сравне-

нию с аналогичными показателями в группе детей с метаболическим синдромом. При этом у детей с ожирением (табл. 4) прослеживалась также прямая корреляция между НОМА-IR и параметрами, характеризующими сократительную способность миокарда (фракция выброса, конечный диастолический и конечный систолический индексы), а также между индексом массы миокарда левого желудочка и фракцией выброса ($r=0,36$; $p<0,05$).

Полученные результаты можно объяснить наличием кардиопротекторного эффекта инсулина (компенсаторная гиперинсулинемия на фоне начала формирования инсулинорезистентности), о чем свидетельствовала прямая корреляция между НОМА-IR/иммунореактивным инсулином и индексом массы миокарда левого желудочка.

Обсуждение

Отсутствие достоверной корреляции между показателем, характеризующим систолическую функцию левого желудочка (фракция выброса), и НОМА-IR, а также между индексом массы миокарда левого желудочка и фракции выброса у детей с метаболическим синдромом можно объяснить несколькими причинами. С одной стороны, у отдельных детей 2-й группы систолическая функция левого желудочка была еще не нарушена за счет компенсаторного увеличения массы миокарда при нарастании компенсаторной гиперинсулинемии, а с другой — у некоторых детей на фоне длительного сохранения инсулинорезистентности регистрировались дистрофические изменения миокарда, сопровождающиеся снижением его систолической функции. Так, миокардиодистрофия, подтвержденная результа-

Таблица 3. Частота выявления различных вариантов диастолической дисфункции левого желудочка у детей с ожирением и метаболическим синдромом
Table 3. Frequency of occurrence of various variants of left ventricular diastolic dysfunction in children with obesity and metabolic syndrome

Группа	Вариант диастолической дисфункции левого желудочка, n (%)		
	отсутствует	нарушена (замедлена) релаксация	рестриктивный тип
1-я (n=41)	35 (85,4)	6 (14,6)*	0*
2-я (n=44)	18 (40,9)	20 (45,5)	6 (13,6)

Примечание. ДД — диастолическая дисфункция; * — достоверные различия между 1-й и 2-й группами ($p<0,05$).

Таблица 4. Корреляции между эхокардиографическими параметрами и показателями индекса НОМА-IR
Table 4. The correlation between echocardiographic parameters and indicators of the HOMA-IR index

НОМА-IR Группа	Коэффициент корреляции (r ; $p<0,05$)						
	ММЛЖ	ИММЛЖ	ФВ	МЖП	КДИ	КСИ	ТЗСЛЖ
1-я (n=41)	0,33	0,35	0,31	−0,66	0,56	0,76	−0,65
2-я (n=44)	0,23	0,27	—	0,29	—	—	0,28

Примечание. ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ — фракция выброса; МЖП — межжелудочковая перегородка; КДИ — конечный диастолический индекс; КСИ — конечный систолический индекс; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка.

тами эхокардиографического исследования, у детей с метаболическим синдромом регистрировалась в 2,79 раза чаще ($p < 0,05$), чем у детей с неосложненным ожирением.

Анализ результатов исследования, характеризующего структурно-функциональное состояние сердца, показал, что у 59,1% детей с метаболическим синдромом регистрировалась диастолическая дисфункция левого желудочка, что в 4,01 раза чаще, чем у детей с простым ожирением. Необходимо отметить, что в 13,6% случаев у детей с метаболическим синдромом диагностировался наименее благоприятный вариант диастолической дисфункции — рестриктивный.

Признаки ремоделирования левого желудочка были выявлены у 27,35% детей с метаболическим синдромом. При этом диастолическая дисфункция левого желудочка была наиболее ранним критерием структурно-функциональных изменений сердца у детей с метаболическим синдромом и регистрировалась у 43,8% детей с нормальной геометрией левого желудочка. У 95,1% детей с простым ожирением определялась нормальная геометрия левого желудочка. Это позволило нам предположить, что инсулинемия при сохраненной чувствительности к инсулину выполняла на начальных стадиях защитную роль.

Заслуживает внимания и то, что у ряда детей при ожирении увеличение массы миокарда левого желудочка сопровождалось усилением сократительной способности миокарда без нарастания его относительной толщины. У детей с метаболическим синдромом компенсаторная хроническая гиперинсулинемия, развившаяся на фоне инсулиноре-

зистентности, оказывала отрицательное влияние на структурно-функциональное состояние сердца. Увеличение массы миокарда левого желудочка у детей с метаболическим синдромом не сопровождалось повышением сократительной способности миокарда, однако приводило к увеличению относительной толщины миокарда и, соответственно, развитию процессов ремоделирования левого желудочка. Данные изменения наряду с выявленной артериальной гипертензией (как лабильной, так и стабильной) служат маркерами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

Таким образом, у детей подросткового возраста с метаболическим синдромом структурно-функциональная перестройка работы сердца в 27,3% случаев проявляется различными вариантами ремоделирования левого желудочка. У 59,1% детей 2-й группы определяется диастолическая дисфункция. При этом уже в 13,6% случаев диагностируется наименее благоприятный вариант диастолической дисфункции — рестриктивный. Выявление таких маркеров риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей подросткового возраста с ожирением как инсулинорезистентность (НОМА-IR более 3,4), лабильная артериальная гипертензия, нарушенная релаксация и/или концентрическое ремоделирование левого желудочка служат основанием для назначения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение диастолической дисфункции и развития в последующем сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии ее решения. Под ред. F. Branca, H. Nikogosian, T. Lobstein. Копенгаген: Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения, 2009; 392. [F. Branca, H. Nikogosian, T. Lobstein, editors. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2009; 392. (in Russ.)] Доступ по: <http://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/challenge-of-obesity-in-the-who-european-region-and-the-strategies-for-response-the> / Ссылка активна на 29.04.2022.
2. Бронникова В.В., Мошков В.И. Рост ожирения: причины, экономические последствия, меры профилактики. Фундаментальные и прикладные исследования кооперативного сектора экономики 2017; 2: 69–76. [Bronnikova V.V., Moshkov V.I. Growth of obesity: causes, economic consequences, measures of prevention. Fundamental'nye i prikladnye issledovaniya kooperativnogo sektora ekonomiki 2017; 2: 69–76. (in Russ.)]
3. Lopes H.F., Correa-Giannella M.L., Consolim-Colombo F.M., Egan B.M. Visceral adiposity syndrome. Diabetol Metab Syndr 2016; 8: 40. DOI: 10.1186/s13098-016-0156-2
4. Ryu H., Jung J., Cho J., Chin D.L. Program Development and Effectiveness of Workplace Health Promotion Program for Preventing Metabolic Syndrome among Office Workers. Int J Environ Res Public Health 2017; 14(8): 878. DOI: 10.3390/ijerph14080878
5. Крысанова В.С., Журавлева М.В., Сереброва С.Ю. Социальная и экономическая значимость избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации. Основные подходы к лечению ожирения. РМЖ 2015; 26: 1534–1537. [Krysanova V.S., Zhuravleva M.V., Serebrova S.Yu. Social and economic significance of overweight and obesity in the Russian Federation. Basic approaches to the treatment of obesity. RMZH 2015; 26: 1534–1537. (in Russ.)]
6. Порядин Г.В., Осолок Л.Н. Патофизиологические аспекты метаболического синдрома. Лечебное дело 2011; 4: 4–10. [Poryadin G.V., Oskolok L.N. Pathophysiology of metabolic syndrome. Lechebnoe delo 2011; 4: 4–10. (in Russ.)]
7. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. Москва: МЕДпресс-информ, 2021; 120. [Rojtberg G.E. Metabolic syndrome. Moskva: MEDpress-inform, 2021; 120. (in Russ.)]
8. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козарено А.А., Воробьева Ю.В. Особенности структуры, морфологии и функции сердца при ожирении. Российский кардиологический журнал 2012; 4(96): 93–99. [Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Kozareno A.A., Vorob'eva Yu.V. Features of the structure, morphology and function of the heart in obesity. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2012; 4(96): 93–99. (in Russ.)]
9. Популо Г.М., Сафоненко С.В. Изучение проблемы избыточной массы тела учащейся молодежи. Азимут науч-

- ных исследований: педагогика и психология 2017; 6(3): 195–198. [Populo G.M., Safonenko S.V. Research of the youth overweight problem. Azimut nauchnykh issledovaniy: pedagogika i psihologiya 2017; 6(3): 195–198. (in Russ.)]
10. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. Москва: Практика, 2015; 136. [Guide for the diagnosis, treatment and prevention of obesity in children and adolescents. Moskva: Praktika, 2015; 136. (in Russ.)]
 11. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F., Taji-ma N., Silink M., Arslanian S. et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. *Pediatr Diab* 2007; 8(5): 299–306.
 12. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Системные гипертензии 2020; 17(2): 7–35. [Aleksandrov A.A., Kisliak O.A., Leontyeva I.V. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. *Sistemnye gipertenzii* 2020; 17(2): 7–35. (in Russ.)] DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200126

Поступила: 18.05.2022

Received on: 2022.05.18

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.

Комплексная диагностика артериальной гипертензии у юных атлетов различной спортивной специализации

Л.А. Балыкова¹, С.О. Ключников², С.А. Ивянский¹, А.А. Широкова¹, О.М. Солдатов³,
Ю.О. Солдатов³, А.В. Самарин⁴, Н.А. Аширова⁴, Р.А. Беспалов¹

¹ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия;
²Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, Москва, Россия;
³ГБУЗ Республики Мордовия «Детская республиканская клиническая больница», Саранск, Россия;
⁴ГАУЗ Республики Мордовия «Республиканский врачебно-физкультурный диспансер», Саранск, Россия

Comprehensive diagnosis of arterial hypertension in athletes specializing in various sports

L.A. Balykova¹, S.O. Klyuchnikov², S.A. Ivyansky¹, A.A. Shirokova¹, O.M. Soldatov³,
Yu.O. Soldatov³, A.V. Samarin⁴, N.A. Ashirova⁴, R.A. Bepalov¹

¹Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russia;
²Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia;
³Children's Republican Clinical Hospital, Saransk, Russia;
⁴Republican Medical and Physical Education Dispensary, Saransk, Russia

В то время как для взрослых спортсменов повышение артериального давления служит одной из основных причин отвода от занятий спортом по медицинским показаниям, для детей этот вопрос только изучается. Распространенность, факторы риска развития артериальной гипертензии и поражение органов-мишеней в популяции молодых (молоче 18 лет) спортсменов различной спортивной специализации и уровня мастерства не определены.

Цель данной работы состояла в оценке распространенности артериальной гипертензии среди высоко тренированных молодых спортсменов. Установлено, что в популяции спортсменов уровень артериального давления, а также маркеры маскированной артериальной гипертензии варьируют в широких пределах, в зависимости от способа диагностики, спортивной специализации и профессионального стажа (0–23%), и представлены в основном у юных атлетов, занятых в игровых видах спорта.

Ключевые слова: дети, высокочластные спортсмены, артериальная гипертензия, стресс-тестирование, гипертрофия миокарда, сердечно-сосудистая адаптация.

Для цитирования: Балыкова Л.А., Ключников С.О., Ивянский С.А., Широкова А.А., Солдатов О.М., Солдатов Ю.О., Самарин А.В., Аширова Н.А., Беспалов Р.А. Комплексная диагностика артериальной гипертензии у юных атлетов различной спортивной специализации. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 73–80. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–3–73–80

While for adult athletes, increasing blood pressure is one of the main reasons for withdrawing from sports for medical reasons, for children this issue is only being studied. Prevalence, risk factors for arterial hypertension and target organ involvement in young (under 18 years old) athletes' population of different sports specialization and skill levels have not yet been determined. The purpose of this work was an attempt to determine the arterial hypertension prevalence depending on sports affiliation among highly trained young athletes. It was determined that in athletes the blood pressure's level, as well as some markers of hidden hypertension, vary significantly (0–23%) depending on diagnostics method, sports specialization, and professional experience.

Key words: Children, high-class athletes, arterial hypertension, stress testing, myocardial hypertrophy, cardiovascular adaptation.

For citation: Balykova L.A., Klyuchnikov S.O., Ivyansky S.A., Shirokova A.A., Soldatov O.M., Soldatov Yu.O., Samarin A.V., Ashirova N.A., Bepalov R.A. Complex diagnosis of arterial hypertension in athletes specializing in various sports. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(3): 73–80 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–3–73–80

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Балыкова Лариса Александровна — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, дир. медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000–0002–2290–0013

Ивянский Станислав Александрович — к.м.н., доц. кафедры педиатрии медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, ORCID: 0000–0003–0087–4421

Широкова Анастасия Александровна — асс. кафедры педиатрии медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева

Беспалов Руслан Алексеевич — студент V курса медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева 430068 Саранск, ул. Ульянова, д. 26А

Ключников Сергей Олегович — д.м.н., проф., рук. научно-исследова-

тельской лаборатории медицинских проблем в спорте высших достижений Федерального научного клинического центра спортивной медицины и реабилитации ФМБА России

121059 Москва, ул. Б. Дорогомиловская, д. 5

Солдатов Олег Михайлович — к.м.н., гл. врач Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0001–9892–6060

Солдатов Юрий Олегович — к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики Детской республиканской клинической больницы 430032 Саранск, ул. Р. Люксембург, д. 15

Самарин Андрей Владимирович — зам. гл. врача Республиканского врачебно-физкультурного диспансера

Аширова Наталья Александровна — к.м.н., гл. врач Республиканского врачебно-физкультурного диспансера

430005 Саранск, ул. Ботевградская, д. 25

Взаимосвязь физической нагрузки и повышения артериального давления (АД) известна давно. Хорошо изучено негативное влияние силовых нагрузок на морфологию (концентрическое и эксцентрическое ремоделирование) миокарда и сосудистой стенки с повышением ее жесткости и уровня АД [1, 2]. Однако, учитывая, что высокоинтенсивные тренировки на выносливость также приводят к ремоделированию миокарда с повышением его жесткости, а пиковые подъемы АД способствуют формированию дисфункции эндотелия, можно предположить наличие патологических перестроек сердечно-сосудистой системы, приводящих к артериальной гипертензии и у лиц, занятых циклическими и игровыми видами спорта [3].

Однако мнения специалистов в отношении распространенности артериальной гипертензии в популяции несовершеннолетних атлетов немногочисленны и неоднозначны, вероятно, вследствие множества специфических факторов, определяющих уровень системного АД (спортивная специализация, режим тренировочных нагрузок, организации тренировочного процесса и т.д.). Кроме того, распространенность артериальной гипертензии у молодых атлетов, как и в общей популяции детей и подростков, значительно варьирует в зависимости от способа ее выявления и критериев диагностики [4–6].

В связи с этим оценка распространенности артериальной гипертензии среди детей и подростков, привлеченных к регулярным интенсивным физическим нагрузкам с различным стажем и спортивной принадлежностью, представляет весьма значимый практический интерес.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены 80 юных атлетов 10–16 лет ($14,6 \pm 2,4$ года), среди которых 59 юношей, находящихся на окончании этапа совершенствования спортивного мастерства, а также в преддверии этапа высшего спортивного мастерства, регулярно тренирующихся не менее 9 ч в неделю. Исследование проведено в период между соревнованиями, в течение базового цикла подготовки спортсменов.

В соответствии с целью исследования сформировано 3 группы спортсменов с учетом спортивной специализации, находящихся на этапах совершенствования спортивного мастерства, а также высшего спортивного мастерства. В 1-ю группу вошли 39 представителей игровых видов спорта (хоккей) со средней длительностью занятий $7,7 \pm 1,74$ года. Во 2-ю группу включены 20 представителей сложно-координационных видов спорта, занимающихся в среднем $5,6 \pm 1,19$ года. В 3-ю группу объединили 20 детей, занимающихся циклическими видами спорта (лыжные гонки/биатлон) с длительностью занятий $8,4 \pm 1,83$ года. Контрольную группу составили 100 практически здоровых нетренированных подростков аналогичного пола и возраста.

«Офисное» измерение АД проводили аускультативным методом, при интерпретации результатов использовали действующие клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков, определяя артериальную гипертензию как превышение значений 95-го перцентиля для соответствующего возраста, пола и роста [7]. Электрокардиографию осуществляли с помощью аппарата SCHILLER AT-1 по стандартной методике с трактовкой выявленных отклонений согласно Международным рекомендациям по интерпретации электрокардиограммы у атлетов [8].

Эхокардиографию выполняли на ультразвуковом сканере Toshiba Applio 400 с цветовым доплеровским картированием. Результаты оценивали по центильным таблицам в соответствии с возрастом и массой тела ребенка. Критерием гипертрофии миокарда левого желудочка считали индекс массы миокарда ≥ 110 г/м² у мальчиков и ≥ 70 г/м² у девочек. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили по стандартной методике на аппаратно-программном комплексе «Кардиотехника-04 АД» с диагностикой артериальной гипертензии по центильным таблицам для 24-часового мониторирования АД, оценку параметров эластичности периферических сосудов — с помощью диагностического комплекса «АнгиоСкан» (Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica v.6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных признаков выполнено с помощью средней арифметической (M), стандартной ошибки средней (m). Сравнительный анализ количественных переменных произведен при помощи критерия t Стьюдента для зависимых и независимых выборок при нормальном распределении признака; для выборок с неизвестным/ненормальным распределением применяли парный критерий Вилкоксона. Качественные показатели представлены в виде абсолютных чисел и доли (в %) от общего числа в выборке в целом или в соответствующей группе/подгруппе; для сравнения качественных переменных использованы критерии χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для установления зависимости между признаками применяли корреляционный анализ с использованием критерия линейной корреляции Пирсона.

Статья подготовлена в рамках составной части прикладной научно-исследовательской работы «Научно-методическое обоснование комплексной программы ранней диагностики артериальной гипертензии у спортсменов до 18 лет, членов спортивных сборных команд Российской Федерации» (шифр темы: «Гипертензия-21», код темы:

67.003.21.800), выполненной совместно с ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России по государственному заданию на 2021–2023 гг.

Результаты

При оценке уровня «офисного» АД не выявлено статистически значимых различий между группами. Однако представители 3-й группы демонстрировали наименьший ($p<0,05$) уровень диастолического артериального давления при объективном обследовании. Оценка уровня системного АД с использованием таблиц центильного распределения для соответствующего пола, возраста и роста отчетливо продемонстрировала заметную ($p<0,05$) разницу между представителями игровых видов спорта и остальными спортсменами (рис. 1). Именно хоккеисты демонстрировали на первичном приеме в 10 и 2,97% слу-

чаев повышение АД, соответствующее высокому нормальному АД и артериальной гипертензии 1-й степени, тогда как в других группах в ходе углубленного медицинского обследования артериальная гипертензия не выявлена ($p<0,05$). Более того, у спортсменов 1-й группы повышение АД отмечалось статистически значимо чаще, чем в контрольной ($p<0,05$).

При изучении факторов, определяющих уровень АД (рис. 2), установлено, что помимо роста на него также оказывали влияние длительность занятия спортом и спортивная специализация. При этом достаточно устойчивая связь между уровнем АД и длительностью спортивных занятий ($r=0,47$) отмечалась у представителей игровых видов спорта.

Поскольку у 30–40% подростков имеется избыточная реакция артериального давления на беседу с врачом («гипертония белого халата»), одним из основ-

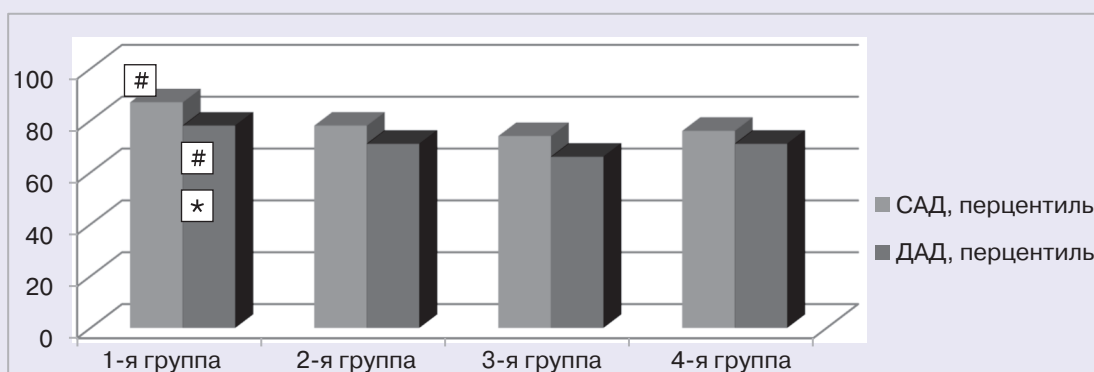


Рис. 1. Уровень системного артериального давления по результатам клинического обследования.

САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Отличия соответствующих показателей статистически значимы ($p<0,05$): * — 2-й и 3-й групп, # — группы контроля.

Fig. 1. Systemic blood pressure level of based on clinical examination results).

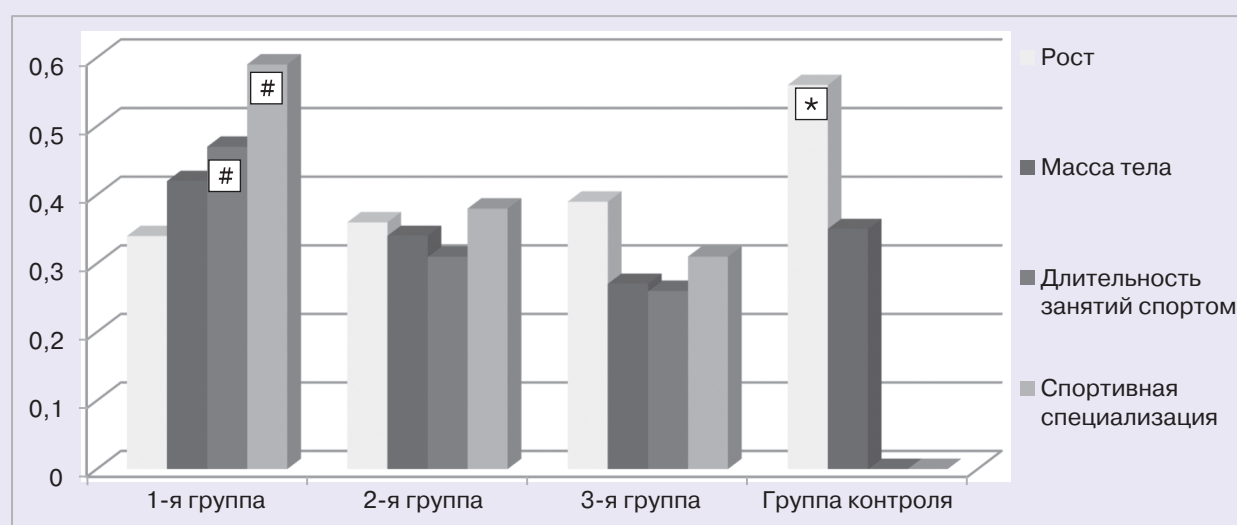


Рис. 2. Уровень взаимосвязи некоторых факторов и системного АД в обследуемых группах.

Отличия от соответствующих показателей статистически значимы ($p<0,05$): * — группы контроля, # — 2-й и 3-й групп.

Fig. 2. The level of relationship between some factors and systemic blood pressure in the surveyed groups.

ных методов диагностики артериальной гипертензии, рекомендованным для исключения данного феномена у спортсменов, служит суточное мониторирование АД [9]. Основные результаты суточного мониторирования АД у обследованных нами атлетов представлены в табл. 1. Установлено, что средние уровни АД, а также максимальное систолическое АД, индекс гипертензии, вариабельность систолического АД, среднее систолическое АД ночью, суточный индекс систолического АД были выше у атлетов 1-й группы ($p<0,05$). При этом систолическая артериальная гипертензия (средний уровень систолического АД, превосходящий 95-й центиль) у хоккеистов определялась статистически значимо чаще, чем у представителей других видов спорта (23 и 14% соответственно), а повышение диастолического АД определялось только у 8% атлетов 1-й группы, причем преимущественно на этапе высшего спортивного мастерства.

В 1-й и 2-й группах выявлено в 2–3 раза больше лиц, у которых систолическое и диастолическое АД

в ночные часы снижается недостаточно (non-dippers) по сравнению с таковым у атлетов 3-й группы (рис. 3). При этом лица, у которых систолическое и диастолическое АД в ночные часы снижается чрезмерно (over-dippers), были только в 3-й группе ($p<0,05$).

По данным стандартной электрокардиографии классические «вольтажные» критерии гипертрофии миокарда левого желудочка не обнаружены ни у одного атлета. Результаты эхокардиографии выявили наибольшее увеличение конечного диастолического размера левого желудочка в 3-й группе ($p<0,05$). Среднегрупповые значения массы миокарда левого желудочка и его индекса в 1-й и 3-й группах находились на паритетных уровнях и превосходили аналогичный показатель 2-й группы ($p<0,05$; табл. 2).

Несмотря на то что среднегрупповые значения индекса массы миокарда левого желудочка в 1-й и 2-й группах не имели выраженных отличий, значения толщины задней стенки левого желу-

Таблица 1. Некоторые показатели суточного мониторирования артериального давления
Table 1. Some parameters of 24-hour blood pressure monitoring

Показатель	День			Ночь		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа
САД, мм рт.ст.	среднее	119,04±16,1	118,3±13,4	117,4±14,8	105,7±17,3**	102,4±11,9
	максимальное	168,8±20,4#	161,9±17,2	162,3±16,2	122,7±17,9	121,3±16,1
	минимальное	104,9±13,9	103,1±12,7	98,7±11,9	96,8±9,5**	93,0±8,2
	индекс гипертензии, %	15,0±3,6#	13,7±2,9	12,2±1,5	8,5±1,3**	7,14±1,4
	вариабельность	17,5±2,4#	13,0±2,1	10,4±1,6	15,8±2,9	15,4±2,8
ДАД, мм рт.ст.	среднее	69,8±6,4	68,6±7,6	72,2±8,6	62,0±10,6	60,9±7,4
	максимальное	80,1±6,8	79,7±6,2	82,9±8,4	75,6±12,8	75,6±8,6
	минимальное	63,7±7,8	62,0±6,8	64,3±6,9	57,9±6,8	52,6±5,6
	индекс гипертензии, %	8,2±1,9	7,9±1,8	11,4±2,1	8,7±1,05	6,6±0,9
	вариабельность	12,9±1,6	10,6±1,4	14,6±1,7	12,9±1,3	14,3±1,2
		1-я группа		2-я группа		3-я группа
Суточный индекс САД		11,0±1,7		14,5±1,5*		15,5±1,7*
Суточный индекс ДАД		11,2±1,05		11,2±1,3		11,7±1,8

Примечание. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Отличия от соответствующих показателей статистически значимы ($p<0,05$): * — 1-й группы, ** — 3-й группы, # — 2-й и 3-й групп.

Таблица 2. Некоторые показатели эхокардиографии
Table 2. Some EchoCG parameters

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Конечный диастолический размер левого желудочка, мм	46,8±5,41	44±6,698	49,9±6,81**
Фракция выброса левого желудочка, %	69,6±6,59	69,7±6,85	71,9±8,73
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	8,0±1,54	7,1±1,73	7,3±1,69
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	8,7±1,75	7,21±1,61	8,4±1,48
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м²	79,9±12,4	70,5±7,9*	79,5±7,1

Примечание. Отличия соответствующих показателей статистически значимы ($p<0,05$): * — 1-й и 3-й групп, ** — 2-й группы, # — 1-й и 2-й групп.

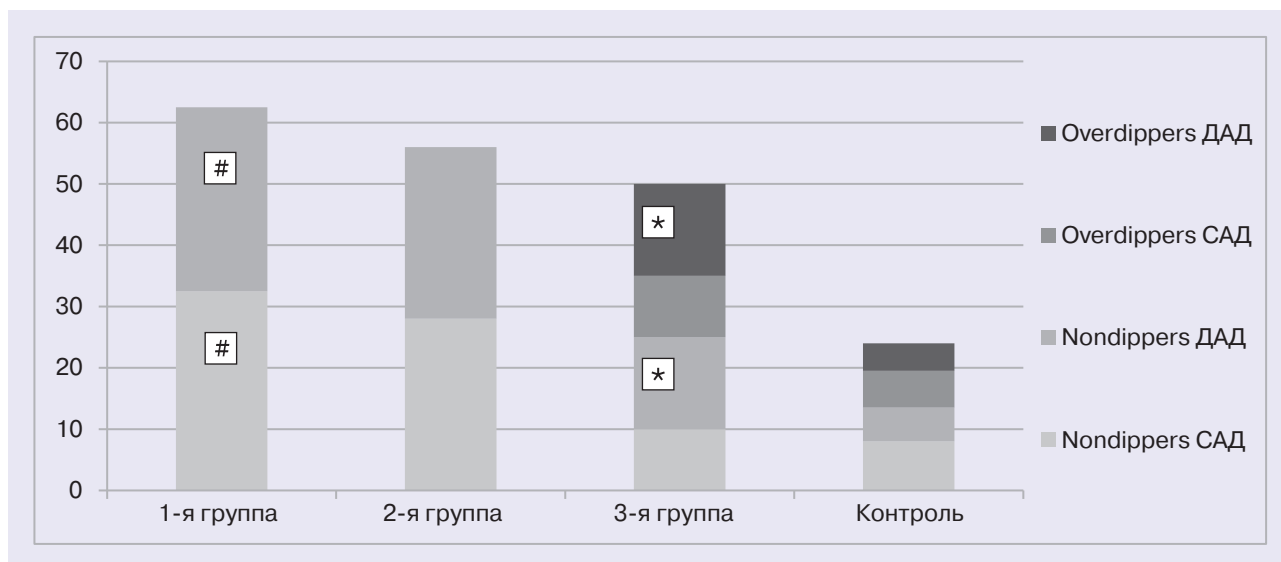


Рис. 3. Частота (%) различных вариантов суточного индекса по данным суточного мониторинга АД у юных спортсменов. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Отличия от соответствующих показателей статистически значимы ($p<0,05$): * — 1-й и 2-й групп, # — 1-й группы и группы контроля.

Fig. 3. The incidence (%) of different variants of daily index, according to 24-hour blood pressure monitoring in young athletes.

дочка и межжелудочковой перегородки, оцененные по шкалам Z-Score, в 1-й и 2-й группах были значительно больше, чем в 3-й группе ($p<0,05$). При оценке толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки только в 1-й группе выявлено 4 (10%) спортсмена с показателями, превышающими $\pm 1,0$ Z-Score (т.е. с умеренной гипертрофией миокарда левого желудочка), и 1 (2,5%) — с показателем более $\pm 1,5$ Z-Score (т.е. с выраженной гипертрофией; $p<0,05$).

При проведении нагрузочного тестирования установлено, что средний уровень работоспособности по максимальному потреблению кислорода достигал наибольшего значения в 3-й группе ($p<0,05$). Одновременно в этой группе на пике нагрузки зафиксированы максимальные уровни систолического АД, хотя

статистически значимых различий они достигали лишь по сравнению со 2-й группой (табл. 3).

Максимальный уровень АД в ходе пробы с нагрузкой имел очевидную взаимосвязь также с объемом работы, выполненной в ходе теста, а уровень АД в период восстановления — с выраженностью ремоделирования (гипертрофии и дилатации) миокарда. Избыточная реакция АД на физическую нагрузку (нагрузочная артериальная гипертензия) определялась у 12–16% атлетов 1-й и 3-й групп.

Состояние сосудистой стенки, оцененное с помощью диагностической системы Ангиоскан, выявило определенные различия у представителей разных видов спорта (табл. 4).

Наибольшие отличия в показателях, характеризующих жесткость сосудистой стенки, наблюдались

Таблица 3. Некоторые показатели артериального давления по данным нагрузочного тестирования (ВЭМ-проба)

Table 3. Some blood pressure indicators according to load testing data (VEM-test)

Систолическое АД, мм рт. ст.	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Контрольная группа
Максимальное	190,3±10,9*	179,9±11,3	193,8±9,1*	181,1±15,8
В период восстановления	129,3±11,5*	118,9±9,4	123,8±7,3*	123,1±9,8

Примечание. * — отличия соответствующих показателей от 2-й группы статистически значимы ($p<0,05$).

Таблица 4. Некоторые показатели жесткости сосудистой стенки

Table 4. Some indicators of vascular wall stiffness

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Контрольная группа
Индекс наполнения пульса	1,8±0,42#	2,2±0,68	2,6±0,46*	2,4±0,71
Возраст сосудистой стенки, годы	47,6±9,87#	28,7±8,85**	26,9±8,73**	31,9±10,53
Жесткость сосудистой стенки, %	28,0±11,54	21,1±8,71	18,3±1,69**	19±10,53
Уровень стресса	246±31,5*	172±21,3	132±14,7**	157±27,8

Примечание. Отличия соответствующих показателей статистически значимы ($p<0,05$) * — 1-й и 2-й групп, ** — 1-й группы, # — группы контроля.

в 1-й группе. Именно у представителей игровых видов спорта выявлены наименьший уровень пульсового кровенаполнения, максимальный возраст сосудистой стенки и самый высокий уровень стресса, превосходящий контрольное значение на 56%, а аналогичный показатель детей 3-й группы — на 86% ($p < 0,05$).

Таким образом, именно у хоккеистов (по сравнению со спортсменами другой специализации и нетренированными) выявлены максимальные уровни АД по данным суточного мониторинга АД и ассоциированные с ними признаки ремоделирования миокарда, а также изменения сосудистой стенки, которые, очевидно, опосредованы характером и интенсивностью нагрузки.

Обсуждение

Обычное измерение АД выявило его более высокий уровень у представителей игровых видов спорта относительно атлетов других специализаций и не тренированных лиц. Артериальная гипертензия и предгипертензия имела соответственно у 2,9 и 10% юных хоккеистов и не определялась в других группах. Возможно, помимо характера и интенсивности нагрузки, определенную роль в повышении АД у этой категории атлетов играет употребление энергетических напитков (которое, по данным анамнеза, было характерно только для хоккеистов), что хорошо согласуется с данными литературы [10].

Кроме того, важный вклад в повышение уровня АД вносили длительность спортивных занятий (которая была максимальной в игровых видах спорта) и уровень спортивного мастерства. У хоккеистов — членов сборных команд Республики Мордовия статистически значимо чаще выявляется повышение АД при физикальном обследовании: артериальная гипертензия 1-й степени и высокое нормальное давление имело у 14 и 20% «сборников» соответственно. У юных атлетов, занятых сложно-координационными и циклическими видами спорта, существенных различий по распространенности артериальной гипертензии в зависимости от уровня мастерства (включенные и невключенные в состав сборных команд) выявлено не было, возможно, вследствие малого размера выборки.

Результаты суточного мониторинга АД выявили более высокую распространенность артериальной гипертензии по сравнению с результатами обычного «офисного» измерения во всех группах спортсменов: 23% против 3% в 1-й группе, 12% против 0 во 2-й группе, 14% против 0 в 3-й группе. В целом повышение АД по результатам суточного мониторинга при нормальных показателях в случае «офисного» измерения установлено у 19,7% обследованных спортсменов, чаще занятых игровыми видами спорта.

Подобная картина характерна для маскированной артериальной гипертензии. Распространенность

ее в популяции подростков составляет 5,8–7,8% [11]. Чаще маскированная артериальная гипертензия встречается у детей с ожирением, вторичной артериальной гипертензией и ассоциируется с риском поражения органов-мишеней и более высокой вероятностью развития в дальнейшем классической стабильной артериальной гипертензии [12]. У спортсменов данный феномен в настоящее время только изучается. По результатам последних метаанализов, маскированная артериальная гипертензия чаще встречается у атлетов молодого и среднего возраста, занятых в игровых видах спорта и тренирующих выносливость (35–38%), ассоциируется с перестройками сердечно-сосудистой системы, гипертензивной реакцией на дозированную нагрузку и снижением показателей физической работоспособности [13–17].

В нашем исследовании повышение АД по данным суточного мониторинга выявлялось как в дневные, так и в ночные часы, и для атлетов высокого уровня мастерства характеризовалось повышением не только систолического, но и диастолического АД. Недостаточное снижение систолического и диастолического АД в ночные часы (суточный индекс ниже 10, non-dippers) зафиксированы главным образом в 1-й и 2-й группах атлетов. Недостаточное снижение АД в ночные часы часто ассоциируется с поражением органов-мишеней — развитием гипертрофии миокарда левого желудочка и нарушением жесткости сосудистой стенки [18–19].

Нами выявлена заметная связь ($r=0,58$) между суточным индексом в 1-й группе и жесткостью сосудистой стенки по данным Ангиоскана. Показатели эхокардиографии, хотя и в меньшей степени, также имели взаимосвязь с уровнем среднесуточного АД. Так, в 1-й группе толщина межжелудочковой перегородки демонстрировала заметную взаимосвязь с уровнем среднего систолического АД днем ($r=0,51$), а также с уровнем систолического АД в период восстановления по данным велоэргометрии ($r=0,52$). Кроме того, у представителей игровых видов спорта была выявлена положительная взаимосвязь ($r=0,58$) частоты non-dippers (суточный индекс ниже 10) и длительности занятий спортом.

Данных о распространенности маскированной гипертензии у юных атлетов в доступной литературе мы не обнаружили. Однако, учитывая ее прогностическое значение, можно предположить, что данный феномен может иметь важное значение для несовершеннолетних спортсменов. Это позволяет обсуждать необходимость включения суточного мониторинга АД в протокол углубленного медицинского обследования спортсменов, тренирующихся на этапе высшего спортивного мастерства.

Гипертрофия миокарда левого желудочка у атлетов, которая служит одним из основных проявлений как спортивного ремоделирования, так и поражения

органов-мишеней вследствие стойкой артериальной гипертензии, требует дифференцированного подхода [20]. При этом очевидно, что при расчете степени гипертрофии миокарда левого желудочка нельзя полагаться лишь на индекс массы миокарда ввиду различных объемных показателей левого желудочка. Очевидно, целесообразно рекомендовать комплексный подход к диагностике гипертрофии миокарда левого желудочка с оценкой толщины его задней стенки и межжелудочковой перегородки с учетом ростовесовых параметров.

Исследование состояния сосудистой стенки с использованием диагностической системы «Ангиоскан» позволило установить значительное ($p < 0,05$) повышение жесткости, увеличение возраста сосудистой стенки и уровня стресса у спортсменов, занятых игровыми видами спорта, что свидетельствует о развитии ранних структурных изменений в стенке артерий у атлетов, имеющих недостаточное снижение АД в ночные часы.

Выводы

1. Распространенность артериальной гипертензии у спортсменов в возрасте до 18 лет, по данным СМАД, составила 19,7%, что значительно превышает частоту выявления артериальной гипертензии по результатам «офисного» измерения (2,9%).

2. Частота выявления артериальной гипертензии у несовершеннолетних атлетов зависит от спортивной специализации и длительности занятий спортом. Так, распространенность артериальной гипертензии у спортсменов на этапе высшего спортивного мастерства может достигать 23% в игровых видах спорта, 14,3% — в сложно-координационных и 15% — в видах спорта, тренирующих выносливость.

3. Для исключения маскированной артериальной гипертензии у юных атлетов необходимо включить суточное мониторирование АД в протокол углубленного обследования спортсменов высокого уровня мастерства.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Талибов А.Х., Поляничко М.В. Показатели неадаптивного ремоделирования миокарда левого желудочка у спортсменов различных видов спорта. Ученые записки университета Лесгафта 2017; 3(145): 209–213. [Talibov A.H., Polyanchko M.V. Maladaptive left ventricular myocardial remodeling rates in athletes of various sports. Uchenye zapiski universiteta Lesgafta 2017; 3(145): 209–213. (in Russ.)]
2. Телкин К.Ю. Изменения сердечно-сосудистой системы у детей, занимающихся высокодинамичными видами спорта, выявленные при функциональных пробах. Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых. Гродно, 2017; 545–546. [Tyolkin K.Yu. Changes in the cardiovascular system in children engaged in highly dynamic sports identified by functional tests. Collection of materials from the conference of students and young scientists. Grodno, 2017; 545–546. (in Russ.)]
3. Попова А.А., Маянская С.Д., Маянская Н.Н., Березникова Е.Н., Хидирова Л.Д. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия (часть 1). Вестник современной клинической медицины 2009; 2(2): 41–46. [Popova A.A., Mayanskaya S.D., Mayanskaya N.N., Bereznikova E.N., Hidirova L.D. Arterial hypertension and endothelial dysfunction (part 1). Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny 2009; 2(2): 41–46. (in Russ.)]
4. Турсунов Х.З., Хакимова Ф.Т., Холиева Н.Х. Спортивное сердце. Молодой ученый 2017; 15(149): 677–679. [Tursunov H.Z., Hakimova F.T., Holieva N.H. Sport's heart. Molodoi uchenyi 2017; 15(149): 677–679. (in Russ.)]
5. Тихомиров А.Ю., Миняева О.В., Тихомирова Т.В. Опыт использования неселективного бета-блокатора в комплексной терапии нарушений реполяризации у юных спортсменов. Research'n Practical Medicine Journal 2017; 4: 50–57. [Tihomirov A.Yu., Minyaeva O.V., Tihomirova T.V. Experience in the use of a non-selective beta-blocker in complex therapy of disintegration and repolarization in young sportsmen. Research'n Practical Medicine Journal 2017; 4: 50–57. (in Russ.)]
6. Федина Н.Н., Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Беспорточный Д.А., Киселева И.И. Артериальное давление у юных элитных атлетов при пробе с дозированной физической нагрузкой. Профилактика-2015: научно-практическая конференция с международным участием. М., 2015; 53–54. [Fedina N.N., Makarov L.M., Komolyatova V.N., Besportochnyj D.A., Kiseleva I.I. Blood pressure in young elite athletes with a sample with dosed physical activity. Prevention-2015: scientific and practical conference with international participation. Profilaktika-2015: scientific and practical conference with international participation. M., 2015; 53–54.]
7. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Системные гипертензии 2020; 17(2): 7–35. [Aleksandrov A.A., Kislyak O.A., Leont'eva I.V. on behalf of experts. Clinical guidelines. Diagnosis, treatment and prevention of hypertension in children and adolescents. Systemic hypertension. Sistemnye gipertenzii 2020; 17(2): 7–35. (in Russ.)]
8. Sharma S., Drezner J.A., Baggish A., Papadakis M., Wilson M.G., Prutkin J.M. et al. International Recommendations for Electrocardiographic Interpretation in Athletes. J Am Coll Cardiol 2017; 69(8): 1057–1075. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.015
9. Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Широкова А.А., Щеккина Н.В., Мухеева К.Н. Оценка уровня артериального давления у детей, привлеченных к регулярным занятиям спортом. Педиатрия. Журнал им. Н.Г. Сперанского 2015; (94)6: 48–54. [Balykova L.A., Ivyanskiy S.A., Shirokova A.A., Shchekina N.V., Miheeva K.N. Assessment of blood pressure levels in children attracted to regular sports activities. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo (Pediatria. Journal named after G.N. Speransky) 2015; (94)6: 48–54. (in Russ.)]
10. Blank C., Schobersberger W., Leichtfried V., Duschek S. Health Psychological Constructs as Predictors of Doping Susceptibility in Adolescent Athletes. Asian J Sports Med 2016; 7(4): 35–24. DOI: 10.5812/asjsm.35024
11. Huang Z., Sharman J.E., Fonseca R., Park C., Chaturvedi N., Davey Smith G. et al. Masked hypertension and submaximal exercise blood pressure among adolescents from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). Scand J Med Sci Sports 2020; 30(1): 25–30. DOI: 10.1111/sms.13525

12. *Lurbe E., Agabiti-Roseic E., Cruickshank J.K., Dominiczak A., Erdine S., Hirth A.* 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34(10): 1887–1920. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001039
13. *Schweiger V., Niederseer D., Schmied C., Attenhofer-Jost C., Caselli S.* Athletes and Hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2021;23(12): 176. DOI: 10.1007/s11886-021-01608-x
14. *Berge H.M., Andersen T.E., Solberg E.E., Steine K.* High ambulatory blood pressure in male professional football players. *Br J Sports Med* 2013; 47(8): 521–525. DOI: 10.1136/bjsports-2013-092354
15. *Koletsos N., Dipla K., Triantafyllou A., Gkaliagkousi E., Sachpekidis V., Zafeiridis A., Douma S.* A brief submaximal isometric exercise test ‘unmasks’ systolic and diastolic masked hypertension. *J Hypertens* 2019; 37(4): 710–719. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001943
16. *Kim Y.J., Park Y., Kang D.H., Kim C.H.* Excessive Exercise Habits in Marathoners as Novel Indicators of Masked Hypertension. *Epub* 2017; 2017: 1342842. DOI: 10.1155/2017/1342842
17. *Trachsel L.D., Carlen F., Brugger N., Seiler C., Wilhelm M.* Masked hypertension and cardiac remodeling in middle-aged endurance athletes. *J Hypertens* 2015; 33(6): 1276–1283. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000558
18. *Rodrigues J.C.L., Amadu A.M., Ghosh Dastidar A., Harries I., Burchell A.E., Ratcliffe L.E.K. et al.* Nocturnal dipping status and left ventricular hypertrophy: A cardiac magnetic resonance imaging study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20(4): 784–793. DOI: 10.1111/jch.13235
19. *Cilsal E.* In newly diagnosed hypertensive children, increased arterial stiffness and reduced heart rate variability were associated with a non-dipping blood pressure pattern. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)* 2020; 39(6): 331–338. DOI: 10.1016/j.repc.2020.02.009
20. *Lovic D., Narayan P., Pittaras A., Faselis Ch., Doumas M., Kokkinos P. et al.* Left ventricular hypertrophy in athletes and hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2017; 19(4): 413–417. DOI: 10.1111/jch.12977

Поступила: 25.03.22

Received on: 2022.03.25

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Статья подготовлена в рамках составной части прикладной научно-исследовательской работы «Научно-методическое обоснование комплексной программы ранней диагностики артериальной гипертензии у спортсменов до 18 лет, членов спортивных сборных команд Российской Федерации» (шифр темы: «Гипертензия-21», код темы: 67.003.21.800), выполненной совместно с ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России по государственному заданию на 2021–2023 гг.

The article was prepared as part of the applied research work “Scientific and methodological substantiation of a comprehensive program for the early diagnosis of arterial hypertension in athletes under 18 years of age, members of the sports teams of the Russian Federation” (subject code: “Hypertension-21”, 67.003. 21.800), carried out jointly with the Federal Research and Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation of Federal Medical Biological Agency under the state assignment for 2021–2023.

Показатели артериального давления у юных элитных спортсменов при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой

В.Н. Комолятова^{1,2}, Д.А. Беспорточный¹, Л.М. Макаров^{1,2}, И.И. Киселева¹, Н.В. Аксенова¹

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия;

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

Blood pressure values during stress test in young elite athletes

V.N. Komoliatova^{1,2}, D.A. Besportochnyi¹, L.M. Makarov^{1,2}, I.I. Kiseleva¹, N.V. Aksenova¹

¹Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents at the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia;

²Russian 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 $15,5 \pm 1,4$ 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 мануально 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 максимальный 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): 81–85. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-81-85

It is known that blood pressure in children at rest depends 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. Blood pressure values during stress test in young elite athletes. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(2): 81–85 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-81-85

© 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 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: 0000-0002-0111-3643

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

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ, 2022; 67:(3)

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII, 2022; 67:(3)

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, кандидаты и 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 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 мануально по методу Короткова на каждой ступени нагрузки, определяли

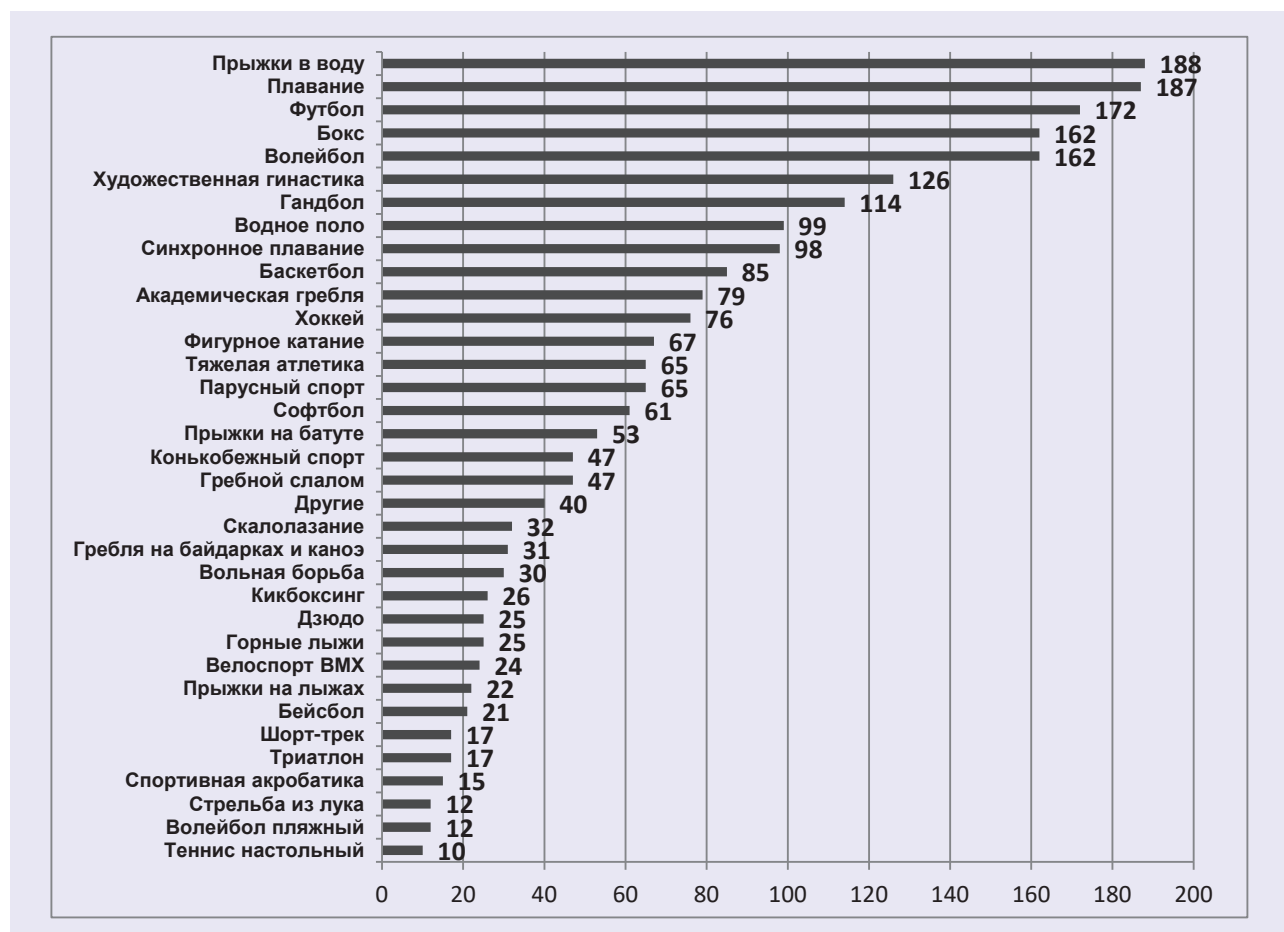


Рисунок. Распределение обследованных спортсменов по видам спорта.

Figure. Distribution of the athletes by sport disciplines.

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 ($2,5\pm0,4$ Вт/кг против $2,2\pm0,4$ 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

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±1,3	15±1,4	<0,05
Рост, см	179±13	168±10	<0,001
САД в покое, мм рт.ст.	120±14	111±12	<0,001
ДАД в покое, мм рт.ст.	74±10	72±9	<0,001

Примечание. САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

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.

($r=0,18$; $p<0,001$). 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 мониторингирования артериального давления. Однако при оценке максимальных уровней артериального давления в ходе 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, которым занимается атлет. 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 и 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 составило 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 показателей в нашем исследовании у юных атлетов несколько выше, что, возможно, обусловлено их активной спортивной деятельностью. М. Shahraki и соавт. [7] показали, что у деву-

Таблица 3. Процентильное распределение максимальных уровней систолического артериального давления на нагрузке у элитных спортсменов 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

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	—

шек спортсменов 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±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. Cubero и соавт. [9], изучая изменения артериального давления на нагрузку у юных атлетов в возрасте 16±1 лет в трех различных видах 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., Besportochnyi D.A., Kiselyova I.I. The normal parameters of blood pressure in young elite athletes during exercise test. *Pediatrriya. 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., Naroi 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: 09.09.21

Received on: 2021.09.09

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Эффективность применения программы «Кратность аудиологического мониторинга у детей первого года жизни с факторами риска по тугоухости и глухоте»

М.Р. Богомильский¹, И.В. Рахманова^{1,2}, М.В. Дегтярева¹, В.В. Горев², И.П. Витковская^{1,2},
А.Ю. Кругляков², Ю.С. Ишанова¹, А.Г. Матроскин^{1,2}, С.П. Дударов³

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Москва, Россия

Effectiveness of using the program “Frequency of audiological monitoring in children of the first year of life with risk factors for hearing loss and deafness”

M.R. Bogomilsky¹, I.V. Rakhmanova^{1,2}, M.V. Degtyareva¹, V.V. Gorev², I.P. Vitkovskaya^{1,2},
A.Yu. Kruglyakov², Yu.S. Ishanova¹, A.G. Matroskin^{1,2}, S.P. Dudarov³

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

²Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Mendeleev Russian University of Chemical Technology, Moscow, Russia

Цель. Представление данных апробирования программы, позволяющей оптимизировать аудиологический мониторинг у детей с факторами риска развития тугоухости и глухоты.

Характеристика детей и методы исследования. Обследованы 217 детей, проходивших аудиологический мониторинг в КДЦ ГБУЗ Морозовской ДГКБ. Исследование носило проспективный продольный характер с элементами поперечного. Дети были распределены на 2 группы: 1-ю (основную) составили 136 детей, проходивших аудиологический мониторинг с учетом разработанной программы, 2-ю (сравнения) — 81 ребенок (программа не применялась). Для статистической обработки полученных данных использовали пакеты статистических программ SPSS и Epi info.

Результаты. В основной группе наиболее часто возраст детей при первичном обращении составлял $3,0 \pm 0,5$ мес, в группе сравнения — $6,0 \pm 0,5$ мес. В основной группе в период $3,0 \pm 0,5$ мес жизни у 27 (21,0%) из 129 детей выявлена нейросенсорная тугоухость, в возрасте $6,0 \pm 0,5$ мес — у 19 из 134 (14,0%), а в возрасте $9,0 \pm 0,5$ и $12,0 \pm 0,5$ мес у 19 и 5 из 136 детей соответственно. У 22 детей из 136 снижение слуха было транзиторным. В группе сравнения в возрасте $3,0 \pm 0,5$ мес нейросенсорная тугоухость выявлена у 2 детей, в $6,0 \pm 0,5$ мес — у 4 из 15, в $9,0 \pm 0,5$ — у 1 из 25, а в $12,0 \pm 0,5$ мес — у 9 из 35 детей.

Заключение. Применение разработанной программы позволит неонатологам и врачам первичного звена в полном объеме соблюсти сроки аудиологического мониторинга.

Ключевые слова: грудной ребенок, тугоухость, глухота, аудиологический мониторинг.

Для цитирования: Богомильский М.Р., Рахманова И.В., Дегтярева М.В., Горев В.В., Витковская И.П., Кругляков А.Ю., Ишанова Ю.С., Матроскин А.Г., Дударов С.П. Эффективность применения программы «Кратность аудиологического мониторинга у детей первого года жизни с факторами риска по тугоухости и глухоте». Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 86–91. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-86-91

Purpose. To present data on testing the program, which allows optimizing audiological monitoring in children with risk factors for the development of hearing loss and deafness.

Characteristics of children and research methods. 217 children who underwent audiological monitoring at the consultative and diagnostic center in Morozov Children's City Clinical Hospital were examined. The research was a prospective longitudinal study with cross-sectional elements. The children were divided into 2 groups. The first group (main) consisted of 136 children who underwent audiological monitoring based on the developed program, and the second (comparison) included 81 children (the program was not applied). Statistical software packages SPSS and Epi info were used to process the obtained data.

Results. In the main group, the most common age of children with primary treatment was (3.0 ± 0.5) months, and in the comparison group — (6.0 ± 0.5) months. In the main group, in the period of (3.0 ± 0.5) months of life, out of 129 children, neurosensory hearing loss was detected in 27 (21.0%), in the period of (6.0 ± 0.5) in 19 of 134 (14.0%), and in the periods of (9.0 ± 0.5) and (12.0 ± 0.5) in 19 (13.4%) and 5 of 136 children, respectively. In 22 children out of 136, hearing decline was transient. In the comparison group at the age of (3.0 ± 0.5) months, neurosensory hearing loss was detected in 2 children, at (6.0 ± 0.5) months in 4 out of 15, at (9.0 ± 0.5) in 1 child out of 25, and at (12.0 ± 0.5) in 9 patients out of 35 children.

Conclusion. The application of the developed program will allow neonatologists and primary care physicians to fully comply with the deadlines for audiological monitoring.

Key words: Infant, hearing loss, deafness, audiological monitoring.

For citation: Bogomilsky M.R., Rakhmanova I.V., Degtyareva M.V., Gorev V.V., Vitkovskaya I.P., Kruglyakov A.Yu., Ishanova Yu.S., Matroskin A.G., Dudarov S.P. Effectiveness of using the program “Frequency of audiological monitoring in children of the first year of life with risk factors for hearing loss and deafness”. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(3): 86–91 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-86-91

Слуховой анализатор — орган, от состояния которого зависит развитие речевого центра (вторая сигнальная система) и интеллектуальное развитие

ребенка [1–4]. Нарушение слуховой функции, в частности поражение звуковоспринимающего аппарата, проводящих путей слухового анализатора приводит

к инвалидности [2, 4, 5]. В связи с этим раннее выявление патологии слухового анализатора как основной причины глухоноты — одна из важнейших задач детской оториноларингологии [1, 3, 4].

В последние годы выживаемость детей, рожденных раньше срока, значительно увеличилась и вместе с этим возросло влияние ряда факторов, способствующих развитию тугоухости и глухоты: незрелость, асфиксия, реанимационные мероприятия, наличие внутриутробных инфекций, гипоксически-ишемические поражения ЦНС, неврологические нарушения, массивная и многокомпонентная лекарственная терапия и др. [1, 6]. Данный контингент детей составляет основную группу риска инвалидизации, в частности дети с нарушениями слуха различной степени и локализации составляют 2–3% от общего числа детей [7]. В связи с этим в Российской Федерации с 2008 г. для исследования слуховой функции в роддомах, перинатальных центрах или по месту нахождения ребенка введен всеобщий универсальный аудиологический скрининг новорожденных детей методом вызванной отоакустической эмиссии, что должно было обеспечить раннюю диагностику слуховых нарушений и снизить частоту неблагоприятных исходов поражения слухового анализатора [8–11]. Только совместные усилия неонатологов перинатальных центров, роддомов, отделений по выхаживанию новорожденных и недоношенных детей, где активно выполняют аудиологический скрининг, могут обеспечить своевременную диагностику данной патологии.

При проведении аудиологического скрининга возникает ряд условий: обязательными являются ото- и риноскопия, трехкратное повторение теста с получением одного и того же результата, что имеет большое диагностическое значение. В штатном расписании перечисленных стационаров, как правило, отсутствует ЛОР-врач, что делает проведение универсального аудиологического скрининга не столь качественным, если только перинатальный центр или отделение по выхаживанию больных детей не находятся на базе детской городской больницы.

Поздняя диагностика дефектов слуховой функции препятствует своевременному проведению реабилитационных мероприятий, т.е. слухопротезированию, занятиям с сурдопедагогом и, как следствие, приводит в дальнейшем к задержке речевого развития ребенка. Как показал ряд исследований, обследованным детям с более 2 факторов риска развития тугоухости и глухоты даже при получении удовлетворительного результата аудиологического теста требуется динамическое и расширенное аудиологическое обследование в катамнезе (тимпанометрия, вызванные слуховые потенциалы), наблюдение оториноларингологом и сурдологом после выписки из стационара, поскольку имеются отсроченные случаи реализации патологии слуха не только по звукопроведению из-за патологии среднего уха, но и по пути звуковосприятия, патологии внутреннего уха и вышележащих структур [9]. Загруженность педиатров поликлинического звена и неонатологов не позволяет своевременно направлять к ЛОР-врачу детей из групп риска и наблюдать в полном объеме за динамическим развитием слуховой функции у недоношенных детей в соответствии с методическими рекомендациями от 2020 г. [9].

В связи с изложенным цель исследования состояла в разработке и апробировании программы, позволяющей оптимизировать аудиологическую мониторинговую работу неонатологов педиатрических стационаров, а также ЛОР-врачей, педиатров поликлинического звена при обращении родителей с детьми первого года жизни, угрожаемыми по развитию тугоухости и глухоты. Разработанная и запатентованная нами программа «Кратность аудиоло-

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Богомильский Михаил Рафаилович — д.м.н., проф., член-корр. РАН, засл. деятель науки РФ, зав. кафедрой оториноларингологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0003–3002–7660

Рахманова Ирина Викторовна — д.м.н., проф. кафедры оториноларингологии педиатрического факультета, зав. научно-исследовательской лабораторией клинической и экспериментальной детской оториноларингологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; врач-оториноларинголог Морозовской городской клинической больницы, ORCID: 0000–0003–3002–7660
e-mail: rakhmanovaIV@yandex.ru

Дегтярева Марина Васильевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой неонатологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–1769–5430

Ишанова Юлия Сергеевна — к.м.н., вед. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории клинической и экспериментальной детской оториноларингологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–8894–357X

Матроскин Александр Геннадьевич — к.м.н., ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории клинической и экспериментальной детской оториноларингологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0003–3692–7660

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Горев Валерий Викторович — к.м.н., гл. врач Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения города Москвы, ORCID: 0000–0001–8272–3648

Витковская Ирина Петровна — к.м.н., доц., зам. гл. врача Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения города Москвы, доц. кафедры управления, экономики здравоохранения и медицинского страхования факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–0740–1558

Кругляков Андрей Юрьевич — к.м.н., зав. отделением неонатологии Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения города Москвы, ORCID: 0000–0001–5055–0885

119049 Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9

Дударов Сергей Павлович — к.м.н., декан факультета цифровых технологий и химического инжиниринга Российского химико-технологического университета Д.И. Менделеева, ORCID: 0000–0002–1410–5159

125047 Москва, Миусская площадь, д. 9

гического мониторинга у детей первого года жизни с факторами риска по тугоухости и глухоте» (свидетельство №2021612349 от 16.02.2021) представляет собой настольное Windows-приложение, имеющее графический, дружелюбный пользователю интерфейс, сформированный на основе стандартных элементов управления операционной системы. Пример и структура интерфейса приведены на рис. 1.

Программа разработана с использованием интегрированной среды разработки Delphi 7. Поддерживается двусторонний диалог с пользователем. Пользователь вводит собранные данные анамнеза в специально предназначенные поля и отмечает необходимые опции. С помощью кнопок управления пользователь определяет режим взаимодействия с программой и способ представления результатов:

- «Расчет» — определение результатов кратности обследования слуховой функции на основе введенных данных анамнеза;
- «Очистить» — сброс всех введенных данных при наличии ошибки или в случае начала работы с другим пациентом;
- «В файл» — сохранение результатов экспертного анализа введенных данных для последующего использования;
- «На печать» — вывод результатов экспертного анализа введенных данных на печать для использования в медицинской карте, для направления на обследование или в качестве памятки родителям.

Каждая выбранная опция имеет определенное число баллов от 0 до 50 в зависимости от веса фактора в формировании тугоухости. Так, фактору «Срок гестации ребенка на момент рождения 37 нед и более» соответствует 0 баллов, «Комбинации ототоксических антибиотиков при одновременном и последовательном введении» — 5 баллов, а «Врожденной сенсоневральной тугоухости или глухоте у обоих родителей» — 50 баллов и т.д.

Все данные суммируются, и после нажатия кнопки «Расчет» на экране программы появляется сумма баллов, соответствующая определенной схеме обследования. Так, если сумма баллов 50 и выше, то ребенку необходимо исследование слуховой функции методом слуховых вызванных потенциалов и тимпанометрии 1 раз в период от 5 до 9 мес в консультативно-диагностическом центре при ДГКБ; при сумме баллов от 30 до 50 исследования слуховой функции проводятся 2 раза в период от 3 до 6 мес и от 9 до 12 мес, а при сумме баллов менее 30 — 3 раза в период от 3 до 12 мес (желательно каждые 3 мес). При выявлении смешанной или сенсоневральной тугоухости во всех случаях ребенок направляется в Городской детский консультативно-диагностический сурдологический центр Научно-исследовательского клинического института оториноларингологии им. Л.И. Свержевского.

Программа предлагает пользователю результаты анализа в электронной и/или печатной фор-

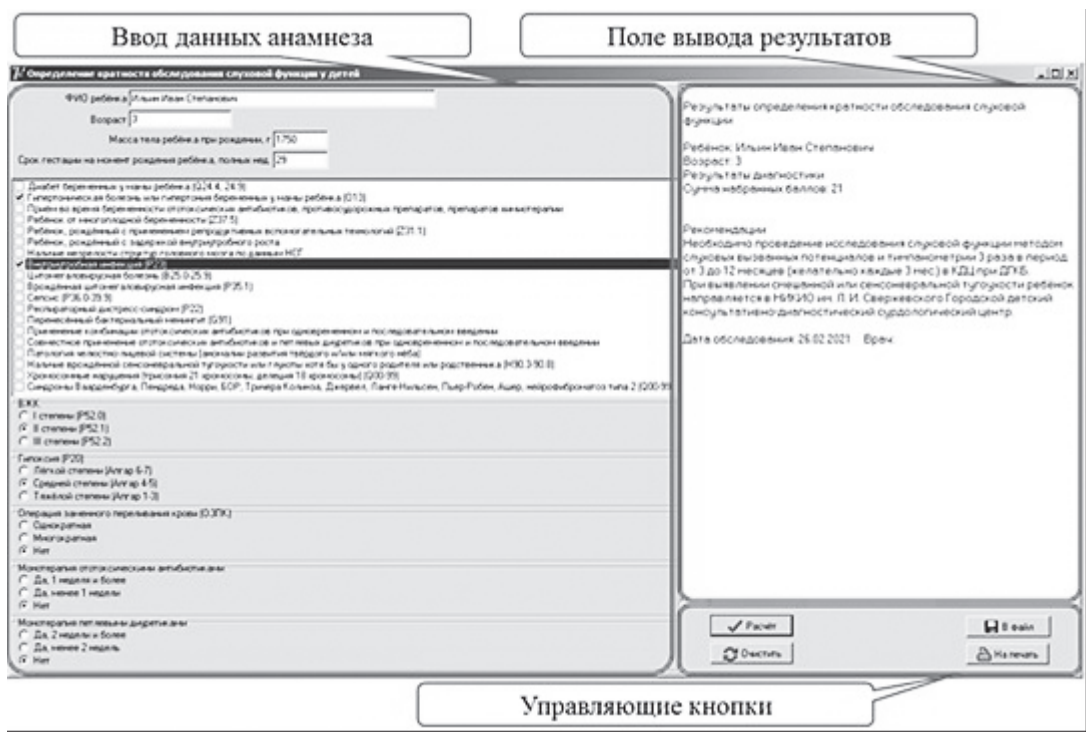


Рис. 1. Структура интерфейса программы «Кратность аудиологического мониторинга у детей первого года жизни с факторами риска по тугоухости и глухоте».

Fig. 1. Program interface structure "Multiplicity of audiological monitoring in children of the first year of life with risk factors for hearing loss and deafness".

мах и контролирует вводимые им данные на корректность и непротиворечивость. Пример реакции системы на противоречивые исходные данные приведен на рис. 2. До устранения противоречий расчет и экспертный анализ не будут продолжены. Основные требования для работы программы и использования ее результатов:

- персональный компьютер под управлением операционной системы Windows XP или ее более поздних поколений;
- 1 Мб объема жесткого диска, 2 Мб оперативной памяти для работающей программы;
- наличие устройства вывода печатного текста (принтер, многофункциональное устройство).

Разработанная программа может быть интегрирована в другие информационные средства и системы и запускаться локально на компьютере пользователя по встроенной ссылке.

Характеристика детей и методы исследования

С целью апробации и оценки эффективности разработанной программы нами проанализированы карты детей, проходивших аудиологический мониторинг в соответствии с программой (основная группа), и детей, чьи родители обратились на прием в Консультативно-диагностический центр ГБУЗ Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения Москвы (зав. отделением — А.Р. Зашляхин) по направлению из поликлиники по месту жительства или пришедшие самостоятельно (группа сравнения).

Проведенное исследование носило проспективный продольный характер с элементами поперечного. Было исследовано 217 выписок из историй болезни детей в момент обследования, чьи родители обратились для исследования слуховой функции по направ-

лению из поликлиники по месту жительства в связи с непрохождением первичного аудиологического скрининга или наличием факторов риска развития тугоухости и глухоты. Дети были распределены на группы в зависимости от применения программы. В 1-ю (основную) группу были включены 136 детей, проходившие аудиологический мониторинг с учетом разработанной программы. Им выполняли обследование в соответствии с рекомендациями разработанной программы от 1 до 3 раз в зависимости от наличия факторов риска развития тугоухости и глухоты в течение одного года жизни. Во 2-й группе (группе сравнения — 81 ребенок) программа не применялась, дети приходили на обследование однократно.

Критерии включения в основную и контрольную группу: 1) первичное обращение в период до 9 мес жизни ребенка включительно; 2) соблюдение родителями программы обследований; 3) рождение раньше срока физиологических родов. Единственными критериями исключения из обследований для детей обеих групп служили отсутствие согласия на обследование родителей и наличие воспалительных изменений среднего и внутреннего уха.

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет статистических программ SPSS и Epi info. После получения первичных данных с помощью раздела описательной статистики программы SPSS рассчитывали средние значения показателей времени обрабатываемости и стандартного отклонения. Далее, учитывая выборку, после получения данных о числе детей, страдающих тугоухостью, с помощью опции таблицы 2×2 Tables опции Statcalc программы Epi info для выяснения значимости различий качественных и ранговых признаков использовали критерий χ^2 по Ханселю–Мантелю. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

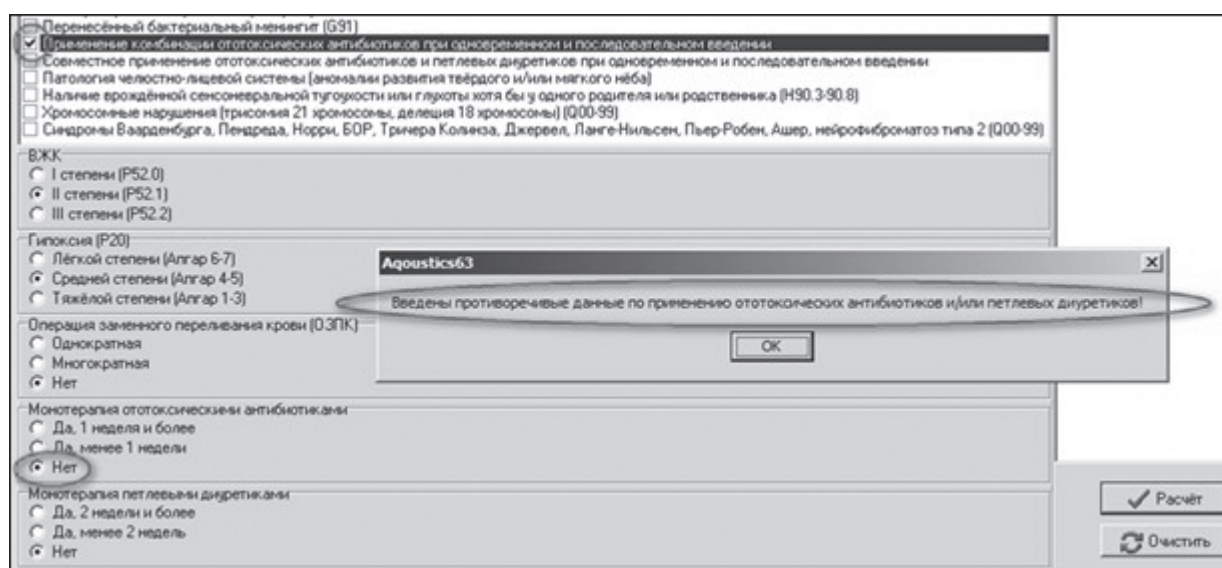


Рис. 2. Пример реакции системы на противоречивые исходные данные.

Fig. 2. Example of system response to inconsistent input data.

Результаты

В основной группе наиболее часто возраст детей при первичном обращении составлял $3,0 \pm 0,5$ мес, а в группе сравнения — $6,0 \pm 0,5$ мес.

Анализ данных показал, что у 2 из 136 обратившихся детей основной группы число баллов было более 50 по расчету программы. Им проведено однократное исследование слуховой функции по рекомендациям программы и в дальнейшем обследования не проводились. Из них у одного ребенка выявлена тугоухость, и он находится на реабилитации в Институте оториноларингологии им. Л.И. Свержевского, а у другого слуховая функция была в норме.

У 134 детей суммарное число баллов по факторам риска развития тугоухости и глухоты составило менее 50, и им проводили аудиологическое обследование в течение первого года жизни 2–3 раза согласно критериям разработанной нами программы. Из 136 детей, обследованных на первом году жизни, первичное аудиологическое исследование 129 (96%) детям основной группы проводили в $3,0 \pm 0,5$ мес, 5 (2%) детям — в $6,0 \pm 0,5$ мес, а 2 — в $9,0 \pm 0,5$ мес во время их первого обращения. После первичного обращения и обследования детей основной группы наблюдали в динамике в течение первого года жизни и проводили повторное обследование каждые 3 мес. В 12 мес жизни детям проводили только повторное аудиологическое обследование в динамике, новых пациентов не включали согласно критериям включения в исследование.

В основной группе в период $3,0 \pm 0,5$ мес жизни из 129 детей тугоухость была выявлена у 27 (21,0%), в $6,0 \pm 0,5$ мес потеря слуха была выявлена у 19 (14,0%) из 134 детей, что статистически значимо меньше, чем в 3 мес жизни ($\chi^2=112$; $p<0,001$). У 8 детей из тех, у кого нарушение слуховой функции было выявлено в 3 мес, при повторном обследовании в 6 мес была зарегистрирована нормальная слуховая функция, что свидетельствует о транзиторном характере снижения слуховой функции в связи с незрелостью слухового анализатора у недоношенных детей на первом году жизни.

В $9,0 \pm 0,5$ мес число детей с выявленной тугоухостью составило 19 (13,4%) из 136, что статистически значимо отличалось от числа детей, обследованных в 6 мес жизни ($\chi^2=141$; $p=0,00$). У 8 детей подтверждена тугоухость, а у 11 при наблюдении в динамике зарегистрирована нормальная слуховая функция, что свидетельствует о транзиторном характере тугоухости. В $12,0 \pm 0,5$ мес жизни при повторном обследовании 136 детей стойкое снижение слуха нейросенсорного характера зарегистрировано у 5 (4%), что и статистически значимо отличалось от числа детей в 6 мес ($\chi^2=1$; $p=0,00$) и 9 мес ($\chi^2=184$; $p=0,00$). У 3 детей слуховая функция определялась в норме на оба уха.

Таким образом, учитывая, что на протяжении первого года были обследованы в динамике повторно

одни и те же дети, то суммарно транзиторное снижение слуха было выявлено у 22 (16%) детей из 136. У 5 детей была выявлена хроническая нейросенсорная тугоухость (у 2 детей — двусторонняя нейросенсорная тугоухость II степени, у 2 — двусторонняя глухота и у одного — односторонняя тугоухость III степени), требующая дальнейшего наблюдения в институте оториноларингологии им. Л.И. Свержевского.

Во 2-й группе детей обследовали однократно по мере их обращения за медицинской помощью. Из 81 ребенка первично в $3,0 \pm 0,5$ мес обратилось 6 (8%), в $6,0 \pm 0,5$ мес — 15 (17%), в $9,0 \pm 0,5$ мес — 25 (32%) и в $12,0 \pm 0,5$ мес — 35 (43%).

В группе сравнения при первичном обращении в возрасте $3,0 \pm 0,5$ мес нейросенсорная тугоухость была выявлена у 2 детей из 6 обследованных, в $6,0 \pm 0,5$ мес потеря слуха была определена у 4 из 15, что не отличалось от данных обследования в 3 мес ($\chi^2=2,76$; $p=0,09$), в $9,0 \pm 0,5$ мес — у 1 ребенка из 25, что отличалось от результатов в 6 мес ($\chi^2=20,9$; $p=0,00$). В $12,0 \pm 0,5$ мес тугоухость была выявлена у 9 из 35 детей, что отличалось от числа детей с тугоухостью в 3, 6 и 9 мес ($p>0,05$).

При сравнении данных между основной и контрольной группами выявлена статистически значимо более высокая частота выявления тугоухости у детей в 3 мес ($\chi^2=7,16$; $p=0,01$), 6 мес ($\chi^2=30,4$; $p<0,01$) и 9 мес ($\chi^2=72,3$; $p<0,01$) среди детей основной группы, чем среди детей группы сравнения. В 12 мес жизни число детей в 1-й группе с выявленной тугоухостью было меньше, чем во 2-й ($\chi^2=86$; $p<0,01$).

Таким образом, в группе сравнения при спорадическом однократном обращении на первом году жизни тугоухость была выявлена у 16 (19,75%) детей из 81 обратившегося; при этом в наиболее ранние сроки, в 3 мес жизни диагноз был поставлен лишь 2 детям из 16 с нарушениями слуха. В 56,3% случаев нарушения слуха у детей группы сравнения были выявлены лишь в 12 мес жизни (у 9 из 16 детей с подтвержденными нарушениями слуха) вследствие их позднего обращения за специализированной медицинской помощью. В связи с однократным аудиологическим обследованием выявить преходящий характер нарушения слуховой функции у детей группы сравнения не представляется возможным.

Выводы

1. Применение разработанной нами диагностической программы обеспечило более раннее первичное обращение и выявление нарушений слуха у целевого контингента детей, позволило выполнить качественное динамическое наблюдение за состоянием слухового анализатора у детей первого года жизни из группы риска развития нарушений слуха.

2. Использование разработанной нами программы позволяет выявить максимальное число случаев нарушений слуха у детей в первом полугодии жизни, в наиболее ранние сроки, чем при однократном,

спорадическом обращении родителей детей за медицинской помощью.

3. Применение разработанной нами программы обеспечивает должную кратность наблюдения и диагностических исследований на первом году жизни детей, имеющих факторы риска развития тугоухости, и позволяет провести дифференциальную диагностику между транзиторными и стойкими нарушениями слуха, а также обосновать персонализированную тактику ведения каждого ребенка.

Заключение

Внедрение в практику неонатолога, оториноларинголога, педиатра разработанной программы

«Кратность аудиологического мониторинга у детей первого года жизни с факторами риска по тугоухости и глухоте» позволит с первых дней жизни индивидуально определить сроки и кратность аудиологического обследования для каждого ребенка. Данные рекомендации будут фиксироваться в истории болезни при выписке ребенка из перинатального центра, роддома, больницы на педиатрический участок, вследствие чего врачи поликлинического звена получают конкретные рекомендации по срокам персонализированного аудиологического обследования каждого пациента. Разработанная программа позволяет существенно улучшить раннюю диагностику слуховых нарушений у детей первого года жизни.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Богомилский М.Р., Рахманова И.В., Сапожников Я.М. Опыт аудиологического мониторинга у недоношенных детей различного гестационного возраста. Российская оториноларингология 2010; 1: 78–84. [Bogomilsky M.R., Rakhmanova I.V., Sapozhnikov Yu.M. Experience of audiological monitoring in premature babies of various gestational age. Rossiiskaya otorinolaringologiya 2010; 1: 78–84. (in Russ.)]
2. Артюшкин С.А., Королева И.В., Крейсман М.В., Туфатулин Г.Ш. Нарушения слуха у детей — региональные эпидемиологические исследования. Российская оториноларингология 2021; 1(110): 21–31. [Artyushkin S.A., Koroleva I.V., Kreisman M.V., Tufatulin G.Sh. Hearing disorders in children — regional epidemiological studies. Rossiiskaya otorinolaringologiya 2021; 1(110): 21–31. (in Russ.)]
3. Богомилский М.Р., Орлова О.С. Анатомия, физиология, патологии органов слуха и речи. М.: КМК, 2008; 40. [Bogomilsky M.R., Orlova O.S. Anatomy, physiology, pathologies of the hearing and speech organs. Moscow: KMK, 2008; 40. (in Russ.)]
4. Сапожников Я.М., Богомилский М.Р. Современные методы диагностики и коррекции тугоухости и глухоты у детей. М.: КМК, 2001; 250. [Sapozhnikov Y.M., Bogomilsky M.R. Modern methods of diagnosing and correcting hearing loss and deafness in children. M.: KMK, 2001; 250. (in Russ.)]
5. Богомилский М.Р., Рахманова И.В., Матроскин А.Г., Морозов С.Л., Шабельникова Е.И. Профилактика инвалидизации недоношенных детей в оториноларингологии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(5): 30–33. [Bogomilsky M.R., Rakhmanova I.V., Matroskin A.G., Morozov S.L., Shabelnikova E.I. Prevention of disability of premature babies in otorhinolaryngology. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2016; 61 (5): 30–33. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–30–33
6. Савенко И.В., Бобошко М.Ю. Слуховая функция детей, родившихся недоношенными. Вестник оториноларингологии 2015; 80(6): 71–76. [Savenko I.V., Boboshko M.Yu. The hearing function in the premature infants. Vestnik otorinolaringologii 2015; 80(6): 71–76. (in Russ.)] DOI: 10.17116/otorino201580671–76
7. Hack M., Klein N.K., Taylor H.G. Long-term developmental outcomes of low birth weight infants. Future Child Spring 1995; 5(1): 176–196.
8. Гарбарук Е.С., Федорова Л.А., Савенко И.В., Вихнина С.М., Бобошко М.Ю. Аудиологический скрининг в детском возрасте: достижения, проблемы, возможности повышения эффективности. Вестник оториноларингологии 2021; 86 (1): 82–89. [Garbaruk E.S., Fedorova L.A., Savenko I.V., Vikhkina S.M., Boboshko M.Yu. Audiological screening in childhood: achievements, problems, opportunities to increase efficiency. Vestnik otorinolaringologii 2021; 86(1): 82–89. (in Russ.)] DOI: 10.17116/otorino202186 01182
9. Алгоритм исследования слуховой функции недоношенных детей. Методические рекомендации. 2020; 31 [Algorithm for investigating the auditory function of preterm infants. Methodological recommendations. 2020; 31. (in Russ.)] <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/methodical.html?p=2> / Ссылка активна на 01.05.2022
10. Королева И.В., Туфатулин Г.Ш., Коркунова М.С. Модель развития региональной системы медико-психолого-педагогической помощи детям с нарушением слуха раннего возраста. Российская оториноларингология 2021; 20: 1(110): 41–50. [Koroleva I.V., Tufatulin G.Sh., Korkunova M.S. Model for the development of a regional system of medical, psychologo-pedagogical assistance for children with early hearing impairment. Rossiiskaya otorinolaringologiya 2021; 20: 1(110): 41–50. (in Russ.)] DOI: 10/18692/1810–4800–2021–1–41–50
11. Дайхес Н.А., Яблонский С.В., Пашков А.В., Наумова И.В. Универсальный аудиологический скрининг новорожденных и детей первого года жизни. Москва, 2012; 34. [Dajhes N.A., Yablonskij S.V., Pashkov A.V., Naumova I.V. Universal audiological screening of newborns and children of the first year of life. Moscow, 2012; 34 (in Russ.)] https://neurosoft-sibir.ru/uploads/files/126/audio_screening_recommendations.pdf / Ссылка активна на 01.05.2022

Поступила: 20.11.21

Received on: 2021.11.20

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации у новорожденных с рефрактерной гипоксемией во время медицинской эвакуации

А.В. Яковлев, Е.В. Тризна, А.В. Нохрин, В.В. Суворов, Р.Б. Хатагова, К.С. Кирьяков, Е.А. Соловьева, К.В. Пшениснгов

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

Application of extracorporeal membrane oxygenation in newborns with refractory hypoxemia during medical evacuation

A.V. Yakovlev, E.V. Trizna, A.V. Nokhrin, V.V. Suvorov, R.B. Khatagova, K.S. Kiriakov, E.A. Solovieva, K.V. Pshenisnov

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Экстракорпоральная мембранная оксигенация — современная терапевтическая стратегия, направленная на стабилизацию и восстановление жизненно важных функций организма пациента при тяжелых гемодинамических нарушениях и рефрактерной гипоксии.

Цель исследования. Демонстрация двух клинических случаев применения веноартериальной экстракорпоральной оксигенации у новорожденных с синдромом аспирации мекония, осложнившихся развитием персистирующей легочной гипертензии и рефрактерной гипоксемии во время медицинской эвакуации.

Материал и методы. Проведен комплексный анализ особенностей течения заболевания на основании данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

Результаты. Продемонстрировано, что применение веноартериальной экстракорпоральной оксигенации у новорожденных с синдромом аспирации мекония на ранних сроках развития заболевания способствует максимально быстрой стабилизации состояния, регрессу гипоксии и синдрома малого сердечного выброса.

Заключение. Применение экстракорпоральной оксигенации у новорожденных с синдромом аспирации мекония и рефрактерной гипоксией является спасающей жизнь терапевтической стратегией, которая может использоваться на этапе медицинской эвакуации при соответствующей подготовке у медицинского персонала.

Ключевые слова: новорожденные, синдром аспирации мекония, рефрактерная гипоксемия, экстракорпоральная мембранная оксигенация, медицинская эвакуация.

Для цитирования: Яковлев А.В., Тризна Е.В., Нохрин А.В., Суворов В.В., Хатагова Р.Б., Кирьяков К.С., Соловьева Е.А., Пшениснгов К.В. Применение экстракорпоральной мембранной оксигенации у новорожденных с рефрактерной гипоксемией во время транспортировки. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 92–99. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–3–92–99

Extracorporeal membrane oxygenation is a modern therapeutic strategy aimed to stabilize vital function in a patient suffering from severe circulatory failure and refractory hypoxia.

Purpose. To describe two clinical cases of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in neonates with meconium aspiration syndrome, complicated by persistent pulmonary hypertension and refractory hypoxia during medical evacuation.

Material and methods. The authors performed a comprehensive analysis of the condition specifics based on clinical and instrumental work up.

Results. We demonstrated that early application of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in neonates with meconium aspiration syndrome promotes the quickest possible stabilization and reverse of hypoxia and low cardiac output.

Conclusion. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in neonates with meconium aspiration syndrome and refractory hypoxemia is a life-saving procedure, that can be applied during medical evacuation by qualified medical staff.

Key words: Neonates, meconium aspiration syndrome, refractory hypoxemia, extracorporeal membrane oxygenation, medical evacuation.

For citation: Yakovlev A.V., Trizna E.V., Nokhrin A.V., Suvorov V.V., Khatagova R.B., Kiriakov K.S., Solovieva E.A., Pshenisnov K.V. Application of extracorporeal membrane oxygenation in newborns with refractory hypoxemia during medical evacuation. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(3): 92–99 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–3–92–99

Экстракорпоральная мембранная оксигенация — современная терапевтическая стратегия, направленная на стабилизацию, поддержание и восстановление жизненно важных функций организма пациента, поддержание оптимального сердечного выброса, газообмена и температуры тела [1–3].

В 1975 г. Роберт Бартлетт впервые успешно применил экстракорпоральную мембранную оксигенацию в педиатрической практике для стабилизации состояния новорожденной девочки с синдромом аспирации

мекония; продолжительность процедуры составила 72 ч, результат лечения — полное выздоровление [4].

В странах СНГ и Российской Федерации идея использования экстракорпоральной мембранной оксигенации тесно связана с именем С.С. Брюхоненко, который в 1926 г. создал первый аппарат для искусственного кровообращения и впервые применил его для оживления животных после перенесенной клинической смерти. В 1945–1951 гг. этот метод стал использоваться и в клинической практике. Первые успешные

попытки внедрения экстракорпоральной мембранной оксигенации в педиатрическую практику в Российской Федерации были предприняты специалистами Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева и Национального медицинского исследовательского центра им. акад. Е.Н. Мешалкина. [5].

В 2011 г. сотрудники НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина впервые в нашей стране осуществили авиационную транспортировку ребенка с механическим устройством поддержки кровообращения.

Несмотря на долгие годы существования экстракорпоральной мембранной оксигенации как метода лечения тяжелой и рефрактерной гипоксии, до сих пор она остается доступной лишь в крупных федеральных центрах, в то время как многие пациенты в критическом состоянии, нуждающиеся в использовании данной терапевтической стратегии, находятся в стационарах I и II уровней, где ее применение невозможно, а их медицинская эвакуация с использованием традиционной искусственной вентиляции легких сопряжена с высоким риском летального исхода во время транспортировки или в ближайшие часы после нее

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Яковлев Алексей Владимирович — зам. гл. врача по неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Клинической больницы Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, гл. внештатный неонатолог Ленинградской области, ORCID: 0000-0002-5537-8559

Тризна Евгений Владимирович — зав. отделением анестезиологии-реанимации для детей с кардиохирургической патологией Клинической больницы Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6908-8045

Нохрин Андрей Валерьевич — к.м.н., врач-кардиохирург Клинической больницы Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2233-0516

Суворов Виталий Владимирович — к.м.н., врач-кардиохирург Клинической больницы Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4683-1454

Хатагова Регина Борисовна — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации для детей с кардиохирургической патологией Клинической больницы Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6685-3060

Кирыков Кирилл Сергеевич — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации для детей с кардиохирургической патологией Клинической больницы Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5636-1775

Соловьева Екатерина Анатольевна — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации для детей с кардиохирургической патологией Клинической больницы Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9541-0122

Пшениснов Константин Викторович — д.м.н., доц., проф. кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1113-5296

e-mail: Psh_k@mail.ru

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

[6–9]. Ярким примером критических состояний, сопровождающихся развитием рефрактерной гипоксемии, служат заболевания и патологические состояния неонатального периода, при этом одним из наиболее тяжелых из них является синдром аспирации мекония, прогрессирование которого сопряжено с наличием стойкой легочной гипертензии. Последняя и служит причиной критической гипоксии, однако большинство таких детей находятся в родильных домах I и II уровней и нуждаются в экстренной медицинской эвакуации в специализированный стационар [10–12].

Известно, что своевременное оказание патогенетически обоснованной помощи, транспортировка ребенка в специализированный стационар в первые несколько часов после манифестации патологического процесса увеличивают выживаемость и снижают инвалидизацию в дальнейшем [13, 14]. Создание центров экстракорпоральной мембранной оксигенации с выездными реанимационными бригадами, тесное взаимодействие с учреждениями родовспоможения, введение экстракорпоральной мембранной оксигенации в повседневную практику позволит значительно снизить частоту летальных исходов и необратимых неврологических осложнений у пациентов рассматриваемой категории. С целью иллюстрации возможности применения экстракорпоральной мембранной оксигенации на этапе медицинской эвакуации приводим два клинических случая ее использования на этапе транспортировки у новорожденных с синдромом аспирации мекония.

Клинический случай №1. В районной клинической больнице Ленинградской области, расположенной на расстоянии 87 км от Санкт-Петербурга, родился новорожденный, у которого был диагностирован синдром аспирации мекония. Масса тела при рождении 4030 г, длина тела 56 см. Ребенок от четвертой беременности, третьих срочных родов через естественные родовые пути. Беременность протекала на фоне кольпита, анемии, бессимптомной бактериурии. Состояние при рождении тяжелое за счет декомпенсированной дыхательной недостаточности и неврологических нарушений (синдром угнетения). Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 3, на 5-й — 5 баллов. Крик ослаблен, кратковременный, апноэ, генерализованный цианоз. Самостоятельное дыхание нерегулярное, неэффективное, в связи с чем выполнена интубация трахеи, при санации трахеобронхиального дерева получен меконий. Начата традиционная конвекциональная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с «жесткими» параметрами. Состояние ухудшалось, отмечалось прогрессирование гемодинамических нарушений, что потребовало назначения инотропной и вазопрессорной поддержки (адреналин, норадреналин).

После консультации со специалистами Перинатального центра ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский уни-

верситет» Минздрава России с учетом данных анамнеза и результатов клинико-лабораторного обследования (длительность периода гипоксемии 19 ч, индекс оксигенации 44, катехоламиновый индекс 80, отсутствие эффекта от терапии) было принято решение о необходимости экстренной медицинской эвакуации на фоне веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации во время транспортировки. Время с момента принятия решения до выезда реанимационно-консультативной бригады составило 1 ч, время в пути 57 мин.

На момент осмотра ребенка специалистами Перинатального центра ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (анестезиологи-реаниматологи, кардиохирурги) состояние крайне тяжелое, нестабильное. Сознание медикаментозно угнетено до уровня комы на фоне постоянной внутривенной инфузии 0,005% раствора фентанила в дозе 5 мкг/кг/ч, миоплегия поддерживалась внутривенным болюсным введением ардуана.

Кожа бледно-серая с цианотичным оттенком. Время наполнения капилляров 5 с, выраженные диффузные отеки. Дыхание с респираторной поддержкой, ИВЛ в режиме pressure control ventilation с критическими параметрами (табл. 1). При аускультации легких дыхание жесткое, равномерно проводится по всем полям, отмечаются проводные хрипы, SpO₂ 80%. Гемодинамика поддерживается постоянной инфузией 0,1% раствора адреналина (0,4 мкг/кг/мин), добутамина (20 мкг/кг/мин), 0,2% раствора норадреналина (0,2 мкг/кг/мин), при этом частота сердечных сокращений (ЧСС) 188 уд/мин; артериальное давление (АД) 49/26 мм рт. ст. Постоянная инфузия 4% раствора натрия гидрокарбоната в дозе 0,75 экв/кг/ч. Живот обычной формы, симметричный, мягкий, безболезненный, печень выступает на 1,5 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стула на момент осмотра не было,

анурия. Выполнена катетеризация бедренной вены и артерии. По данным анализа газового состава и кислотно-основного состава артериальной и венозной крови отмечается декомпенсированный смешанный ацидоз, гипоксемия, десатурация.

Проведена катетеризация правой сонной артерии (канюля 8 Fr) и правой внутренней яремной вены (канюля 10 Fr). Через 40 мин после осмотра ребенка начата экстракорпоральная мембранная оксигенация с ультрафильтрацией. Параметры: скорость потока 600 мл/мин (6400 об/мин), FiO₂ 1,0, поток газа 400 мл/мин. В течение 15 мин после начала процедуры достигнута стабилизация состояния (показателей ЧСС, АД и SpO₂), что позволило снизить параметры ИВЛ и начать респираторную поддержку в режиме отдыха легких. Дозы всех вазоактивных препаратов в течение 1 ч были снижены с последующей отменой.

После стабилизации состояния ребенок переложен в транспортный кувез. Транспортировка осуществлялась в условиях веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации и ультрафильтрации аппаратом Medos со следующими параметрами: скорость потока 400 мл/мин (5800 об/мин), FiO₂ 0,8, поток газа 300 мл/мин, скорость ультрафильтрации 5 мл/ч. Поддерживалась нормотермия (температура тела 36,5 °С). Дыхание с респираторной поддержкой, ИВЛ в режиме pressure control ventilation с FiO₂ 0,4; P_{insp} 14 см вод. ст., РЕЕР 6 см вод. ст., f 30/мин, SpO₂ 94%. В медикаментозной коррекции гемодинамики не нуждался (ЧСС 133 уд/мин; АД 50/35 мм рт. ст.).

С целью анальгезии и седации проводилась постоянная инфузия 0,005% раствора фентанила в дозе 3 мкг/кг/ч. Миоплегия была достигнута внутривенным болюсным введением ардуана в дозе 0,1 мг/кг непосредственно перед транспортировкой. Инфузия во время транспортировки проводилась

Таблица 1. Параметры инвазивной искусственной вентиляции легких на фоне экстракорпоральной мембранной оксигенации
Table 1. Invasive mechanical ventilation parameters with extracorporeal membrane oxygenation

Этап лечения	Параметр ИВЛ				OI	paO ₂ /FiO ₂
	FiO ₂	Pinsp	PEEP	f		
Клинический случай №1						
До ЭКМО	1	37	7	70	44	45
Начало ЭКМО	0,4	14	6	30	2,9	110
Перед отключением от ЭКМО	0,35	14	5	35	3,5	288
После отключения от ЭКМО	0,38	15	5	38	3,3	231
Клинический случай №2						
До ЭКМО	1	39	7	60	53	43
Начало ЭКМО	0,5	15	7	30	3,9	182
Перед отключением от ЭКМО	0,21	14	5	25	2	476
После отключения от ЭКМО	0,3	15	5	40	3	303

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация.

кристаллоидными глюкозосолевыми растворами со скоростью 9,2 мл/ч.

При поступлении в отделение анестезиологии и реанимации для детей с кардиохирургической патологией Перинатального центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета состояние ребенка крайне тяжелое, стабильное. Нормотермия. Сознание медикаментозно угнетено (0,005% раствор фентанила в дозе 3 мкг/кг/ч). Миоз, фотореакция вялая, содружественная. Острая патологическая неврологическая симптоматика отсутствует, судорог нет. Обращало внимание наличие генерализованных мягких отеков, по данным ультразвукового исследования органов грудной клетки и брюшной полости выявлено умеренное количество жидкости в плевральных и брюшной полостях. Параметры ИВЛ пошагово снижены с целью обеспечения стратегии легочного покоя. Из трахеобронхиального дерева санируется большое количество слизистой мокроты с примесью свежей крови. Продолжена веноартериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация со следующими параметрами: поток 400 мл/мин (6000 об/мин), FiO_2 0,8, поток газа 400 мл/мин. На этом фоне ЧСС 120–123 уд/мин, периферический пульс удовлетворительных качеств, тоны сердца приглушены, дующий систолический шум на верхушке. Инвазивное АД 44/30(43) мм рт. ст., в инотропной поддержке не нуждается. Внутренние органы брюшной полости без особенностей. Анурия.

Во время транспортировки применялся безгепариновый протокол, на момент поступления АСТ (activated clotting time) 130 с, внутривенно болюсно введен гепарин в дозе 50 ед/кг, затем начата постоянная инфузия в дозе 10 ед/кг/ч под контролем АСТ. Состояние ребенка оставалось стабильным, продолжалась ИВЛ с минимальными параметрами, кислородозависимость в динамике снизилась, оксигенация удовлетворительная. В инотропной поддержке не нуждался. Проводились инфузионная терапия в рестриктивном режиме, неполное парентеральное и трофическое энтеральное питание с постепенным расширением разового объема кормления смесью с последующим переходом на грудное молоко. С целью коррекции нарушений гемостаза проведена гемотрансфузия свежезамороженной плазмы, тромбоцитарного концентрата. Для поддержания адекватного водного баланса осуществлялась ультрафильтрация. По данным нейросонографии признаков масс-эффекта и ликвородинамических нарушений нет. Церебральный кровоток в передней мозговой артерии удовлетворительный.

На фоне терапии достигнута стойкая положительная клиничко-рентгенологическая динамика, что позволило с 3-х суток после поступления в отделение начать поэтапное снижение параметров экстракорпоральной мембранной оксигенации, на этом фоне состояние пациента оставалось стабильным,

увеличения параметров ИВЛ не потребовалось, в гемодинамической поддержке не нуждался. На 5-е сутки проведено пробное отключение аппарата в течение 1 ч, на этом фоне состояние ребенка оставалось стабильным, без ухудшения. Проводилась ИВЛ в режиме *pressure control ventilation* с FiO_2 0,35; P_{insp} 14 см вод. ст., РЕЕР 5 см вод. ст., f 35/мин, SpO₂ 96%. В медикаментозной коррекции гемодинамики не нуждался (ЧСС 141 уд/мин; АД 67/34 мм рт. ст.). По данным анализа газового состава и кислотно-основного состояния крови компенсирован. С учетом стабильного состояния ребенка и отсутствия клинико-лабораторных признаков ухудшения принято решение о прекращении процедуры экстракорпоральной мембранной оксигенации, выполнена деканюляция.

Состояние в раннем послеоперационном периоде оставалось стабильным, продолжена ИВЛ с умеренными параметрами, нарушений вентиляции и оксигенации отмечено не было, показатели газового состава, кислотно-основного состояния и концентрации лактата крови в пределах нормы. Гемодинамических нарушений не отмечалось, темп диуреза достаточный на фоне дополнительной стимуляции фuroсемидом в дозе 0,1 мг/кг/ч. Седация отменена.

По данным нейросонографии после отключения экстракорпоральной мембранной оксигенации признаков масс-эффекта и ликвородинамических нарушений нет. Церебральный кровоток в передней мозговой артерии умеренно снижен. В области островка, в передних отделах гемисфер и в проекции подкорковых ядер отмечено усиление эхосигнала без четких границ, что расценено как проявление церебральной ишемии.

Через 2 сут после прекращения процедуры экстракорпоральной мембранной оксигенации на фоне восстановления адекватного самостоятельного дыхания экстубирован, переведен на неинвазивную ИВЛ с умеренными параметрами. Дыхательная недостаточность не прогрессировала. Динамика параметров инвазивной ИВЛ, газового состава и кислотно-основного состояния крови на фоне терапии представлены в табл. 1 и 2.

Неинвазивная ИВЛ проводилась в течение 3 сут, затем начата оксигенотерапия через лицевую маску. На 9-е сутки после поступления в стационар переведен в профильное отделение. На рисунке представлена динамика катехоламинового индекса и индекса оксигенации на фоне терапии. Длительность экстракорпоральной мембранной оксигенации составила 5 сут, ИВЛ — 8 сут, продолжительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии — 10 сут.

Клинический случай №2. В районной клинической больнице Ленинградской области, расположенной на расстоянии 125 км от Санкт-Петербурга, у новорожденного был диагностирован синдром аспирации мекония. Масса тела при рождении 3360 г, длина тела 52 см. Ребенок от восьмой беременности, пятых срочных родов путем оперативного родоразрешения

Таблица 2. Показатели газового состава и кислотно-основного состояния крови на фоне экстракорпоральной мембранной оксигенации

Table 2. Parameters blood gases and acid-base balance of blood against the background of extracorporeal membrane oxygenation

Показатель/этап лечения	До ЭКМО	Начало ЭКМО	Перед отключением от ЭКМО	После отключения от ЭКМО
Клинический случай №1				
pH (артериальная кровь)	7,0	7,27	7,34	7,35
pH (венозная кровь)	6,95	7,26	7,31	7,35
раO ₂ , мм рт. ст.	45	110	101	88
рvO ₂ , мм рт. ст.	17	37	37	30
раCO ₂ , мм рт. ст.	56	38	38	40
рvCO ₂ , мм рт. ст.	71	54	51	54
BE, ммоль/л (артериальная кровь)	−12	−6,1	−0,1	−0,5
BE, ммоль/л (венозная кровь)	−14	−7,2	−1,0	−1,5
SaO ₂ , %	86	98	99	96
SvO ₂ , %	40	57	64	61
Клинический случай №2				
pH (артериальная кровь)	7,1	7,31	7,41	7,35
pH (венозная кровь)	7,025	7,28	7,37	7,35
раO ₂ , мм рт. ст.	43	128	100	91
рvO ₂ , мм рт. ст.	20	33	39	34
раCO ₂ , мм рт. ст.	98	40	38	41
рvCO ₂ , мм рт. ст.	108	64	50	52
BE, ммоль/л (артериальная кровь)	−4	−1	−2	0
BE, ммоль/л (венозная кровь)	−6	0	−2	2,5
SaO ₂ , %	76	98	99	98
SvO ₂ , %	38	52	67	61

(кесарево сечение). Беременность протекала на фоне анемии, ожирения, гестоза второй половины беременности, хронической плацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода.

Состояние при рождении тяжелое за счет декомпенсированной дыхательной недостаточности. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 8, на 5-й — 4 балла. Закричал сразу после рождения, однако через 2 мин возникло апноэ, сопровождавшееся брадикардией, начата ИВЛ самонаполняющимся мешком через лицевую маску, ЧСС нормализована, сохранялся разлитой цианоз, повторный эпизод апноэ. На 6-й минуте жизни выполнена интубация трахеи, начата ИВЛ с «жесткими» параметрами, отмечалась выраженная кислородозависимость (FiO₂ 1,0), на этом фоне SpO₂ 83–85%. При санации трахеобронхиального дерева получена меконияльная мокрота. Проведена катетеризация пупочной вены, начата инфузионная терапия. Вызвана реанимационно-консультативная бригада, по прибытии изменены параметры ИВЛ, начата медикаментозная седация (сибазон, фентанил). На контрольной рентгенограмме

выявлено резкое снижение пневматизации. С целью стабилизации гемодинамики проводилась постоянная внутривенная инфузия 0,1% раствора адреналина (0,3–0,6 мкг/кг/мин) и добутамина (20 мкг/кг/мин).

После консультации со специалистами Перинатального центра ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России с учетом данных анамнеза и результатов клинико-лабораторного обследования (длительность периода гипоксемии 10 ч, индекс оксигенации 53, катехоламиновый индекс 80, отсутствие эффекта от терапии) было принято решение о необходимости экстренной медицинской эвакуации на фоне веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации во время транспортировки.

На момент осмотра ребенка специалистами Перинатального центра ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (анестезиологи-реаниматологи, кардиохирурги) состояние крайне тяжелое, нестабильное. Сознание медикаментозно угнетено до уровня комы на фоне постоянной внутривенной инфузии 0,005% раствора фентанила в дозе 4 мкг/кг/ч, миоплегия под-

держивалась внутривенным болюсным введением ардуана. Кожа бледно-серая с цианотичным оттенком. Время наполнения капилляров 4 с, диффузные отеки. Дыхание с респираторной поддержкой, ИВЛ в режиме *pressure control ventilation* с FiO_2 1,0; Pinsp 39 см вод. ст., РЕЕР 7 см вод. ст., f 60/мин. При аускультации легких дыхание жесткое, равномерно проводится по всем полям, отмечаются проводные хрипы, SpO_2 80–83%. Гемодинамика поддерживается постоянной инфузией 0,1% раствора адреналина (0,6 мкг/кг/мин), добу-тамина (20 мкг/кг/мин), при этом ЧСС 170 уд/мин; АД 55/26 мм рт. ст. Постоянная инфузия 4% раствора натрия гидрокарбоната в дозе 1,1 мэкв/кг/ч. Живот

обычной формы, симметричный, мягкий, безболезненный, печень на 1,5 см выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стула на момент осмотра не было, анурия.

Выполнена катетеризация бедренной вены и артерии. По данным анализа газового состава и кислотно-основного состояния артериальной и венозной крови отмечаются декомпенсированный смешанный ацидоз, выраженная гиперкапния, гипоксемия, деса-турация. Проведена катетеризация правой сонной артерии (канюля 6 Fr) и правой внутренней яремной вены (канюля 8 Fr). Через 60 мин после осмотра ребенка начата экстракорпоральная мембран-

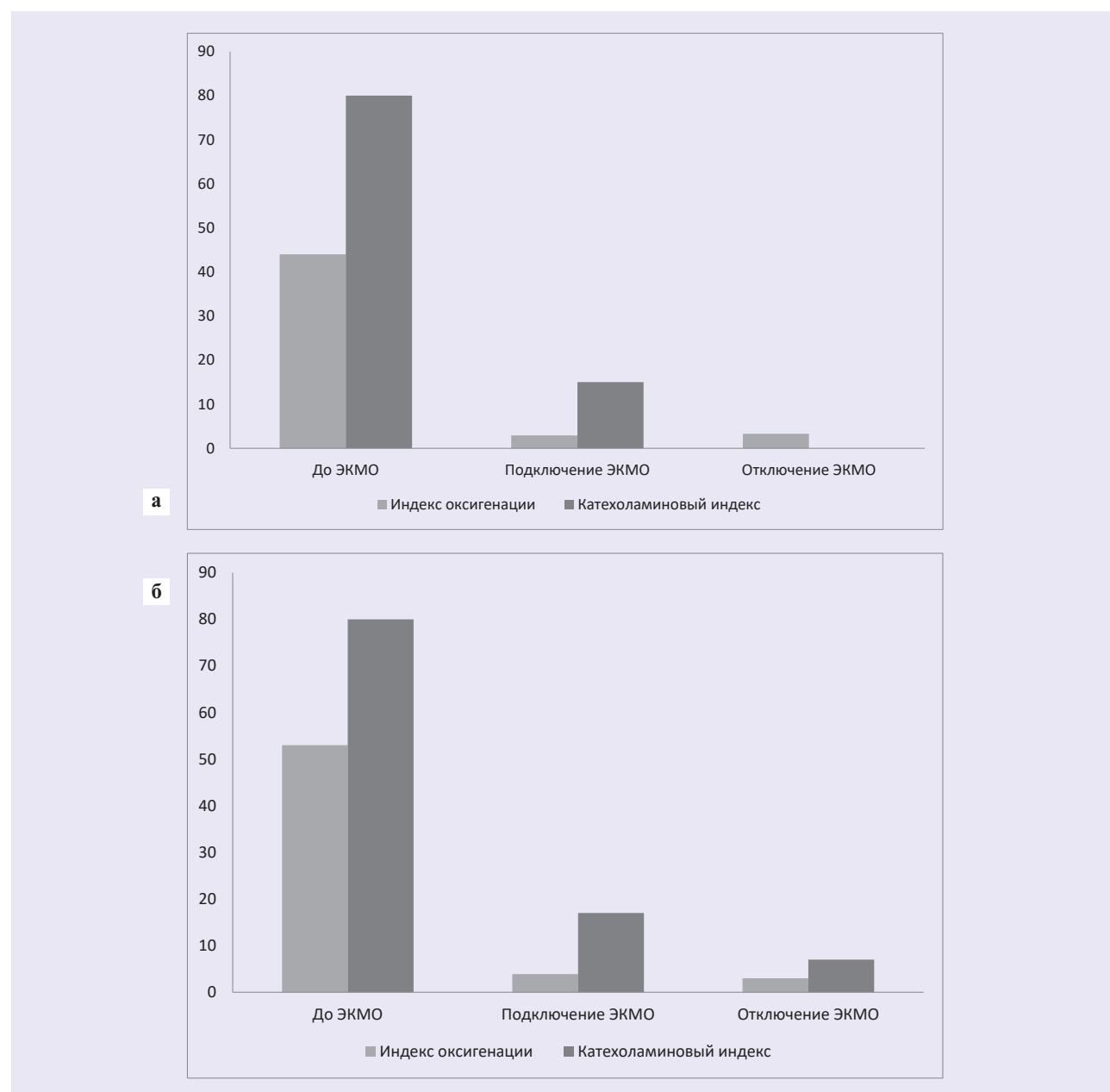


Рисунок. Катехоламиновый индекс и индекса оксигенации на фоне экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). а — клинический случай №1; б — клинический случай №2.

Figure. Catecholamine index and oxygenation index on extracorporeal membrane oxygenation. а — case №1; б — case №2.

ная оксигенация с ультрафильтрацией. Параметры: скорость потока 380 мл/мин (6400 об/мин), FiO_2 1,0, поток газа 250 мл/мин.

В течение 10 мин достигнута стабилизация состояния (показателей ЧСС, АД и SpO_2), что позволило снизить параметры ИВЛ и начать респираторную поддержку в режиме отдыха легких. Дозы всех вазоактивных препаратов в течение 1 ч были снижены с последующей отменой адреналина. Постоянная инфузия добутина продолжена в дозе 7 мкг/кг/мин. После стабилизации состояния ребенок переложен в транспортный кувез. Транспортировка осуществлялась в условиях веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации и ультрафильтрации аппаратом Medos со следующими параметрами: скорость потока 350 мл/мин (6200 об/мин), FiO_2 0,7, поток газа 250 мл/мин, скорость ультрафильтрации 4 мл/ч. Поддерживалась нормотермия (температура тела 36,5 °C). Дыхание с респираторной поддержкой, ИВЛ в режиме с FiO_2 0,5; Pinsp 15 см вод. ст., РЕЕР 7 см вод. ст., f 30/мин, SpO_2 97%. Гемодинамика поддерживалась постоянной инфузией добутина в дозе 4 мкг/кг/мин, на этом фоне ЧСС 155 уд/мин; АД 52/40 мм рт. ст.

С целью анальгезии и седации проводилась постоянная инфузия 0,005% раствора фентанила в дозе 4 мкг/кг/ч. Миоплегия была достигнута внутривенным болюсным введением ардуана в дозе 0,1 мг/кг непосредственно перед транспортировкой. Инфузия во время транспортировки проводилась кристаллоидными глюкозосолевыми растворами со скоростью 7 мл/ч. Показатели газового состава и кислотно-основного состояния артериальной крови во время транспортировки были в пределах нормы (pH 7,31, PaO_2 128 мм рт. ст., PaCO_2 40 мм рт. ст., SaO_2 98%, BE –1 ммоль/л). Время в пути составило 1 ч 29 мин.

При поступлении в отделение анестезиологии и реанимации для детей с кардиохирургической патологией Перинатального центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета состояние ребенка крайне тяжелое, стабильное. Нормотермия. Сознание медикаментозно угнетено (0,005% раствор фентанила в дозе 3 мкг/кг/ч; 0,5% раствор сибазона в дозе 0,2 мг/кг/ч). Миоз, фото-реакция живая, содружественная. Острая патологическая неврологическая симптоматика отсутствует, судорог нет. Обращало внимание наличие распространенных мягких отеков. Время наполнения капилляров 3 с. Отмечается тенденция к артериальной гипотензии, без эффекта от вolemической нагрузки, в связи с чем начата постоянная инфузия 0,1% раствора адреналина гидрохлорида в дозе 0,05 мкг/кг/мин. Продолжена веноартериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация: скорость потока 350 мл/мин (6150 об/мин), FiO_2 0,8. Дыхание с респираторной поддержкой, ИВЛ в режиме защиты легких, с аппаратом синхронизирован. Нарушений газообмена

и оксигенации нет. При аускультации легких дыхание жесткое, равномерно проводится по всем полям. Внутренние органы брюшной полости без особенностей, почасовой темп диуреза 1,3 мл/кг/ч.

По данным кардиосонографии при поступлении выявлены функционирующие гемодинамически незначимые фетальные коммуникации (открытое овальное окно и открытый артериальный проток); сократительная способность миокарда значительно снижена. При нейросонографии отмечены признаки гипоксического повреждения коркового белого вещества головного мозга; церебральная гипоперфузия. На рентгенограмме органов грудной клетки тотальное двустороннее снижение пневматизации.

В динамике состояние оставалось крайне тяжелым, относительно стабильным. Проводилась экстракорпоральная мембранная оксигенация с ультрафильтрацией с постепенным снижением параметров. Гемодинамика оставалась стабильной без инотропной поддержки. ИВЛ в режиме защиты легких, кислородная зависимость со снижением до минимальной. Со 2-х суток начато энтеральное кормление в трофическом объеме, с постепенным расширением. Диурез достаточный. Проводились гемотрансфузии свежесмороженной плазмы, эритроцитарной взвеси, тромбоцитарного концентрата. На 8-е сутки после поступления в отделение процедура экстракорпоральной мембранной оксигенации прекращена, на этом фоне отмечено незначительное увеличение кислородозависимости (FiO_2 0,3), с целью коррекции артериальной гипотензии потребовалось назначение дофамина (7 мкг/кг/мин) с постепенным снижением дозы. Диурез достаточный. Через 3 сут после отключения экстракорпоральной мембранной оксигенации (11-е сутки от начала процедуры) ребенок экстубирован, начата неинвазивная вентиляция легких. Динамика параметров инвазивной ИВЛ, газового состава и кислотно-основного состояния крови на фоне терапии представлены в табл. 1 и 2.

Кислородная зависимость умеренная (FiO_2 0,3), в медикаментозной коррекции гемодинамики не нуждался. Энтеральное кормление в предложенном объеме усваивал. Диурез достаточный. На 20-сутки от момента поступления переведен в профильное отделение без кислородной зависимости. По данным нейросонографии без грубых патологических изменений, признаки церебральной ишемии, острый период. На рисунке представлена динамика катехоламинового индекса и индекса оксигенации на фоне терапии. Длительность экстракорпоральной мембранной оксигенации составила 8 сут, ИВЛ — 11 сут, продолжительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии — 20 сут.

Заключение

Применение экстракорпоральной оксигенации у новорожденных с синдромом аспирации мекония и рефрактерной гипоксией является спасающей жизнь

терапевтической стратегией, которая может использоваться на этапе межгоспитальной транспортировки при соответствующей подготовке медицинского персонала [13]. Это подтверждается и исследованиями зарубежных авторов, которые утверждают, что в отсутствие в течение 6 ч эффекта от традиционной консервативной терапии синдрома аспирации мекония у новорожденных необходим их перевод в специализированный центр [7, 13, 14]. При раннем использовании экстракорпоральной оксигенации у новорожденных с синдромом аспирации мекония выживаемость

находится в диапазоне 94–97%, при этом она гораздо выше при других заболеваниях дыхательной системы у новорожденных. Кроме того, исследования, оценивающие катамнез новорожденных после проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации, установили, что при ее использовании отмечаются более низкие показатели тяжелой инвалидности через 1 год, что, по нашему мнению, свидетельствует о необходимости применения данной методики в комплексной терапии тяжелых форм синдрома аспирации мекония у новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Экстракорпоральная мембранная оксигенация. Под ред. О.Э. Луцевича. СПб.: Экстен медиал, 2018; 72. [Extracorporeal membrane oxygenation. Editor O.E. Lucevich. SPb.: Eksten medical, 2018; 72. (in Russ.)]
2. Корнилов И.А. Экстракорпоральная поддержка жизни в педиатрии. Патология кровообращения и кардиохирургия 2018; 22(4): 35–47. [Kornilov I.A. Extracorporeal life support in pediatric patients. Patologiya krovoobrashheniya i kardiokhirurgiya 2018; 22(4): 35–47. (in Russ.)] DOI: 10.21688/1681–3472–2018–4–35–47
3. Хубулава Г.Г., Наумов А.Б., Марченко С.П., Суворов В.В., Аверкин И.И., Невмержицкая О.В. и др. Оценка эффективности реанимационных мероприятий с использованием ЭКМО в модели острой гипоксической остановки кровообращения у свиней (экспериментальное исследование). Педиатр 2014; 4: 20–26. [Khubulava G.G., Naumov A.B., Marchenko S.P., Suvorov V.V., Averkin I.I., Nevmerzhietskaya O.V. et al. Evaluating the effectiveness of resuscitation with extracorporeal membrane oxygenation in a model of acute hypoxic cardiac arrest in pigs (experimental study). Pediatr 2014; 4: 20–26. (in Russ.)]
4. Мальцева О.С., Пшениснов К.В., Шелухин Д.А., Наумов А.Б., Марченко С.П., Яковлев А.В. и др. Экстракорпоральная мембранная оксигенация в педиатрии и неонатологии. Медицина: теория и практика 2018; 3(4): 108–114. [Maltseva O.S., Pshenishnov K.V., Shelukhin D.A., Naumov A.B., Marchenko S.P., Yakovlev A.V. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pediatrics and the neonatology. Meditsina: teoriya i praktika 2018; 3(4): 108–114. (in Russ.)]
5. Бокерия Л.А., Шаталов К.В., Лобачева Г.В., Харькин А.В., Махалин М.В., Бродский А.Г. и др. Метод экстракорпоральной мембранной оксигенации при лечении сердечной недостаточности у детей раннего возраста в кардиохирургической клинике. Детские болезни сердца и сосудов 2012; 1: 19–25. [Bokeriya L.A., Shatalov K.V., Lobacheva G.V., Har'kin A.V., Mahalin M.V., Brodskij A.G. et al. Method of extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of heart failure in early age children in cardiac clinic. Detskiye bolezni serdtsa i sudov 2012; 1: 19–25. (in Russ.)]
6. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 96. [Aleksandrovich Ju.S., Pshenishnov K.V. Respiratory support for critical conditions in pediatrics and neonatology. Moscow: GEOTAR-Media, 2020; 96. (in Russ.)]
7. Шмаков А.Н., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Заболотский Д.В., Разумов С.А. Оказание реанимационной помощи детям, нуждающимся в межгоспитальной транспортировке (проект клинических рекомендаций). Альманах клинической медицины 2018; 46(2): 94–108. [Shmakov A.N., Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V., Zabolotskiy D.V., Razumov S.A. Intensive care of children who require interhospital transport (a clinical guideline draft). Al'manakh klinicheskoi meditsiny 2018; 46(2): 94–108. (in Russ.)] DOI: 10.18786/2072–0505–2018–46–2–94–108
8. Шевчукова В.В. Современные аспекты межгоспитальной транспортировки новорожденных детей с перинатальной патологией. Педиатр 2011; 2(4): 96–98. [Shevchukova V. V. The organization of transportation of newborn children with different severity pathology. Pediatr 2011; 2(4): 96–98. (in Russ.)]
9. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Андреев В.В., Паршин Е.В., Череватенко Р.И., Нурмагамбетова Б.К. Исходы критических состояний у новорожденных в зависимости от сроков межгоспитальной транспортировки. Педиатр 2013; 3: 15–23. [Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V., Andreyev V.V., Parshin Ye.V., Cherevatenko R.I., Nurmagambetova B.K. Outcomes for critical conditions in newborns depending on the time of interhospital transportation. Pediatr 2013; 3: 15–23. (in Russ.)]
10. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Интенсивная терапия новорожденных. Руководство для врачей. СПб.: Изд-во Н-Л, 2013; 672. [Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V. Intensive therapy of neonate. St. Petersburg: N-L, 2013; 672. (in Russ.)]
11. Gleason C., Juul S. Avery's diseases of the newborn. Tenth edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017; 1656.
12. Short B.L. Extracorporeal membrane oxygenation: use in meconium aspiration syndrome. J Perinatol 2008; 28(3): S79–83. DOI: 10.1038/jp.2008.152
13. Gehrman L.P., Hafner J.W., Montgomery D.L., Buckley K.W., Fortuna R.S. Pediatric extracorporeal membrane oxygenation: an introduction for emergency medicine physicians. J Emerg Med 2015; 49(4): 552–660.
14. Amodeo I., Di Nardo M., Raffaelli G., Kamel S., Macchini F., Amodeo A. et al. Neonatal respiratory and cardiac ECMO in Europe. Eur J Pediatr 2021; 1–18. DOI: 10.1007/s00431–020–03898–9

Поступила: 05.04.21

Received on: 2021.04.05

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Спинальная мышечная атрофия II типа: эффективность рисдилама у ребенка 7 лет

Т.А. Крючкова, Е.А. Балакирева

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

Spinal muscular atrophy type 2: efficacy of risdiplam in a 7-year-old child

Т.А. Kryuchkova, E.A. Balakireva

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Спинальная мышечная атрофия — наследственное заболевание нервной системы с поражением моторных нейронов передних рогов спинного мозга, приводящее к развитию атрофии и прогрессирующей мышечной слабости. В статье представлен клинический случай течения спинальной мышечной атрофии II типа у ребенка в возрасте 7 лет. Впервые этот диагноз был выставлен и обоснован на основании результатов молекулярно-генетического исследования в возрасте 1,5 года. В возрасте 2,5 года диагноз спинальной мышечной атрофии был подтвержден в «Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии им. академика Ю.Е. Вельгичева» (НИКИ педиатрии), Москва. В течение последующих лет у пациента наблюдался быстрый регресс ранее полученных навыков. Ребенок перестал стоять с поддержкой, не ходит, не сидит самостоятельно. Появились контрактуры коленных суставов и голеностопных суставов, сколиоз позвоночника II степени, вывих головки левого тазобедренного сустава, симптомы хронической вентиляционной недостаточности. Один раз в год осуществлялась плановая госпитализация в психоневрологическое отделение детской больницы по месту жительства с целью проведения поддерживающей терапии. Неоднократно находился на госпитализации в НИКИ педиатрии. По заключению консилиума врачей НИКИ педиатрии в связи с абсолютными показаниями к лечению данного заболевания 4 мес назад начато патогенетическое лечение рисдиламом в дозе 5 мг/сут по программе дорегистрационного использования данного препарата. За время приема рисдилама у пациента отмечаются стабилизация заболевания, улучшение общего состояния и моторной функции верхних конечностей. Нежелательные явления на фоне приема препарата не наблюдаются.

Ключевые слова: ребенок, спинальная мышечная атрофия, II тип, рисдилам.

Для цитирования: Крючкова Т.А., Балакирева Е.А. Спинальная мышечная атрофия II типа: эффективность рисдилама у ребенка 7 лет. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 100–106. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-100-106

Spinal muscular atrophy is a hereditary disease of the nervous system with damage to the motor neurons of the anterior horns of the spinal cord, leading to the development of atrophy and progressive muscle weakness. The article presents a clinical case of type 2 spinal muscular atrophy in a child aged 7 years. For the first time, the diagnosis of spinal muscular atrophy was made and substantiated by the molecular genetic method at the age of 1.5 years. At the age of 2.5 years, the diagnosis of spinal muscular atrophy was confirmed at the Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Moscow. Over the next years, the patient experienced a rapid regression of previously acquired skills. The child ceased to stand with support, to sit independently. Contractures of the knee joints and ankle joints appeared; 2nd degree scoliosis of the spine; dislocation of the head of the left hip joint; symptoms of chronic ventilation failure. Once a year, planned hospitalization was carried out in the neurological department of the children's hospital at the place of residence to conduct supportive therapy. The patient was repeatedly hospitalized at the Research and Clinical Institute for Pediatrics. In connection with the invariable indications for the treatment of this disease, according to the conclusion of the case conference of the Research and Clinical Institute of Pediatrics, pathogenetic treatment with risdiplam at a dose of 5 mg per day according to the program of premarketing use of this drug was started 4 months ago. While the patient continues to take risdiplam, the disease is stable and the general condition and motor function in the upper extremities improve. Adverse events while taking the drug are not observed.

Key words: Child, spinal muscular atrophy type 2, risdiplam.

For citation: Kryuchkova T.A., Balakireva E.A. Spinal muscular atrophy type 2: efficacy of risdiplam in a 7-year-old child. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(3): 100–106 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-100-106

Спинальные мышечные атрофии — группа наследственных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, протекающих с поражением и потерей моторных нейронов передних

рогов спинного мозга, которые относятся к числу довольно часто встречающихся наследственных заболеваний нервной системы — 1 на 6–10 тыс. новорожденных [1–4]. При данном заболевании нарушается иннервация проксимальных мышечных волокон, что приводит к развитию атрофии мышц, прогрессирующей мышечной слабости и невозможности совершать движения. Причиной таких нарушений служит дефицит белка, за синтез которого отвечает ген *SMN* (survival motor neuron gene), расположенный в районе 5q13 и представленный копиями: *SMN1* и *SMN2* [1, 3, 4]. У большинства пациентов с различными типами спинальной мышечной атрофии регистрируется делеция гена *SMN1*. Риск рождения боль-

© Крючкова Т.А., Балакирева Е.А., 2022

Адрес для корреспонденции: Крючкова Татьяна Алексеевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0002-6903-2524

Балакирева Елена Александровна — д.м.н., зав. кафедрой педиатрии с курсом детских хирургических болезней Белгородского государственного национального исследовательского университета, ORCID: 0000-0002-3919-704

e-mail: balakireva26@mail.ru

308015 Белгород, ул. Победы, д. 85

ного ребенка от родителей, имеющих аномальный ген, составляет 25%. В остальных случаях рождаются абсолютно здоровые дети [1, 5, 6].

В настоящее время выделяют несколько основных типов спинальной мышечной атрофии в зависимости от дебюта возникновения заболевания, тяжести его течения и продолжительности жизни пациентов. Спинальная мышечная атрофия 0 типа проявляется внутриутробно отсутствием у плода двигательной активности; с рождения у ребенка выражена генерализованная мышечная гипотония с характерной позой «лягушки», резко снижена спонтанная двигательная активность; сухожильные рефлексы не вызываются [2, 4]. При спинальной мышечной атрофии I типа (болезнь Верднига–Гоффмана) клинические проявления у больных отмечаются, как правило, до 6-месячного возраста и характеризуются признаками вялого паралича мышц конечностей и туловища с вовлечением в процесс дыхательной мускулатуры. Дети с I типом заболевания редко доживают до 2–3 лет жизни. Часто смерть таких детей наступает от осложнений острой пневмонии и прогрессирующей дыхательной недостаточности [1, 5]. Спинальная мышечная атрофия II типа клинически проявляется после 6 мес жизни. Больные дети могут сидеть, но никогда не достигают способности ходить самостоятельно [1, 3, 4]. При спинальной мышечной атрофии III типа (болезнь Кюгельберга–Веландер) первые симптомы заболевания появляются после 1,5 лет жизни. Такие дети могут стоять и ходить самостоятельно. В клинической картине заболевания наблюдаются не только типичные симптомы, но и фибриллярные и фасцикулярные подергивания [1, 5]. Спинальная мышечная атрофия IV типа, как правило, манифестирует во взрослом возрасте. Для этого типа заболевания характерна стертость клинических проявлений в виде незначительного ограничения функции передвижения, умеренной гипотрофии мышц бедер и тазового пояса [1, 2, 4]. При всех типах спинальной мышечной атрофии могут поражаться основные группы дыхательных мышц, включая мышцы вдоха и выдоха и бульбарную мускулатуру, при этом степень поражения может различаться в зависимости от типа спинальной мышечной атрофии и стадии заболевания [7].

Диагноз основан на тщательном сборе анамнеза, особенностях клинических проявлений, данных электронейромиографии, молекулярно-генетических исследований [4, 7–9]. Дифференциальный диагноз проводится с миопатиями, прогрессирующей мышечной дистрофией Дюшена, боковым амиотрофическим склерозом, синдромом Гийена–Барре, полиомиелитом, детским церебральным параличом, наследственными заболеваниями обмена веществ [1, 4, 8, 9].

Медикаментозная терапия спинальной мышечной атрофии подразделяется на два направления: патогенетическая терапия, направленная на коррекцию

дефицита белка SMN, и симптоматическая терапия [2, 4, 7, 10–14]. В качестве основы патогенетической терапии заболевания всем пациентам с генетически подтвержденным диагнозом с двумя и более копиями гена *SMN2* рекомендовано применение препарата нусинерсен в самый короткий срок после постановки диагноза [11–14]. В Российской Федерации препарат нусинерсен зарегистрирован с 2019 г. по настоящее время. А появление нового революционного препарата онасемноген абепарвовек для лечения спинальной мышечной атрофии у детей до 2 лет дало надежду на полное выздоровление детям с этой патологией. Во многих странах зарегистрирован и успешно применяется для лечения спинальной мышечной атрофии другой препарат патогенетической терапии — рисдиплам. Рисдиплам — модификатор сплайсинга мРНК, он увеличивает концентрацию функционального белка двигательных нейронов, продуцируемого геном *SMN2* [15]. Рисдиплам равномерно распределяется во всем организме, в том числе в центральной нервной системе (ЦНС), проникая через гематоэнцефалический барьер и приводя к увеличению уровня белка SMN в ЦНС и по всему организму [15]. Пока рисдиплам — первый и единственный препарат для лечения спинальной мышечной атрофии, который можно принимать на дому, так как он применяется в жидкой форме один раз в сутки перорально. Минздрав Российской Федерации зарегистрировал препарат рисдиплам для лечения спинальной мышечной атрофии 26.11.2020 г. В клинических исследованиях подтверждено улучшение двигательных функций у пациентов разных возрастов со спинальной мышечной атрофией I–III типов.

Для коррекции снижения плотности костной ткани в симптоматической медикаментозной терапии назначают препараты кальция, холекальциферола, бисфосфонатов, витамины. При выявлении бронхоспазма применяют комбинированные бета₂-адреномиметики [2, 16, 17]. Большое значение в лечении спинальной мышечной атрофии играет реабилитация. Доказано, что физиотерапия и реабилитация способны повысить качество жизни пациентов и улучшить функциональные возможности организма [17, 18]. Назначение в комплексную терапию лечебной физкультуры, массажа, физиотерапевтических методов лечения, а также применение ортопедических средств воздействия для предупреждения контрактур суставов, несомненно, играют важную роль в терапии спинальной мышечной атрофии у больных детей. [2, 17, 18]. Хирургическое лечение пациентам со спинальной мышечной атрофией проводится в качестве корректирующего инструментального вмешательства на позвоночнике [7].

При планировании последующей беременности, если ранее в семье были случаи рождения детей со спинальной мышечной атрофией, супружеская пара в обязательном порядке направляется на консульта-

цию к врачу-генетику. Благодаря проведению дородовой ДНК-диагностики спинальной мышечной атрофии за последнее время во многих странах снижается риск рождения больного ребенка практически до 0 [6, 19]. Скрининговый тест новорожденных позволит пациентам получить более активное лечение до того, как произойдет необратимая потеря нейронов.

Актуальную задачу представляет своевременная обращаемость пациентов с данной патологией к профильным специалистам, так как нередко дети, страдающие спинальной мышечной атрофией, наблюдаются у врачей с ошибочными диагнозами и не направляются к врачу-генетику. В качестве примера представляем клинический случай течения спинальной мышечной атрофии II типа у 7-летнего ребенка.

Клинический случай. Ребенок Д., 7 лет поступил в психоневрологическое отделение ОГБУЗ «Детская областная клиническая больница» (ДОКБ) Белгорода 16.03.2020 г. с жалобами на кашель после глотания, отсутствие активных движений в нижних конечностях. Ребенок самостоятельно не садится, не стоит, не ходит.

Из анамнеза жизни известно, что пациент от 1-й беременности и родов. Беременность протекала с угрозой прерывания на 10-й неделе. На 16-й неделе беременности матери ребенка была проведена лапароскопия для удаления кисты правого яичника. Роды срочные, физиологические. Масса тела при рождении 3010 г, рост 51 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. К груди был приложен на 1-е сутки. Грудь взял активно, не срыгивал. Прививка БЦЖ в роддоме сделана. Из роддома был выписан на 5-е сутки жизни. На 1-м году жизни находился на смешанном вскармливании из-за гипогалактии у матери. Наследственность не отягощена, со слов родителей. Профилактические прививки сделаны по индивидуальному графику. Из перенесенных заболеваний: несколько раз болел острым респираторным заболеванием в легкой форме, в возрасте 1,5 года была острая крапивница на введение виферона *per rectum*. В 2015 г. перенес двустороннюю острую внебольничную пневмонию средней степени тяжести. Пациент — инвалид с детства.

Из анамнеза заболевания известно, что с рождения у ребенка отмечались слабость мышц в конечностях, необычная «распластанная» поза, снижение сопротивления в суставах при пассивных движениях и увеличение амплитуды движений в суставах. Несколько позже выявлялась и задержка моторного развития: голову держит с 2 мес, сидит с 10 мес. Мать ребенка считает его больным с возраста 10 мес, когда она впервые заметила, что он начал терять уже приобретенные навыки, а новые не появлялись. В возрасте 1 года не ползал, не стоял без поддержки, не ходил самостоятельно, только держась за опору, через 2 мес перестал ходить вдоль опоры.

Впервые пациент был госпитализирован в психоневрологическое отделение для детей раннего возраста городской детской больницы г. Белгорода для обследования и лечения в возрасте 1,5 года, впервые был выставлен диагноз спинальной мышечной атрофии. В отделении проводилось электронейромиографическое обследование: при исследовании *n. tibialis* с помощью поверхностной стимуляционной электронейромиографии выявлено снижение амплитуды М-ответа, F-волны, отношения Н/М. Полученные данные указывают на аксональное поражение *n. tibialis* с двух сторон. Позже в результате генетического обследования диагноз спинальной мышечной атрофии был подтвержден в лаборатории «Инвитро»: была обнаружена делеция 7–8-го экзона гена *SMN1*.

Для обследования и назначения необходимого лечения в возрасте 2,5 года ребенок был направлен на госпитализацию в «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (НИКИ педиатрии) Минздрава России (Москва), где диагноз спинальной мышечной атрофии был подтвержден, на основании в том числе повторной ДНК-диагностики.

Пациент находится под постоянным наблюдением детского невролога и педиатра по месту жительства. Госпитализация в психоневрологическое отделение по месту жительства осуществлялась 1 раз в год для проведения повторных курсов поддерживающей корригирующей терапии; 2 раза находился на реабилитационном лечении в местном реабилитационном центре «Веселая Лопань». В домашних условиях периодически проводятся лечебная физкультура и массаж курсами по 20 дней. Больной передвигается в кресле-коляске с электроприводом. В течение последних лет у пациента наблюдался быстрый регресс полученных навыков. Ребенок перестал стоять с поддержкой, затем и сидеть самостоятельно; сидит с опорой на обе руки. Появились контрактуры коленных и голеностопных суставов, грудопоясничный сколиоз позвоночника, вывих головки левого тазобедренного сустава, обусловленные мышечной гипотонией и атрофией мышц.

Ребенок неоднократно находился на стационарном лечении в НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, последний раз с 10.07.18 по 27.07.18 с диагнозом: спинальная мышечная атрофия II типа. Осложнения: вывих головки левого тазобедренного сустава. Вальгусная деформация тазобедренных суставов. Контрактуры коленных, голеностопных суставов. Сопутствующий диагноз: острый фарингит с эксикозом (с 12.07.18 по 17.07.18). В отделение поступил с жалобами на отсутствие самостоятельной ходьбы, прогрессирование контрактур. В стационаре были проведены необходимое обследование и поликомпонентная терапия с прикладной кинезотерапией для больного с нервно-мышечным заболеванием.

Ребенок был выписан с небольшой положительной динамикой в виде увеличения объема движений и необходимыми рекомендациями под наблюдение педиатра, невролога, ортопеда по месту жительства.

По результату повторного молекулярно-генетического анализа числа копий гена *SMN* от 27.12.2020 г. выявлена делеция экзонов 7–8-го гена *SMN1* в гомозиготном состоянии. Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом.

За последние 2 года, со слов матери, у ребенка на фоне прогрессирования основного заболевания (выраженная гипотония мышц конечностей, не может поднять голову из положения лежа, усиление тремора верхних конечностей, не может удерживать предметы в руке) появились симптомы, свидетельствующие о наличии хронической гиповентиляционной недостаточности: головная боль в течение дня, нарастание общей слабости, беспокойный сон в ночное время, учащение кашля. В домашних условиях применяют массаж курсами, лечебная физкультура, физиолечение, растяжки контрактур и тугоры. Проводили реабилитационное лечение на тренажере «Экзарта». Корсет используется в течение 1–2 ч в день. Откашливатель применяется с осени 2018 г. при усилении кашля и при рецидивах острой респираторной инфекции.

Последняя госпитализация в психоневрологическое отделение ДОКБ по месту жительства для проведения курса поддерживающей симптоматической терапии носила плановый характер. Общее состояние ребенка при поступлении в отделение было средней степени тяжести за счет неврологической симптоматики. Ребенок сложен пропорционально. Окружность головы 54 см, окружность грудной клетки 62 см, рост 117 см, масса тела 22,2 кг. Со стороны опорно-двигательного аппарата отмечаются деформации скелета: воронкообразная грудная клетка, контрактуры коленных и голеностопных суставов, кифоз грудного отдела позвоночника II–III степени, вальгусная деформация стоп. Подкожный жировой слой развит умеренно, равномерно. Тургор тканей сохранен. Отмечается выраженная гипотрофия мышц нижних конечностей и проксимальных отделов верхних конечностей (рис. 1).

Кожные покровы бледные, чистые, эластичные. Видимые слизистые оболочки влажные, чистые, розовые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Частота дыхательных движений 20 в минуту. Носовое дыхание свободное. Над легкими при перкуссии с обеих сторон определялся ясный легочный звук. При аускультации легких выслушивалось везикулярное дыхание, хрипов нет. Область сердца при осмотре не изменена. Границы относительной тупости сердца соответствовали возрастной норме. Частота сердечных сокращений 92 уд/мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот обычной формы, активно участвовал в акте

дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступала из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Стул 1 раз в сутки, оформлен, без патологических примесей. Диурез в норме.

В неврологическом статусе: сознание ясное, судорог нет. На осмотр реакция адекватная. В контакт вступает охотно. Интеллект соответствует возрасту. Учится в первом классе. С программой справляется. Черепно-мозговая иннервация не нарушена. Фасцикуляции на языке постоянно. Менингеальные симптомы отсутствуют. Чувствительность не нарушена. Голову удерживает в вертикальном положении. Не может поднять голову из положения лежа. Не ходит, не стоит, не ползает, не может сесть из положения лежа на спине. Максимальная двигательная возможность — посаженный ребенок сидит с опорой на обе руки (рис. 2). Не может поднять руки выше уровня верхнего пояса конечностей, хуже слева. Пассивные и активные движения ограничены в коленных, голеностопных суставах, отмечается вальгусная деформация стоп. Вывих головки левой бедренной кости. Тонус мышц диффузно снижен. Мышцы дряблые. Отмечается общая гипотрофия. Мышечная сила снижена в руках до 2 баллов, в ногах до 1 балла. Сухожильные рефлексы не вызываются. Брюшные рефлексы не вызываются. Выраженный тремор верхних конечностей.

На основании жалоб при поступлении, анамнеза заболевания и жизни, клинического осмотра был выставлен диагноз: спинальная мышечная атрофия, тип II. Осложнения: контрактуры коленных, голеностопных суставов. Груднопоясничный сколиоз позвоночника II степени. Вальгусная деформация тазобедренных суставов и стоп. Вывих головки левого тазобедренного сустава. Сопутствующие заболевания: нарушение самостоятельной вертикализации. Использование откашливателя.

Было проведено лабораторно-инструментальное обследование. В клинических анализах крови и мочи, биохимическом анализе крови патологических изменений не выявлено; копрограмма в норме.

На электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм с частотой 96 уд/мин, нормальное положение электрической оси сердца; нарушение процесса реполяризации в миокарде. Осмотрен окулистом: глазное дно в норме. На электроэнцефалограмме регистрировался дезорганизованный тип; диффузная островолновая активность, при пробах — повышение биоэлектрической активности стволовых структур мозга, признаки функциональной неустойчивости срединных структур мозга на диэнцефальном уровне; типично сформированные эпикомплексы не зарегистрированы. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек выявлены увеличение печени и желчного пузыря, реактивные изменения поджелудочной железы. При рентгенографии позвоночника выявлен уме-



Рис. 1. Внешний вид больного спинальной мышечной атрофии ребенка Д., 7 лет, при поступлении в психоневрологическое отделение ДОКБ г. Белгорода. Отмечаются деформации скелета: воронкообразная грудная клетка, контрактуры коленных и голеностопных суставов, деформация стоп.

Fig. 1. The appearance of a child D. 7 years old with spinal muscular atrophy upon admission to the neuropsychiatric department of the Children's Clinical Hospital in Belgorod. Deformities of the skeleton are noted: funnel chest, contractures of the knee and ankle joints, deformity of the feet.

ренный S-образный сколиоз грудного и поясничного отделов позвоночника. На рентгенограмме тазобедренных суставов — признаки вывиха головки левой бедренной кости, вальгусная деформация тазобедренных суставов. На рентгенограмме органов грудной клетки — признаки обструктивного бронхита. При ночной пульсоксиметрии нарушений дыхания во время сна не выявлено. При оценке функции внешнего дыхания отмечались умеренные нарушения легочной вентиляционной функции на уровне центральных бронхов и бронхов среднего калибра; VC in = 62%, VC ex = 70%; можно предполагать умеренные рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания. Ребенок консультирован ортопедом с диагнозом: S-образный грудопоясничный сколиоз. Вывих головки левой бедренной кости. Сгибательные контрактуры коленных суставов. Пронационные установки предплечий. Эквинусные установки стоп. Нарушение самостоятельной вертикализации.

С первого дня пребывания ребенка в отделении проводилась терапия: медикаментозная (глицин; элькар; кудесан), лечебная физкультура и массаж №10; парафин на нижние конечности №10. За время пребывания в стационаре состояние больного практически не изменилось, по-прежнему сохранялись жалобы на слабость, повышенную утомляемость, плохой сон, мышечные боли в конечностях.

26.03.2020 г. был проведен консилиум врачей на базе ДОКБ г. Белгорода по вопросу назначения пациенту лекарственного препарата, не зарегистрированного на территории Российской Федерации, для оказания ему медицинской помощи по жизненным показаниям и необходимости его ввоза. В связи с абсолютными показаниями и отсутствием альтернативных неинвазивных препаратов для лечения дан-



Рис. 2. Внешний вид больного спинальной мышечной атрофии ребенка Д., 7 лет, при поступлении в психоневрологическое отделение ДОКБ г. Белгорода. Пациент сидит с опорой на обе руки.

Fig. 2. The appearance of a child D. 7 years old with spinal muscular atrophy upon admission to the neuropsychiatric department of the Children's Clinical Hospital in Belgorod. The patient sits with support on both hands.

ного заболевания, а также в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 29.09.2010 №771 «О порядке ввоза лекарственных средств для медицинского применения на территорию Российской Федерации» и Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 09.08.2005 №494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» консилиум постановил разрешить к индивидуальному применению и ввозу лекарственный препарат ридиплам для оказания медицинской помощи пациенту по жизненным показаниям. Ребенок был выписан по месту жительства под наблюдение участкового педиатра и детского невролога с рекомендацией проведения консультативного осмотра в условиях НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельгичева. По заключению Федерального протокола консилиума врачей НИКИ педиатрии от 19.06.2020 г. принято решение о применении препарата ридиплам в качестве патогенетической терапии пациенту с июня 2021 г. Однако препарат поступил в Россию значительно раньше, и ребенок уже с октября 2020 г. в течение 4 мес принимает препарат в дозе 5 мг ежедневно.

На фоне приема препарата отмечаются стабилизация заболевания и улучшение общего состояния ребенка. У пациента улучшилось отхождение мокроты из дыхательных путей, улучшился сон. Отмечены положительные изменения двигательных функций: ребенок может более длительно, чем ранее удерживать предметы в руке; почерк его стал более ровным; успешнее справляется с домашним обучением.

Заключение

Представляя описание данного клинического наблюдения, следует обратить внимание врачей-специалистов на одно из наследственных заболеваний — спинальную мышечную атрофию и представить особенности клинического проявления заболевания в динамике у больного ребенка старшего возраста. Быстрое прогрессирующее течение заболевания, наличие осложнений, сомнительный

прогноз заболевания ставят курирование пациентов с данной патологией в ряд наиболее сложных задач, стоящих перед современной неврологией и педиатрией. Однако в настоящее время диагноз спинальной мышечной атрофии — не приговор, так как произошел «прорыв» в ее лечении благодаря проведению патогенетической терапии с успешным применением инновационных препаратов. При этом медико-генетическое консультирование и методы пренатальной диагностики помогут планировать беременность и предотвратить рождение последующих детей с наследственными заболеваниями.

Таким образом, описанный клинический случай спинальной мышечной атрофии у ребенка 7 лет поможет врачам-специалистам вовремя предположить наследственное заболевание ЦНС у больного и своевременно направить пациента в специализированное медицинское учреждение для дообследования, определения тактики лечения и профилактики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Селиверстов Ю.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Спинальные мышечные атрофии: понятие, дифференциальная диагностика, перспективы лечения. *Нервные болезни* 2015; 3: 9–17. [Seliverstov Yu.A., Klyushnikov S.A., Illariushkin S.N. Spinal muscular atrophy: concept, differential diagnosis, treatment prospects. *Nervnye bolezni* 2015; 3: 9–17. (in Russ.)]
2. Проксимальная спинальная мышечная атрофия 5q. Клинические рекомендации. 2020; 105. [Proximal spinal muscular atrophy 5q. Clinical guidelines. 2020; 105. (in Russ.)] <https://f-sma.ru/biblioteka/klinic-recom-mzrf/> Ссылка активна на 02.05.2022.
3. Ross L.F., Kwon J.M. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future. *Neo Rev* 2019; 20 (8) 437–451. DOI: 10.1542/neo.20–8-e437
4. Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F., Wirth B., Montes J., Main M. et al.; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(2): 103–115. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.005
5. Wijngaarde C.A., Stam M., Otto L.A.M., van Eijk R.P.A., Cuppen I., Veldhoen E.S. et al. Population-based analysis of survival in spinal muscular atrophy. *Neurology* 2020; 94 (15): 1634–1644. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009248
6. Massalska D., Zimowski J. G., Bijok J., Kucińska-Chahwan A., Łusakowska A., Jakiel G. et al. Prenatal diagnosis of congenital myopathies and muscular dystrophies. *Clin Genet* 2016; 90: 199–210. DOI: 10.1111/cge.12801
7. Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H., Simonds A.K., Schroth M.K., Graham R.J. et al. SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(3): 197–207. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.004
8. Прыгунова Т.М., Радаева Т.М., Степанова Е.Ю., Береснева Е.Е., Азовцева И.А. Синдром «вялого ребенка»: значимость для дифференциальной диагностики наследственных болезней обмена веществ и дегенеративных поражений нервной системы. *Вопросы современной педиатрии* 2015; 5(14): 586–590. [Prygunova T.M., Radaeva T.M., Stepanova E.Yu., Beresneva E.E., Azovceva I.A. et al. Syndrome «sluggish child»: significance for differential diagnosis of hereditary metabolic diseases and degenerative lesions of the nervous system. *Voprosy sovremennoj pediatrii* 2015; 5(14): 586–590. DOI: 10.15690/vsp.v14i5.1444. (in Russ.)]
9. Курушина О.В., Андрющенко Ф.А., Агаркова О.И. Дворецкая Ю.А. Современный подход к диагностике и лечению первичных и вторичных миопатий. *Вестник ВолГМУ* 2017; 61(1): 16–22. [Kurushina O.V., Andryushchenko F.A., Agarkova O.I., Dvoretckaya Yu.A. Modern approach to diagnostics and treatment of primary and secondary myopathies. *Vestnik VolgGMU* 2017; 61(1): 16–22. (in Russ.)]
10. Pattali R., Mou Y., Li X.J. AAV9 Vector: a Novel modality in gene therapy for spinal muscular atrophy. *Gene Ther* 2019; 26(7–8): 287–295. DOI: 10.1038/s41434-019-0085-4
11. Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T., Connolly A.M., Kuntz N.L., Kirschner J. et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377(18): 1723–1732. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752
12. Finkel R.S., Chiriboga C.A., Vajsar J., Day J.W., Montes J., De Vivo D.C. et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377(18): 1723–1732. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752
13. Darras B.T., Chiriboga C.A., Iannaccone S.T., Swoboda K.J., Montes J., Mignon L. et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy. Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology* 2019; 92: 1–15. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007527
14. Wadman R.I., van der Pol W.L., Bosboom W.M., Asselman F.-L., Leonard H., Iannaccone S.T. et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 1(1): CD006282. DOI: 10.1002/14651858
15. Ratni H., Ebeling M., Baird J., Bendels S., Bylund J., Chen K.S. et al. Discovery of Risdiplam, a Selective Survival of Motor Neuron 2(SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA). *J Med Chem* 2018; 61(15): 6501–6517. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00741
16. Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F., Wirth B., Montes J., Main M. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilita-

- tion, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(2): 103–115. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.005
17. Bartels B., Montes J., van der Pol W.L., de Groot J.F. Physical exercise training for type 3 spinal muscular atrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3(3): CD012120. DOI: 10.1002/14651858
 18. Rathore F.A., Afridi A. Does physical exercise training improve functional performance in type 3 spinal muscular atrophy? A Cochrane Review summary with commentary. *Child Neurol* 2020; 62(9): 1014–1016. DOI: 10.1111/dmcn.14622
 19. Kraszewski J.N., Kay D.M., Stevens C.F., Koval C., Hasler B., Ortiz V. et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med* 2018; 20(6): 608–613. DOI: 10.1038/gim.2017.152

Поступила:

Received on:

Конфликт интересов:

Conflict of interest:

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

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

Информированное согласие.

Informed consent.

Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Patient's parens signed informed consent for the publication of their data.

Клинический случай полиорганного поражения при муковисцидозе

И.В. Садовникова, С.А. Абрамов, А.Д. Постникова, А.А. Голичникова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Clinical case of multiple organ damage in cystic fibrosis

I.V. Sadovnikova, S.A. Abramov, A.D. Postnikova, A.A. Golichnikova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Russia

В публикации представлен клинический случай муковисцидоза с полиорганными поражениями у ребенка 9 лет. Медико-социальная значимость муковисцидоза обусловлена значимым снижением качества жизни больных, необходимостью длительного лечения, его стоимостью, постоянном диспансерном наблюдением, ранней инвалидизацией пациентов и ограниченной продолжительностью их жизни.

В представленном клиническом случае отмечается ранний возраст дебюта муковисцидоза, тяжелое течение с поражением бронхолегочной системы, кишечника, поджелудочной железы, печени и развитием выраженной панкреатической, белково-энергетической, дыхательной недостаточности, а также анемии. Несмотря на раннюю диагностику заболевания, у ребенка развилась полиорганная недостаточность, обусловленная наличием сопутствующих заболеваний, что определяет неблагоприятный прогноз.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, педиатрия, терапия, клинический случай.

Для цитирования: Садовникова И.В., Абрамов С.А., Постникова А.Д., Голичникова А.А. Клинический случай полиорганного поражения при муковисцидозе. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2022; 67:(3): 107–110. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-107-110

The publication presents a clinical case of cystic fibrosis with multiple organ lesions in a 9-year-old child. The medical and social significance of cystic fibrosis is due to a significant decrease in the quality of life of patients, the need for long-term treatment, its cost, constant clinical supervision, early disability of patients, and limited life expectancy.

In the presented clinical case, an early age of cystic fibrosis onset, a severe course with damage to the bronchopulmonary system, intestines, pancreas, liver and the development of pronounced pancreatic, protein-energy, respiratory failure, as well as anemia is noted. Despite the early diagnosis of the disease, the child developed multiple organ failure due to the presence of concomitant diseases, which determines the unfavorable prognosis.

Key words: Children, cystic fibrosis, pediatrics, therapy, clinical case.

For citation: Sadovnikova I.V., Abramov S.A., Postnikova A.D., Golichnikova A.A. Clinical case of multiple organ damage in cystic fibrosis. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2022; 67:(3): 107–110 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-107-110

Медико-социальная значимость муковисцидоза обусловлена выраженным снижением качества жизни больных, необходимостью длительного лечения, его высокой стоимостью, постоянным диспансерным наблюдением, ранней инвалидизацией пациентов и ограниченной продолжительностью их жизни. Муковисцидоз представляет собой аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, которое поражает все экзокринные железы и жизненно важные органы и системы. Распространенность муковисцидоза в России составляет 1:9000 новорожденных [1]. Известно, что развитие муковис-

цидоза связано с мутацией гена *CFTR*, который находится в середине длинного плеча хромосомы 7 [2].

Муковисцидоз отличается ранней манифестацией клинических проявлений и их полиморфизмом. Выделяют следующие основные формы заболевания: классический муковисцидоз; смешанная, или легочно-кишечная, форма заболевания (муковисцидоз с панкреатической недостаточностью); легочная форма муковисцидоза с ненарушенной функцией поджелудочной железы [3]. В клинической картине доминируют симптомы поражения бронхолегочной системы, которые развиваются обычно очень рано и определяют прогноз заболевания, являясь причиной смерти более чем у 90% больных [4]. Хронический инфекционно-воспалительный процесс в системе органов дыхания характеризуется непрерывно-рецидивирующим течением с исходом в дыхательную недостаточность; в этиологии ключевая роль принадлежит золотистому стафилококку, гемофильной и синегнойной палочке [5]. В настоящее время прогноз заболевания в целом остается неблагоприятным [6]. Диагноз муковисцидоза основывается на типичной клинической картине в сочетании с положительным потовым тестом и генетическим исследованием.

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Садовникова Ирина Вячеславовна — д.м.н., доц., проф. кафедры педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета, e-mail: irina_rux@mail.ru

Абрамов Сергей Алексеевич — зав. отделением анестезиологии—реанимации Института педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета

Постникова Анна Дмитриевна — студентка V курса лечебного факультета Приволжского исследовательского медицинского университета

Голичникова Анастасия Алексеевна — студентка V курса лечебного факультета Приволжского исследовательского медицинского университета, 603005 Н. Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Лечение больных муковисцидозом многокомпонентное, проводится на фоне сбалансированной высококалорийной диеты и включает антибактериальные, муколитические, бронхолитические, ферментные препараты, а также кинезиотерапию [7]. Большинство больных муковисцидозом имеют выраженную внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы, поэтому в настоящее время приоритетным направлением лечения признана заместительная терапия [8].

Клинический случай. Ребенок 9 лет поступил в ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России 18.09.2020 г. с жалобами на малопродуктивный кашель, жирный кашеобразный стул до 4 раз в день, повышение температуры тела до 39,7–40 °С в течение последних 2 нед.

Состояние ребенка при поступлении оценено как тяжелое. Отмечаются выраженные проявления белково-энергетической недостаточности, индекс массы тела 13,23 кг/м²; проявления хронической интоксикации в виде бледности кожных покровов, периорбитальных теней. Кашель нечастый, малопродуктивный, носовое дыхание затруднено. Отмечаются заеды в углах рта. На передней поверхности грудной клетки выраженная венозная сеть. Над легкими перкуторный звук с коробочным оттенком, хрипов нет.

Анамнез жизни. Ребенок из асоциальной семьи, от первой беременности, протекавшей на фоне анемии, инфекции мочевыводящих путей в 36 нед, курения на ранних сроках. Роды на 37–38-й неделе, околоплодные воды зеленые, масса тела при рождении 2815 кг, рост 48 см. Психомоторное развитие проходило с отставанием. У отца инфильтративный туберкулез легких, прооперирован.

Анамнез заболевания. У ребенка с первого месяца жизни отмечался кашель на фоне нормальной температуры тела. В 2-месячном возрасте находился на лечении в Областной детской клинической больнице Н. Новгорода (с 05.10.11 по 10.11.11) с диагнозом: муковисцидоз, смешанная форма, средней степени тяжести, обострение; цитомегаловирусная инфекция, острое течение; малая аномалия развития сердца (открытое овальное окно, дополнительная трабекула в полости левого желудочка).

Кровь на скрининг в роддоме не забиралась. Хлориды пота в 1 мес — 123, 124 и 106 ммоль/л, проводилась ДНК-диагностика 13.10.11 — анализ наиболее частых мутаций в гене муковисцидоза, методом полимеразной цепной реакции в гене *CFRT* обнаружена мутация delF508 в гомозиготном состоянии. Получал антибактериальную терапию (эритромицин, цефотаксим), ингаляционно — флуимуцил, пульмозим, беродуал. Проводилась физиотерапия. Выписан с улучшением.

Впервые ребенок находился на лечении в Нижегородском исследовательском институте детской гастроэнтерологии в палате интенсивной терапии

в возрасте 4 мес (с 05.12.11 по 14.12.11) с диагнозом: муковисцидоз, смешанная (легочно-кишечная) форма, тяжелое течение, обострение; цитомегаловирусная инфекция; гепатит холестатический, активный, с высокой биохимической активностью; печеночная недостаточность — 0; аплазия желчного пузыря; дисбиоз кишечника субкомпенсированный; анемия легкой степени тяжести, нормохромная, смешанной этиологии; хроническая белково-энергетическая недостаточность по типу гипотрофии II степени; малая аномалия развития сердца (открытое овальное окно, дополнительная трабекула в полости левого желудочка).

Повторная госпитализация с 11.11.15 по 26.11.15 с диагнозом: муковисцидоз, смешанная форма, среднетяжелое течение. Генетический диагноз — delF508/delF508. Хронический бронхолегочный процесс вне обострения; хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени; стафилококковая инфекция; хронический дуоденит (постбульбарный), период обострения; малая аномалия развития сердца (открытое овальное окно, дополнительная трабекула в полости левого желудочка); умеренная белково-энергетическая недостаточность. Был выписан с положительной динамикой.

После выписки в контрольных посевах отделяемого со слизистой оболочки зева отмечался высеивание синегнойной палочки. По месту жительства ребенок антисинегнойную терапию не получал. С 16.03.16 по 05.04.16 находился на обследовании и лечении в Нижегородском областном клиническом противотуберкулезном диспансере с диагнозом: тубинфицированность с нарастанием чувствительности, туберкулезный контакт VIA/VIB группы (у отца выявлены инфильтративный положительный микобактериальный туберкулез, множественная лекарственная устойчивость). У ребенка при компьютерной томографии (11.01.16) выявлены очаги фиброза в легких. Отмечается неравномерное утолщение стенок крупных бронхов (симптом «рельсов»), участки альвеолярной инфильтрации легочной ткани. По данным трахеобронхоскопии 22.03.16 — хронический диффузный распространенный деформирующий гнойный бронхит II степени интенсивности воспаления, деформация левых бронхов 1, 2, 3, 6 (хроническая обструктивная болезнь легких). Лечение противотуберкулезными препаратами не проводилось.

Последняя госпитализация была в июле 2019 г., диагноз: муковисцидоз, смешанная форма, тяжелое течение. Генетический диагноз — delF508/delF508. Хронический гнойный бронхит, период обострения, дыхательная недостаточность I степени. Интермиттирующий высеивание *Pseudomonas aeruginosa*. Кистозный фиброз с другими проявлениями.

Ухудшение отмечается с сентября 2020 г., когда стала повышаться температура тела до 39–40 °С, усилился кашель. В лечении получал сумамед перорально,

ингаляции с беродуалом. Отмечалось кратковременное улучшение. 14–15 сентября отмечено повышение температуры тела до 39,7–40 °С. Ребенок получает креон 10 тыс. (20 капсул), урсосан (2 капсулы), ингаляционно дорназа-альфа 2,5 мг.

В комплекс обследования включены общий анализ крови, мочи, кала; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; электрокардиография; эхокардиография; компьютерная томография грудной клетки, околоносовых пазух; бактериологическое исследование биосубстратов; биохимический анализ крови; эластометрия печени; эластаза кала, биохимический анализ кала; амилаза мочи, кислотно-щелочной баланс крови; спирометрия; консультация отоларинголога, физиотерапевта, кинезитерапевта, диетолога; иммуноферментный анализ крови на кандиды, аспергиллы, гликемический профиль.

В соответствии с современными рекомендациями в план лечения включены креон 25 тыс. ед., урсосан 750 мг на ночь, ингаляции через небулайзер: дорназа-альфа 2,5 мг курсом в 20 дней, гипертонический раствор NaCl 7% (гианеб), ацетилцистеиновая кислота 200 мг курс 20 дней. С целью коррекции витаминной недостаточности пациент постоянно получает витамины Е (масляный раствор альфа-токоферола 10%), К (менадiona натрия бисульфит), А (3,44% масляный раствор ретинола ацетата), Д (колекальциферол) внутрь. С целью коррекции нутритивного статуса на фоне хронического бронхолегочного процесса назначено дополнительное питание — нутрикомп 200 мл/сут ежедневно на весь период стационарного лечения.

В связи с обострением хронического бронхолегочного процесса и повторным высевом синегнойной палочки в лечение включен ингаляционно тобрамицин по 300 мг 2 раза в день, курс 28 дней, внутривенно капельно назначена антисинегнойная терапия согласно выявленной чувствительности синегнойной палочки к антибиотикам и в соответствии с клиническими рекомендациями. С целью коррекции состояния микрофлоры кишечника в план лечения включен бифидумбактерин.

В биохимическом анализе крови обнаружено изменение уровня липопротеинов: высокой плотности — 0,84 ммоль/л (норма от 0,98 ммоль/л), низкой плотности — 1,49 ммоль/л (норма от 1,63 ммоль/л),

увеличение концентрации С-реактивного белка — 20 мг/л (норма 0–6 мг/л). По данным ультразвукового исследования брюшной полости от 21.09 выявлены диффузные изменения печени, увеличенные лимфатические узлы в воротах печени, диффузные изменения поджелудочной железы, признаки дисметаболической нефропатии, дополнительная доля селезенки. При эхокардиографии от 21.09 обнаружены дополнительные трабекулы левого желудочка, физиологическая регургитация на клапане легочной артерии, трикуспидальном клапане. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии легких от 21.09 получено заключение: КТ-картина хронического бронхолегочного процесса без очаговых и инфильтративных изменений в легких. При мультиспиральной компьютерной томографии околоносовых пазух от 21.09 обнаружен полипозный пансинусит.

Заключение

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении следует отметить ранний возраст дебюта муковисцидоза, тяжелое течение с поражением бронхолегочной системы, кишечника, поджелудочной железы, печени и развитием выраженной панкреатической, белково-энергетической, дыхательной недостаточности, а также анемии. Заболевание протекало на фоне сопутствующих аномалий развития сердца и желчного пузыря. Диагноз был установлен рано (в 2-месячном возрасте) и подтвержден результатами потовой пробы и генетического исследования. Ребенок неоднократно госпитализировался, однако положительный эффект лечения был нестойким, сохранялась симптоматика заболевания, отмечались рецидивы бронхолегочной инфекции с высевом синегнойной палочки. У данного пациента в домашних условиях лечение затруднено, так как ребенок проживает в асоциальной семье. Течение заболевания было осложнено также наличием сопутствующей патологии — инфильтративного туберкулеза легких, нарушением углеводного обмена с угрозой развития сахарного диабета, присоединением поражения почек. Таким образом, несмотря на раннюю диагностику заболевания, у ребенка развилась полиорганная недостаточность, связанная с наличием сопутствующих заболеваний, что обуславливает неблагоприятный прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Красовский С.А., Самойленко В.А., Амалина Е.Л. Муковисцидоз: диагностика, клиника, основные принципы терапии. Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2013; 1: 42–46. [Krasovskij S.A., Samojlenko V.A., Amelina E.L. Cystic fibrosis: diagnosis, clinic, basic principles of therapy. Pul'monologiya i allergologiya 2013; 1: 42–46. (in Russ.)]
2. Каширская Н.Ю., Горяинова А.В., Семькин С.Ю., Петрова Н.В., Хавкин А.И., Зинченко Р.А. Муковисцидоз-ассоциированный панкреатит: реализация гено-фено-

типических связей в развитии острой и хронической патологии поджелудочной железы. Вопросы детской диетологии 2020; 18(3): 65–74. [Kashirskaja N.Yu., Gorjainova A.V., Semykin S.Yu., Petrova N.V., Havkin A.I., Zinchenko R.A. Cystic fibrosis-associated pancreatitis: implementation of gene-phenotypic connections in the development of acute and chronic pancreatic pathology. Voprosy detskoi dietologii 2020; 18(3): 65–74. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1727–5784–2020–3–65–74

3. Литвинова М.М., Хафизов К.Ф., Сперанская А.С., Мацвай А.Д., Никольская К.А., Винокурова Л.В. и др. Спектр мутаций гена CFTR у больных хроническим панкреатитом в России. Вопросы детской диетологии 2020; 18(3): 5–18. [Litvinova M.M., Hafizov K.F., Speranskaja A.S., Macvaj A.D., Nikol'skaja K.A., Vinokurova L.V. et al. Spectrum of CFTR gene mutations in patients with chronic pancreatitis in Russia. Voprosy detskoi dietologii 2020; 18(3): 5–18. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1727–5784–2020–3–5–18
4. Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Бойцова Е.В. Муковисцидоз сегодня: достижения и проблемы, перспективы этиопатогенетической терапии. Врач 2012; 2: 5–8. [Gem-bickaja T.E., Chermenskij A.G., Bojцова E.V. Cystic fibrosis today: advances and challenges, prospects for reactive patho-genetic therapy. Vrach 2012; 2: 5–8 (in Russ.)]
5. Klimova B., Kuca K., Novotny M., Maresova P. Cystic Fibrosis Revisited — a Review Study. Med Chem 2017; 13(2): 102–109. DOI: 10.2174/1573406412666160608113235
6. Эседов Э.М., Гаджимирзаев Г.А., Ахмедова Ф.Д. Муковисцидоз — актуальная проблема медицины. Вестник оториноларингологии 2016; 5: 15–18. [Jesedov Je.M., Gadzhimirzaev G.A., Ahmedova F.D. Cystic fibrosis — an urgent medical problem. Vestnik otorinolaringologii 2016; 5: 15–18. (in Russ.)]
7. Procianoy E.D.F.A., de Abreu E., Silva F.A., Maróstica P.J.C., Quinton P.M. Chloride Conductance, Nasal Potential Difference and Cystic Fibrosis Pathophysiology. Lung 2020; 198(1): 151–156. DOI: 10.1007/s00408–019–00293–6
8. Dominguez-Muñoz J.E., Hardt P.D., Lerch M.M., Löhr M.J. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. Dig Dis Sci 2017; 62(5): 1119–1130. DOI: 10.1007/s10620–017–4524-z

Поступила: 09.09.21

Received on: 2021.09.09

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

PRKAG2-ассоциированная гипертрофическая кардиомиопатия*И.В. Леонтьева*ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия**PRKAG2-associated hypertrophic cardiomyopathy***I.V. Leontyeva*Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University
Moscow, Russia

Мутации в гене *PRKAG2* приводят к возникновению гипертрофической кардиомиопатии в сочетании с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта. Причиной поражения сердца служит отложение гликогена в миокарде и проводящей системе сердца при нарушении метаболизма аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы. Особенности *PRKAG2*-ассоциированной гипертрофической кардиомиопатии являются прогрессирующие нарушения проводимости с развитием атриовентрикулярной блокады и пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии на фоне дополнительных предсердно-желудочковых сообщений (синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта). Характерны прогрессирующая сердечная недостаточность, высокая частота внезапной сердечной смерти в молодом возрасте. Рассмотрены особенности диагностики и лечения.

Ключевые слова: дети, гипертрофическая кардиомиопатия, *PRKAG2*-синдром, синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, гликогенез, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Леонтьева И.В. *PRKAG2*-ассоциированная гипертрофическая кардиомиопатия. Рос вест перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 111–116. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-111-116

Mutations in the *PRKAG2* gene lead to hypertrophic cardiomyopathy in combination with Wolff–Parkinson–White syndrome. The cause of the development of heart damage is the deposition of glycogen in the myocardium and the conduction system of the heart with a violation of the metabolism of adenosine monophosphate-activated protein kinase. A feature of *PRKAG2* hypertrophic cardiomyopathy is progressive conduction disturbances with the development of atrioventricular blockade and ventricular preexcitation syndrome with a high frequency of paroxysmal supraventricular tachycardia against the background of additional atrioventricular fenestrations (Wolff–Parkinson–White syndrome). Progressive heart failure, high frequency of sudden cardiac death at a young age are characteristic. The features of diagnosis and treatment are considered.

Key words: Children, hypertrophic cardiomyopathy, *PRKAG2*-syndrome, Wolff–Parkinson–White syndrome, glycogenosis, heart failure.

For citation: Leontyeva I.V. *PRKAG2*-associated hypertrophic cardiomyopathy. Ros Vest Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(3): 111–116 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-111-116

Гипертрофическая кардиомиопатия относится к одному из наиболее частых наследственных заболеваний сердца; по эпидемиологическим данным, его распространенность составляет 1 на 500 [1]. Заболевание характеризуется широким клиническим и генетическим полиморфизмом, высокой частотой внезапной сердечной смерти [1–3]. В большинстве случаев гипертрофическая кардиомиопатия возникает на фоне мутаций генов, кодирующих белки саркомерного комплекса кардиомиоцитов, в настоящее время известны 9 основных генов [1]. В 10% случаев гипертрофия миокарда развивается в результате мутаций генов белков несаркомерного комплекса и служит одним из симптомов различных метаболических заболеваний, при которых продукты обмена веществ откладываются в цитоплазме или лизосо-

мах кардиомиоцитов. Метаболические варианты гипертрофической кардиомиопатии наиболее часто обусловлены отложением гликогена в сердечной мышце. К ним относятся болезнь Данон, болезнь Помпе, синдром *PRKAG2* [4–6].

Распространенность. Точные эпидемиологические данные о распространенности *PRKAG2*-синдрома отсутствуют. Предполагают, что заболевание встречается у 1% пациентов с гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с синоатриальной и/или атриовентрикулярной блокадой [7, 8]. В то же время, по данным M. Agad [5], при сочетании гипертрофии левого желудочка и синдрома предвозбуждения генетически подтвержденный синдром *PRKAG2* выявлен значительно чаще — в 29% случаев (7 из 24 пациентов). К настоящему времени во всем мире описаны около 200 пациентов с этой патологией в разных этнических группах [9].

Генетические аспекты. Причиной заболевания служит мутация в гене *PRKAG2*. Впервые мутация, локализуемая на длинном плече 7q36 хромосомы, у пациента с гипертрофической кардиомиопатией и синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW)

© Леонтьева И.В., 2022

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева,

ORCID: 0000-0002-5273-6859

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

была описана С.А. MacRae в 1995 г. [10]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. С момента первых сообщений о мутациях *PRKAG2* как молекулярной основе заболевания до настоящего времени выявлен 21 генетический вариант. Почти все исследования сообщают о миссенс-мутациях, только Е. Blair и соавт. [6, 8–10] задокументировали инсерционную мутацию. Наиболее распространенными мутациями были с.905G>A (Arg302Gln) и с.1463A>T (Asn488Ile) [6, 9]. В 2017 г. K.Q. Yang и соавт. [11] описали новый вариант в гене *PRKAG2* с.1006G>T (p.V336L) в китайской семье из трех поколений с гипертрофией сердца и синдромом предвозбуждения желудочков.

Ген *PRKAG2* кодирует гамма-2-регуляторную субъединицу аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы (АМРК- γ 2). Предполагается, что варианты гена *PRKAG2* модифицируют трехмерную структуру аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы, изменяя его сродство к аденозинмонофосфату и повышая активность фермента [9]. Субъединица АМРК- γ 2 наиболее обильно экспрессируется в сердце и отвечает за регулирование активности аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы путем конкурентного связывания аденозинтрифосфатом или аденозинмонофосфатом [6, 12]. Исследования на трансгенных мышах показали повышенную ферментативную активность на ранней стадии синдрома *PRKAG2* и снижение активности на поздней фазе заболевания [6, 9]. Аденозинмонофосфат-активированная протеинкиназа контролирует энергетический баланс клетки, является одним из наиболее важных метаболических регуляторов обмена углеводов и бета-оксидации жирных кислот в митохондриях во многих типах тканей, влияет на клеточную регуляцию аденозинтрифосфата (АТФ). В кардиомиоцитах фермент регулирует уровень глюкозы и жирных кислот. Следствие мутации — увеличение синтеза гликогена, снижение активности гликолиза, а также снижение бета-оксидации жирных кислот [9]. Низкий уровень образования АТФ приводит к энергетическому дефициту в тканях и, в частности, миокарде. К другим вариантам гипертрофических кардиомиопатий, патогенетической основой которых также служит клеточный энергодифицит, относятся митохондриальные формы кардиомиопатии, атаксия Фридрейха и гипертрофическая кардиомиопатия на фоне нарушения окисления жирных кислот (VLCAD — very long-chain acyl-CoA dehydrogenase) [13–15].

Гистологическая картина. Морфологическое исследование миокарда при гипертрофической кардиомиопатии на фоне мутации гена *PRKAG2* выявляет умеренную гипертрофию миокарда, выраженную внутриклеточную вакуолизацию с аккумуляцией гликогена в кардиомиоцитах, возможен умеренный интерстициальный фиброз. Эти изменения отли-

чаются от морфологической картины миокарда при саркомерных формах гипертрофической кардиомиопатии, для которых характерна гипертрофия с нарушением структуры кардиомиоцитов в виде беспорядочно расположенных миофибрилл и выраженный интерстициальный фиброз [7, 16].

Поражения сердечно-сосудистой системы. Поражение сердца при *PRKAG2*-ассоциированной кардиомиопатии (син.: синдром *PRKAG2*) включает гипертрофию миокарда, синдром преэкситации желудочков и нарушения в проводящей системе сердца в виде атриовентрикулярной блокады и синдрома слабости синусового узла [7, 9, 17, 18]. Электрокардиографические изменения при *PRKAG2* — кардиомиопатии характеризуются признаками гипертрофии левого желудочка, брадикардией, нарушением проведения в атриовентрикулярном узле и ножках пучка Гиса, чаще правой [19]. Высокоамплитудные комплексы QRS с вторичными нарушениями реполяризации часто выявляются даже без эхокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка, иногда сопровождаясь отклонением электрической оси сердца влево [7, 9]. В большинстве случаев на электрокардиограмме выявляются изменения, характерные для феномена WPW, в виде укорочения интервала P–Q, дельта-волны, деформированного расширенного высокоамплитудного комплекса QRS, нарушений реполяризации в виде инверсии зубца Т [20, 21]. Выдвинуто несколько гипотез по поводу возникновения феномена WPW. Согласно одной из них мутации в гене *PRKAG2* приводят к истончению и растягиванию фиброзного кольца заполненными гликогеном миоцитами, что нарушает нормальную атриовентрикулярную проводимость и может привести к преждевременному возбуждению желудочков и реципрокным аритмиям [8, 16, 18, 19]. Эта гипотеза подтверждается и данными о том, что не во всех случаях удается гистологически идентифицировать наличие дополнительного предсердно-желудочкового проводящего тракта [16]. Возможен и атипичный синдром предвозбуждения желудочков с декрементными свойствами атриовентрикулярного проведения на фоне фасцикуловентрикулярных дополнительных проводящих путей [19, 21, 22].

У пациентов с *PRKAG2*-ассоциированной кардиомиопатией часто выявляются множественные дополнительные предсердно-желудочковые сообщения. Инвазивное электрофизиологическое исследование позволяет верифицировать локализацию дополнительных проводящих путей с последующей катетерной радиочастотной аблацией пучка [7, 18, 22]. Верификация нодовентрикулярных и фасцикуловентрикулярных сообщений важна для выбора тактики ведения пациента, так как в этих случаях радиочастотная аблация неэффективна; кроме того, существует высокий риск развития ятрогенной атриовентрикулярной блокады [19, 22, 24]. Синдром преэкситации

желудочков характерен и для других форм гипертрофических кардиомиопатий метаболического генеза; так, он встречается при болезнях Данон, Помпе и митохондриальных кардиомиопатиях при синдроме MELAS, MERRF [22].

Варианты гипертрофии миокарда при синдроме *PRKAG2* широко варьируют от выраженной concentric симметричной гипертрофии (59%) до умеренной асимметричной (38%), гораздо реже встречается апикальная форма (3%). Описаны случаи, когда массивная гипертрофия трансформировалась в дилатацию камер сердца, снижение контрактильности, что приводило к развитию хронической сердечной недостаточности и возможной трансплантации сердца [20]. Даже члены одной семьи, имеющие один и тот же генетический вариант, могут иметь разные проявления [23]. Чаще встречается неструктурная форма, в редких случаях наблюдается обструктивная форма. Крайне редко гипертрофия миокарда отсутствует и заболевание проявляется изолированными изменениями в проводящей системе сердца и синдромом желудочковой преэкситации [18].

Время дебюта заболевания варьирует от внутриутробного периода, раннего детства, подросткового возраста до четвертого или пятого десятилетия жизни [5, 18, 21, 24–26]. Средний возраст постановки диагноза составляет 30,1 года [9]. Крайне ранний дебют заболевания с тяжелым клиническим течением, приведшим к смерти от кардиогенного шока в течение первых 3 мес жизни, описан на фоне мутации с.1592G>A (p.Arg531Gln) [25].

Наиболее частым клиническим проявлением заболевания служат суправентрикулярные тахикардии, которые зарегистрированы у 38% пациентов; значительная часть из них была связана с дополнительными путями по данным электрофизиологических исследований [6, 18, 26]. Многие авторы сообщают о различных типах дополнительных путей у пациентов с мутацией p.Arg302Gln, некоторые из них были способны поддерживать атриовентрикулярную реципрокную тахикардию [9, 18, 22, 27]. Рецидивирующие обмороки (синдром Морганьи—Адамса—Стокса) возникают на фоне хронотропной сердечной недостаточности, часто с быстрым и критическим началом с выраженной гемодинамической нестабильностью, чаще отмечаются у взрослых пациентов [7–9, 18].

Клинические признаки сердечной недостаточности на фоне прогрессирующей желудочковой дисфункции встречаются у 12% пациентов с синдромом *PRKAG2*. У носителей мутаций p.Glu506Lys, exon5: InsLeu и His142Arg частота симптомов сердечной недостаточности выше (от 33 до 63%) [9].

Прогноз. Варианты течения заболевания широко варьируют от бессимптомного до тяжелой сердечной недостаточности или внезапной сердечной смерти. Вместе с тем очень часто бессимптомное течение

заболевания может трансформироваться в более тяжелое за счет возникновения суправентрикулярной тахикардии и/или нарушений проведения. Примером такого течения заболевания может служить наблюдение Е. Fabris и соавт. [27]. Юноша 17 лет в отсутствие симптомов был обследован в связи с выявленной у его отца необъяснимой гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с синдромом слабости синусового узла, что потребовало имплантации электрокардиостимулятора. По данным эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии у юноши была выявлена минимальная гипертрофия левого желудочка — максимальная толщина миокарда составила 13 мм. В дальнейшем возник однократный приступ суправентрикулярной тахикардии с аберрантным проведением, выявлен заднесептальный дополнительный проводящий путь, была проведена успешная абляция. При наблюдении в динамике у пациента возникла транзиторная полная атриовентрикулярная блокада, что потребовало имплантации электрокардиостимулятора. Генетическое тестирование выявило мутацию в гене *PRKAG2* (Arg302Glu).

В большинстве случаев прогноз заболевания неблагоприятный. Отмечена высокая частота внезапной аритмической смерти в молодом возрасте, обусловленная выраженными нарушениями электрофизиологических свойств миокарда [17]. Так, среди пациентов с *PRKAG2*-ассоциированной кардиомиопатией в возрасте моложе 40 лет частота внезапной сердечной смерти составляет 20% [22]. В целом прогноз пациентов с гипертрофической кардиомиопатией метаболического генеза, особенно вследствие отложения гликогена в миокарде, более неблагоприятный, чем у больных с первичными саркомерными формами заболевания [28]. Среди метаболических гипертрофических кардиомиопатий, возникающих на фоне накопления гликогена в миокарде, наихудший прогноз имеет болезнь Данон у лиц мужского пола по сравнению с пациентами с синдромом *PRKAG2*, что, возможно, связано с меньшей выраженностью гипертрофии миокарда [5].

Причины внезапной сердечной смерти при синдроме *PRKAG2* мультифакторны. Они обусловлены как возникновением полной атриовентрикулярной блокады, так и фибрилляцией желудочков, вследствие трансформации суправентрикулярной тахикардии на фоне быстрого проведения по дополнительным путям. В детском возрасте внезапная сердечная смерть, как правило, связана с наличием дополнительных проводящих путей и возникновением суправентрикулярной тахикардии [21]. У пациентов старше 30 лет большее значение для повышенного риска внезапной сердечной смерти имеет наличие атриовентрикулярного блока [26]. Внезапная сердечная смерть при синдроме *PRKAG2* может возникать как при наличии, так и в отсутствие выраженной гипертрофии миокарда; в некоторых исследованиях

сообщалось о случаях внезапной сердечной смерти во время сна [6, 7, 24, 25]. По данным электрофизиологического исследования, фибрилляция желудочков чаще индуцируется высокой предсердной стимуляцией, а не желудочковыми экстрасистолами [8, 24].

Наибольший интерес для оценки прогноза заболевания представляют результаты проспективного многоцентрового исследования, в которое были включены 27 европейских центров, что позволило проанализировать динамику состояния сердечно-сосудистой системы у 90 пациентов с синдромом *PRKAG2*. Среди них 64 пациента (средний возраст 37 лет) имели фенотип, характеризующийся одним клиническим проявлением и более: гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина стенок более 13 мм), фракция выброса левого желудочка менее 50%, нарушения проведения, постоянная желудочковая тахикардия, суправентрикулярная тахикардия (трепетание или фибрилляция предсердий), синдром преэкситации желудочков, скелетная миопатия. У 26 пациентов симптомы отсутствовали [7].

У 93% пациентов с выраженной клинической картиной имелись признаки сердечной недостаточности I–II функционального класса, при этом фракция выброса ниже 50% отмечалась крайне редко — только в 6% случаев. Гипертрофия миокарда левого желудочка выявлялась у 93% пациентов, в 83% случаев толщина межжелудочковой перегородки была более 15 мм, составив в среднем 20 мм. Ни в одном случае не наблюдались обструкция выходного тракта левого желудочка и переднесистолическое движение створок митрального клапана. Вместе с тем клинические проявления заболевания оказались достаточно гетерогенными. Для раннего дебюта заболевания были характерны более тяжелые симптомы: выраженная гипертрофия, синдром преэкситации, нарушения атриовентрикулярного проведения. При более позднем дебюте заболевания степень гипертрофии уменьшается, но чаще встречаются нарушения ритма сердца. Частота выявления миопатии была очень низкой, составив только 2%. Миопатия характеризовалась проксимальной мышечной слабостью и миалгиями. Вместе с тем у 19 (21%) пациентов отмечено повышение активности креатинкиназы. Синдром преэкситации желудочков имелся у 33% пациентов, 10% из них была проведена абляция дополнительных предсердно-желудочковых путей. У 19% пациентов с клиническими проявлениями и 13% пациентов без таковых была выявлена блокада левой или правой ножки пучка Гиса. 17 (19%) пациентам к моменту первого осмотра был имплантирован электрокардиостимулятор, трем — кардиовертер-дефибриллятор, в том числе одному больному с целью вторичной профилактики. За время 6-летнего катамнеза наиболее часто отмечались нарушения ритма и проведения. Так, у 14 пациентов с исходным синусовым ритмом возникла фибрилляция предсердий. Частота фибрил-

ляции предсердий среди всех пациентов с синдромом *PRKAG2* составила 29%, в подгруппе с фенотипическими проявлениями она достигла 39%. Фибрилляция предсердий регистрировалась у пациентов в молодом возрасте, до 35 лет. За время 6-летнего наблюдения выраженные нарушения проведения, потребовавшие имплантации электрокардиостимулятора, отмечены у 21% пациентов. В большинстве случаев причиной имплантации стала полная атриовентрикулярная блокада, в 2 случаях кардиостимулятор был имплантирован после абляции дополнительных предсердно-желудочковых сообщений. В группе с клиническими проявлениями заболевания электрокардиостимулятор был имплантирован 47% пациентов. Кардиовертер-дефибриллятор был имплантирован 19 пациентам, в том числе 4 — с целью вторичной профилактики внезапной сердечной смерти. Тенденция к снижению сократимости миокарда отмечена в 15% случаях при манифестных формах заболевания, у 13 (19%) пациентов выявлялись признаки сердечной недостаточности.

Смертность в группе пациентов с клиническими проявлениями заболевания в течение 6 лет составила 10% (7 пациентов); из них 3 пациента умерли внезапно, у 2 отмечена прогрессирующая сердечная недостаточность и еще у 2 — инсульт. Четверым пациентам имплантирован кардиовертер-дефибриллятор с целью вторичной профилактики внезапной сердечной смерти, 4 пациентам проведена трансплантация сердца.

В настоящее время отсутствуют общепринятые руководства по имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов у детей с *PRKAG2*-ассоциированной кардиомиопатией ввиду отсутствия достоверно большой группы для анализа. В связи с этим вопрос о профилактике внезапной сердечной смерти всегда решается индивидуально с учетом клинической картины заболевания и отягощенности семейного анамнеза по внезапной сердечной смерти. В литературе описаны единичные пациенты с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти [7–9]. При среднем периоде наблюдения 31 мес срабатываний кардиовертера-дефибриллятора не отмечено [9]. Имплантация постоянных электрокардиостимуляторов в связи с выраженной брадикардией на фоне атриовентрикулярной блокады сердца или синдрома слабости синусного узла часто (43%) проводится пациентам с *PRKAG2*-ассоциированной кардиомиопатией в третьем или четвертом десятилетии [9].

Другая проблема неблагоприятного прогноза при синдроме *PRKAG2* состоит в развитии и быстром прогрессировании хронической сердечной недостаточности с летальным исходом или трансплантацией сердца. Смертность от рефрактерной сердечной недостаточности за 6 лет проспективного наблюдения составила 3% (умерли 2 из 68 пациентов),

при этом еще в 6% случаев проведена трансплантация сердца [7]. Представлены единичные сообщения о трансплантации сердца, проведенной в подростковом возрасте у пациентов с PRKAG2-ассоциированной гипертрофической кардиомиопатией [29]. Наиболее ранний возраст трансплантации сердца, по данным многоцентрового исследования E. Blair и соавт., составил 19 лет [6]

Ферментозамещающая терапия для PRKAG2-ассоциированной гипертрофической кардиомиопатии не разработана, это предмет дальнейших исследований. Кроме того, перспективным направлением следует считать применение генной терапии, эффективность которой в настоящее время оценивается в клинических исследованиях при болезни Данон (NCT03882437) [30].

Заключение

PRKAG2-ассоциированная кардиомиопатия — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся гипертрофией левого желудочка, прогрессирующими нарушениями проводимости с развитием атриовентрикулярной блокады и синдромом желудочкового предвозбуждения. Синдром PRKAG2 следует исключать у пациентов с гипертрофией левого желудочка в сочетании с синдромом преэкситации и нарушениями проведения (синдром слабости синусного узла, полная атриовентрикулярная блокада). Пациенты с гипертрофической кардиомиопатией на фоне мутаций в гене PRKAG2 должны находиться под пристальным наблюдением с целью ранней диагностики нарушений ритма сердца и про-

водимости, нарушений сократительной способности миокарда. PRKAG2-ассоциированная кардиомиопатия характеризуется неблагоприятным прогнозом, обусловленным высокой частотой внезапной сердечной смерти и рефрактерной сердечной недостаточностью на фоне прогрессирования гипертрофии миокарда с трансформацией в дилатацию и снижения сократительных свойств сердца.

С целью улучшения прогноза важна своевременная профилактика внезапной сердечной смерти. Развитие полной атриовентрикулярной блокады служит показанием к имплантации электрокардиостимулятора. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта требует обязательного проведения инвазивного электрофизиологического исследования для решения вопроса о своевременной абляции дополнительных предсердно-желудочковых сообщений, после исключения нодовентрикулярных и фасциловентрикулярных трактов. Вопрос об имплантации кардиовертера-дефибриллятора решается индивидуально с учетом выраженности гипертрофии миокарда и желудочковых нарушений ритма сердца. Возникновение рефрактерной сердечной недостаточности определяет необходимость для трансплантации сердца.

Необходимо генетическое обследование всех членов семьи пациента с PRKAG2-ассоциированной кардиомиопатией для выявления бессимптомных носителей мутации и проведения мониторингирования состояния сердечно-сосудистой системы не только у пациентов с клиническими проявлениями заболевания, но и у пациентов без симптомов для профилактики неблагоприятного исхода заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A., Borggreffe M., Cecchi F., Charron P. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2014; 35: 2733–2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284
2. Maron B., Rowin E., Casey S., Lesser J., Garberich R., McGriff D.M., Maron M.S. Hypertrophic Cardiomyopathy in Children, Adolescents, and Young Adults Associated With Low Cardiovascular Mortality With Contemporary Management Strategies. Circulation 2016; 133(1): 62–73. DOI: 10.1161/circulationaha.115.01763
3. Lipshultz S.E., Orav E.J., Wilkinson J. D., Towbin J.A., Messere J.E., Lowe A.M. et al. Risk stratification at the time of diagnosis for children with hypertrophic cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. Lancet 2013; 382(9908): 1889–1897. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61685-2
4. Леонтьева И.В. Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(3): 20–31. [Leontyeva I.V. Differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2017; 62(3): 20–31. (in Russ.)]
5. Arad M., Maron B.J., Gorham J.M., Johnson W.H. Jr., Saul J.P., Perez-Atayde A.R. et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2005; 352: 362–372. DOI: 10.1056/NEJMoa033349
6. Blair E., Redwood C., Ashrafian H., Oliveira M., Broxholme J., Kerr B., Salmon A. et al. Mutations in the gamma (2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. Hum Mol Genet 2001; 10: 1215–1220. DOI: 10.1093/hmg/10.11.1215
7. Lopez-Sainz A., Dominguez F., Lopes L.R., Ochoa J.P., Barriales-Villa R., Climent V. et al. 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
8. Murphy R.T., Mogensen J., McGarry K., Bahl A., Evans A., Osman E. Adenosine monophosphate-activated protein kinase disease mimics 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
9. Porto A.G., Brun F., Severini G.M., Losurdo P., Fabris E., Taylor M.R.G. et al. Clinical Spectrum of PRKAG2 Syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol 2016; 9: e003121. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003121
10. MacRae C.A., Ghaisas N., Kass S., Donnell S., Basson C., Watkins H. et al. Familial Hypertrophic cardiomyopathy with Wolff–Parkinson–White syndrome maps to a locus on chromosome 7q31. Clin Invest 1995; 96(3): 1216–1220. DOI: 10.1172/JCI118154

11. Yang K.Q., Lu C.X., Zhang Y., Yang Y.K., Li J.C., Lan T. et al. A novel PRKAG2 mutation in a Chinese family with cardiac hypertrophy and ventricular pre-excitation. *Sci Rep* 2017; 7(1): 2407. DOI: 10.1038/s41598-017-02455-z
12. Lang T., Yu L., Tu Q., Jiang J., Chen, Z., Xin Y. et al. Molecular cloning, genomic organization, and mapping of PRKAG2, a heart abundant γ 2 subunit of 5'-AMP-activated protein kinase, to human chromosome 7q36. *Genomics* 2000; 70: 258–263. DOI: 10.1006/geno.2000.6376
13. Merante F., Tein I., Benson L., Robinson B.H. Maternally inherited hypertrophic cardiomyopathy due to a novel T-to-C transition at nucleotide 9997 in the mitochondrial tRNA (glycine) gene. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 437–446.
14. Puccio H., Koenig M. Recent advances in the molecular pathogenesis of Friedreich ataxia. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 887–892. DOI: 10.1093/hmg/9.6.887
15. Bonnet D., Martin D., De Lonlay P., Villain E., Jouvet P., Rabier D. et al. Arrhythmias and conduction defects as presenting symptoms of fatty acid oxidation disorders in children. *Circulation* 1999; 100: 2248–2253. DOI: 10.1161/01.cir.100.22.2248
16. Arad M., Moskowitz I.P., Patel V.V., Ahmad F., Perez-Atayde A.R., Sawyer D.B. et al. Transgenic mice overexpressing mutant PRKAG2 define the cause of Wolff-Parkinson-White syndrome in glycogen storage cardiomyopathy. *Circulation* 2003; 107: 2850–2856. DOI: 10.1161/01.CIR.0000075270.13497.2B
17. Banankhah P., Fishbein G.A., Dota A., Ardehali R. Cardiac manifestations of PRKAG2 mutation. *BMC Med Genet* 2018; 19(1): 1. DOI: 10.1186/s12881-017-0512-6
18. Gollob M.H., Green M.S., Tang A.S., Roberts R. PRKAG2 cardiac syndrome: familial ventricular preexcitation, conduction system disease, and cardiac hypertrophy. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 229–234. DOI: 10.1097/00001573-200205000-00004
19. Sternick E.B., Oliva A., Gerken L.M., Hong K., Santana O., Brugada P. et al. Clinical, electrocardiographic, and electrophysiologic characteristics of patients with a fasciculoventricular pathway: the role of PRKAG2 mutation. *Hear Rhythm* 2011; 8: 58–64. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.09.081
20. Wolf C.M., Arad M., Ahmad F., Sanbe A., Bernstein S.A., Toka O. et al. Reversibility of PRKAG2 glycogen-storage cardiomyopathy and electrophysiological manifestations. *Circulation* 2008; 117: 144–154. DOI: 10.1161/CIRCULATION-AHA.107.726752
21. Gollob M. H., Seger J. J., Gollob T. N., Tapscott T., Gonzales O., Bachinski L., Roberts R. Novel PRKAG2 mutation responsible for the genetic syndrome of ventricular preexcitation and conduction system disease with childhood onset and absence of cardiac hypertrophy. *Circulation* 2001; 104: 3030–3033. DOI: 10.1161/hc5001.102111
22. Thevenon J., Laurent G., Ader F., Laforêt P., Klug D., Duvà Pentiah A. et al. High prevalence of arrhythmic and myocardial complications in patients with cardiac glycogenosis due to PRKAG2 mutations. *Europace* 2017; 19: 651–659. DOI: 10.1093/europace/euw067
23. 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
24. Sternick E.B., Oliva A., Magalhaes L.P., Gerken L.M., Hong K., Santana O. et al. Familial pseudo-Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 724–732 DOI: 10.1111/j.1540-8167.2006.00485
25. Burwinkel B., Scott J.W., Bührer C., van Landeghem F.K., 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
26. Zhang L.P., Hui B., Gao B.R. High risk of sudden death associated with a PRKAG2-related familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Electrocardiol* 2011; 44: 483–486. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2010.02.009
27. Fabris E., Brun F., Porto A.G., Losurdo P., Vitali Serdoz L., Zecchin M. et al. Cardiac hypertrophy, accessory pathway, and conduction system disease in an adolescent: the PRKAG2 cardiac syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(9): e17. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.099
28. Lorenzini M., Anastasiou Z., O'Mahony C., Gimeno J.R., Monserrat L., Anastakis A. et al. Mortality among referral patients with hypertrophic cardiomyopathy vs the general European population. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 73–80. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.4534
29. Гандаева Л.А., Кондакова О.Б., Басаргина Е.Н., Пушков А.А., Колоскова Н.Н., Жарова О.П. и др. Гликогеновая болезнь сердца — синдром PRKAG2. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2022; 67(2): 133–137. [Gandaeva L.A., Kondakova O.B., Basargina E.N., Pushkov A.A., Koloskova N.N., Zharova O.P. et al. Glycogen storage diseases: PRKAG2 syndrome. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2022; 67 (2):133–137. (in Russ.)]
30. Gene Therapy for Male Patients With Danon Disease (DD) Using RP-A501; AAV9.LAMP2B. Clinical Study Evaluating a Recombinant Adeno-Associated Virus Serotype 9 (rAAV9) Capsid Containing the Human Lysosome-Associated Membrane Protein 2 Isoform B (LAMP2B) Transgene (RP-A501; AAV9.LAMP2B) in Male Patients With DD (NCT03882437). <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT03882437/> Ссылка активна на 16.04.2022

Поступила: 21.03.22

Received on: 2022.03.21

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.

Показания к проведению генетических обследований у детей с брадиаритмиями

Е.Б. Полякова, Н.В. Щербакова, М.А. Школьников

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

Indications for genetic examinations in children with bradyarrhythmias

E.B. Polyakova, N.V. Shcherbakova, M.A. Shkolnikova

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

Природу наследственно обусловленных поражений проводящей системы сердца возможно определить с помощью генетического тестирования. Однако из-за отсутствия крупных исследований, а также фенотипической variability электрокардиографических и клинических проявлений у пациентов с брадиаритмиями и положительным генетическим тестом возникают сложности при оценке его эффективности. В статье представлены показания к проведению генетических обследований пациентов детского возраста с брадиаритмиями, разработанные в Центре нарушений ритма сердца с учетом существующих рекомендаций у пациентов с заболеваниями проводящей системы сердца.

Ключевые слова: дети, брадиаритмии, наследственный синдром слабости синусового узла, наследственная атриовентрикулярная блокада, врожденное нарушение проводимости.

Для цитирования: Полякова Е.Б., Щербакова Н.В., Школьников М.А. Показания к проведению генетических обследований у детей с брадиаритмиями. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 117–121. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-117-121

The nature of hereditary cardiac conduction diseases can be determined by using genetic testing. However, due to the absence of large studies, as well as the phenotypic variability of the electrocardiographic and clinical manifestations in patients with bradyarrhythmias, and a positive genetic test there are difficult to evaluate its effectiveness. The article presents indications for genetic examinations in children with bradyarrhythmias, developed in the Children's Center for Cardiac Arrhythmias and summarizes the recommendations for patients with cardiac conduction disorders.

Key words: Children, bradyarrhythmias, familial sick sinus syndrome, familial atrioventricular block, cardiac conduction disease.

For citation: Polyakova E.B., Shcherbakova N.V., Shkolnikova M.A. Indications for genetic examinations in children with bradyarrhythmias. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(3): 117–121 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-117-121

Наследственным брадиаритмиям относятся генетически детерминированные поражения проводящей системы сердца (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада и др.). В англоязычной литературе наследственные брадиаритмии входят в состав так называемых cardiac conduction disease, на долю которых приходится почти 5% от всех каналопатий и кардиомиопатий. Описание наследственных брадиаритмий, как правило, включают семейные случаи [1]. В ряде работ описана семейная агрегация пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами, среди которых

у 1/3 больных выявлялись генетические особенности, в том числе ассоциированные с аутосомно-доминантной брадикардией [2].

В настоящее время международными ассоциациями определены показания к проведению генетических исследований у пациентов с заболеваниями проводящей системы сердца [1, 3, 4].

Класс I — рекомендуется генетическое обследование членов семьи для выявления конкретных патогенных или ожидаемо патогенных генетических вариантов, выявленных ранее у одного из членов этой семьи.

Класс IIa — генетическое тестирование может быть применено при диагностическом поиске, особенно при наличии положительного семейного анамнеза нарушения проводимости. Однако в клинической практике мы сталкиваемся с ситуацией, когда появление жалоб (например, синкопальных состояний) у взрослых пациентов не воспринимаются ими серьезно, и только появление аналогичных жалоб у их детей заставляет обратиться родителей к специалистам, и именно детский кардиолог принимает решение о необходимости генетического обследования ребенка и членов его семьи. Задача специалиста на этом этапе выделить группу пациентов, нуждающихся в генетическом обследовании, и своевременно направить их на него.

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Полякова Екатерина Борисовна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6028-1156
e-mail: e_polyakova75@mail.ru

Щербакова Наталья Владимировна — зав. лабораторией молекулярной и биохимической диагностики, врач-кардиолог консультативно-диагностического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-5471-8251

Школьников Мария Александровна — д.м.н., проф., науч. рук. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-8656-619X
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Научный поиск связи конкретного фенотипа с каузативными вариантами в генах ведется с помощью многих методов: исследования полногеномных ассоциаций, поиска генов-кандидатов с помощью исследования семей, секвенирования нового поколения больших когорт пациентов и др. В клинической практике для поиска каузативных генетических вариантов в генах с установленной ассоциацией генотип—фенотип, как правило, применяются метод секвенирования отдельных генов, панели генов или полноэкзомное и полногеномное секвенирование. Однако часто возникают сложности при необходимости выполнить не всегда доступное генетическое исследование.

Сложность генетического тестирования пациентов с брадикардиями заключается в отсутствии крупных исследований, охватывающих относительно большие группы пациентов и отражающих эффективность генетической диагностики в конкретной группе больных, а также в неспецифичности клинической картины (фенотипической вариабельности) у пациентов с брадиаритмиями и патогенными вариантами в генах. Как правило, выявленные варианты ассоциируются не только с брадикардиями, но и с другой патологией — кардиомиопатиями, миопатиями, заболеваниями нервной системы и др. [1, 3–6].

Целью нашей работы была оценка клинических характеристик, по которым можно предположить вероятность наследственных брадиаритмий и определить показания к проведению генетических обследований у пациентов детского возраста с брадиаритмиями.

За 4 года из 1080 пациентов детского возраста с брадиаритмиями в Центре нарушений сердечного ритма (ЦНРС), получавших лечение в 2018–2021 гг., 32 пациентам из 23 семей было проведено генетическое обследование. У 23 пациентов проведено полноэкзомное секвенирование в различных лабораториях, у 9 — секвенирование панели генов, связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Реальное число пациентов с брадиаритмиями, у которых рассматривались показания к проведению молекулярно-генетических исследований, из всех детей, прошедших обследование в связи с синдромом слабости синусового узла и атриовентрикулярной блокадой, составило 117 (11%).

У 18 (56%) пациентов из 32 обследованных генетически больных диагностирован синдром слабости синусового узла, у 12 (37,5%) — атриовентрикулярная блокада высоких степеней, у 2 (6%) — бинодальное поражение (сочетание синдрома слабости синусового узла и атриовентрикулярной блокады). В 9 родословных нами отмечен отягощенный семейный анамнез по наличию аритмий сердца, внезапной сердечной смерти, обморочных состояний, в 5 семьях имелись родственники с имплантированными электрокардиостимуляторами. При кардиологическом обследова-

нии у 4 из 32 пациентов выявлено сочетание брадиаритмий с органическими заболеваниями сердца: у 2 пациентов с врожденными пороками сердца мы обнаружили генетические варианты, ассоциированные с брадиаритмиями, а еще у 2 детей с гипертрофической кардиомиопатией генетические мутации не были выявлены [7]. У 18 больных отмечались эпизоды выраженной асистолии, длительностью до 6 с за счет остановки синусового узла или высокой степени атриовентрикулярной блокады. У 9 пациентов по результатам наблюдения имплантированы антиаритмические устройства, из них у 7 — постоянный электрокардиостимулятор, а у 2 — кардиовертер-дефибриллятор. Положительный результат генетического исследования был получен у 13 (41%) из 32 детей. В большинстве случаев мутации локализовались в генах, ответственных за функцию ионных каналов (в том числе *SCN5A*) и сократительных белков кардиомиоцитов [7].

В работе рассмотрено несколько примеров семейных случаев пациентов с брадиаритмиями, причиной которых служили варианты в генах, ассоциированных с развитием нарушений ритма. У ряда пациентов уже на этапе анализа семейного анамнеза можно предположить наследственную природу аритмии. В других случаях генетический анализ стал завершающим этапом после стандартного кардиологического обследования и катамнестического наблюдения в течение нескольких лет, а в начале клинко-диагностического поиска наследственный характер брадиаритмии не предполагался.

Семья №1 (рис. 1). Пробанд — мальчик 17 лет с синдромом слабости синусового узла (синдром тахи-брадикардии — брадикардия, замещающий предсердный ритм, узловой замещающий ритм с атриовентрикулярной диссоциацией, наджелудочковые тахиаритмии,

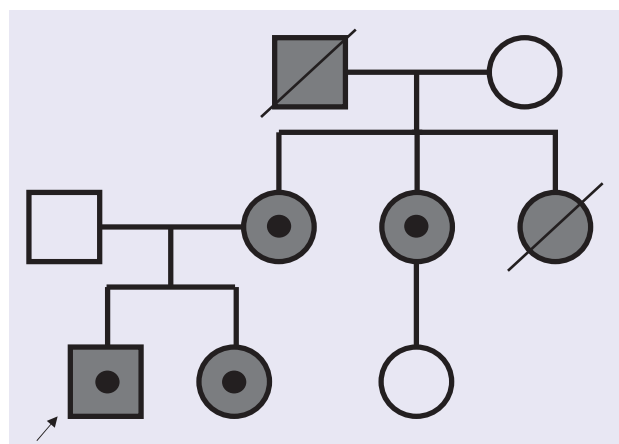


Рис. 1. Родословная семьи №1: у пробанда, его сестры, матери и сестры матери обнаружен вариант в гене *TNNI3K* в гетерозиготном состоянии.

Fig. 1. Pedigree of family №1: the proband, his sister, mother and mother's sister have the variant in the *TNNI3K* gene in the heterozygous state.

залпы мерцательной аритмии). Сестра пробанда 7 лет с внутриутробного периода наблюдалась по поводу непрерывно-рецидивирующей наджелудочковой тахикардии, периодов трепетания предсердий, транзитной атриовентрикулярной блокады I степени; с рождения постоянно получала комбинированную антиаритмическую терапию. У матери пробанда 43 лет также в возрасте 28 лет диагностированы синдром слабости синусного узла, желудочковая экстрасистолия, в связи с которой дважды проводилась абляция эктопического очага. У тети по материнской линии (34 года) в 18 лет имплантирован постоянный электрокардиостимулятор по поводу синдрома слабости синусного узла, вторая тетя пробанда по материнской линии с тем же диагнозом внезапно умерла в возрасте 17 лет на уроке физической культуры. Дед по материнской линии с диагнозом фибрилляция предсердий, полиморфная желудочковая экстрасистолия внезапно умер в 61 год. При генетическом обследовании у пробанда, его сестры, матери и тети выявлен гетерозиготный, вероятно, патогенный вариант в гене *TNNI3K*, который кодирует специфичный для сердца белок протеинкиназу TNNI3K, модулирующую проводимость сердца и функцию миокарда. Особенности этого генетического варианта (NC_000001.10:g.74835179G>A, NM_015978.2:c.1577G>A, p.Gly526Asp) состоят в почти полном снижении активности киназы. В литературе описаны семейная агрегация случаев с патогенными вариантами в этом гене у пациентов с нарушением проводимости сердца, с дилатационной кардиомиопатией или без нее. У описанной нами семьи начальные признаки кардиомиопатии имелись только у одной пациентки из 4 с генетическим вариантом в гене *TNNI3K*. В семье №1 обращал вниманиеотягощенный семейный анамнез по наличию брадиаритмий, синкопальных состояний, внезапной сердечной смерти, а также имелись члены семьи с имплантированными антиаритмическими устройствами.

Семья №2 (рис. 2). Пробанд — девочка 6 лет с синдромом слабости синусного узла в виде синдрома тахи-брадикардии, наджелудочковых тахиаритмий, с атриовентрикулярной блокадой I степени. В течение первых 12 мес наблюдения у ребенка развились синкопальные состояния и эпизоды асистолии до 4,5 с. У сестры пробанда 15 лет в возрасте 6 лет был имплантирован постоянный электрокардиостимулятор по поводу синдрома слабости синусного узла (брадикардия, атриовентрикулярная блокада I–II степеней, асистолии до 6 с), заболевание имеет прогрессирующее течение — появились эпизоды трепетания/фибрилляции предсердий, присоединились синкопальные состояния. Учитывая тяжелое течение и прогрессирование заболевания с появлением обморочных состояний, несмотря на постоянную электрокардиостимуляцию, решено провести дообследование для исключения генетических причин заболевания. При про-

ведении генетического анализа у обеих сестер выявлены две гетерозиготные мутации (NC_000003.11: g.38622849A>G, NM_198056.2:c.2801T>C, p.Phe934Ser и NC_000003.11: g.38671814A>T, NM_198056.2:c.380T>A, p.Ile127Asn) в компаунд-гетерозиготном состоянии (или в транс-положении) в гене натриевых каналов *SCN5A*. При решении вопроса о выборе антиаритмического устройства данные генетического тестирования стали еще одним аргументом в пользу имплантации кардиовертера-дефибриллятора, а не кардиостимулятора. При генетическом обследовании семьи мы выявили, что старшая здоровая сестра и мать являются носителями одного из вариантов (NC_000003.11: g.38671814A>T, NM_198056.2:c.380T>A, p.Ile127Asn), а у отца обнаружен второй вариант (NC_000003.11: g.38622849A>G, NM_198056.2:c.2801T>C, p.Phe934Ser).

Семья №3 (рис. 3). Пробанд — мальчик 14 лет с однократным предсинкопальным состоянием на фоне физической нагрузки и с признаками дисфункции синусного узла. У отца пробанда 50 лет и дяди по отцовской линии 44 лет регистрировалась брадикардия с частотой сердечных сокращений 51–56 уд/мин и обморочные состояния в различных ситуациях (физическая нагрузка, медицинские манипуляции, духота). Двоюродный брат пробанда по отцовской линии страдал синкопальными состояниями, наблюдался с диагнозом синдром слабости синусного узла и внезапно умер в возрасте 17 лет. Наличие в этой семье отягощенного по брадиаритмиям, синкопальным состояниям, внезапной сердечной смерти анамнеза позволило предположить генетическую природу заболевания, что подтвердилось при выявлении у пробанда и его отца варианта с неизвестным клиническим значением в гене *RYR2*, кодирующем рианодинорный рецептор второго типа мембраны саркоплазматического ретикулума (NC_000001.10: g.237972312A>T, NM_001035.2:c.14410A>T, p.Met4804Leu). Другие описанные мутации гена *RYR2* встречаются

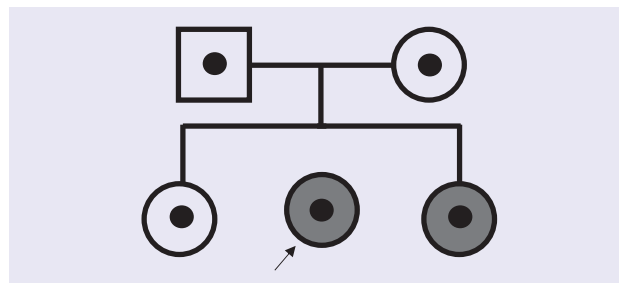


Рис. 2. Родословная семьи №2: у пробанда и ее сестры обнаружены в гетерозиготном состоянии два варианта в гене *SCN5A*; старшая здоровая сестра и мать являются носителями одного из вариантов, у отца обнаружен второй вариант.

Fig. 2. Pedigree of family №2: the proband and her sister had two heterozygous variants in the *SCN5A* gene; the older healthy sister and mother are carriers of one of the variants, the second variant was found in his father.

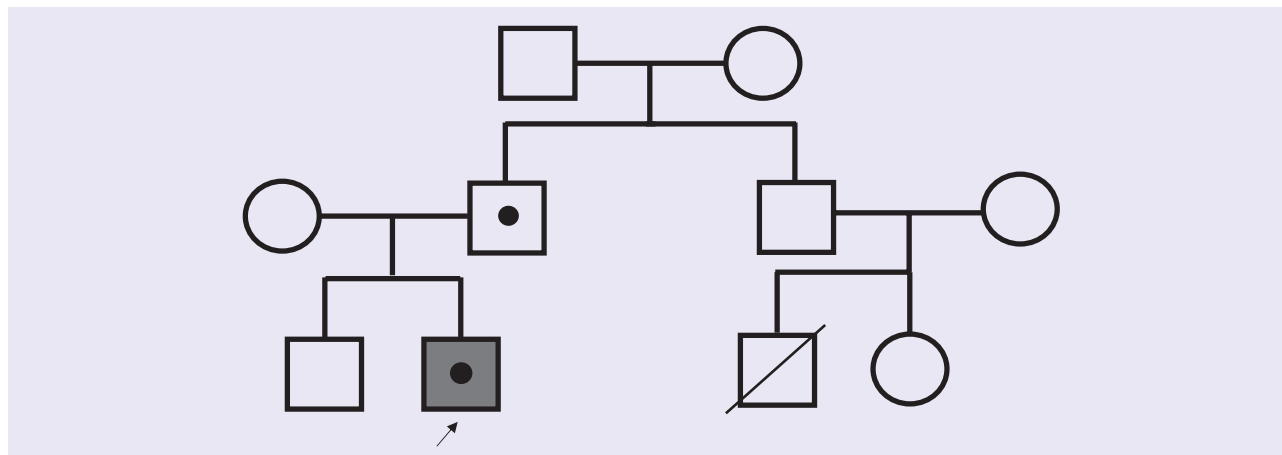


Рис. 3. Родословная семьи №3: у пробанда и его отца обнаружен в гетерозиготном состоянии вариант в гене *RYR2*.

Fig. 3. Pedigree of family №3: a heterozygous variant in the *RYR2* gene was found in the proband and his father.

при угрожающем жизни нарушении ритма сердца катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии, которая в межприступном периоде проявляется брадикардией. Кроме того, в 2021 г. был описан новый наследственный синдром с мутациями в гене *RYR2*, связанный с возникновением опасных для жизни аритмий, которые, в отличие от катехоламинергической желудочковой тахикардии, развивались у пациентов с отрицательным результатом нагрузочного теста. Синдром был назван синдромом дефицита высвобождения Ca^{2+} рианодиновым рецептором [8].

Семья №4 (рис. 4). Пробанд — девочка 12 лет с синдромом слабости синусного узла, диагностированным на первом году жизни в сочетании с врожденным пороком развития верхних конечностей. Родители и родственники здоровы. Клинически у ребенка был предположен синдром Холта—Орама, который в дальнейшем был генетически подтвержден при выявлении мутации в гене транскрипционного фактора *TBX5*. У этой пациентки именно сочетание нарушений ритма сердца с пороком развития верхних конечностей, а также врожденный характер аритмии натолкнули на мысль о генетической природе заболевания.

Обсуждение

Ранняя генетическая диагностика крайне важна для предупреждения прогрессирования брадиаритмий и профилактики внезапной смерти в результате внезапной остановки сердца [9]. Таким образом, на основании опыта генетических исследований больных с брадиаритмиями нами сформулированы критерии для проведения генетических исследований у детей с брадиаритмиями:

— семейный анамнез, отягощенный по наличию брадиаритмий, синкопальных состояний, внезапной сердечной смерти, членов семьи с имплантированными антиаритмическими устройствами;

– тяжелое течение брадиаритмий, выраженная клиническая симптоматика;

- быстрое прогрессирование брадиаритмий,
- отсутствие эффекта от лечения;

— сочетание определенного вида брадиаритмий с пороками развития и другими клинически значимыми нарушениями ритма и проводимости.

Иногда могут возникнуть дополнительные сложности в интерпретации данных генетического обследования из-за фенотипического сходства нарушений ритма, вызываемых мутациями различных генов, так как брадикардия и брадиаритмии — неспецифичный электрокардиографический симптом, который может быть вызван аномалиями различных генов, а также из-за случаев обнаружения мутаций сразу в нескольких ионных каналах [10]. Среди генетических исследований в настоящее время предпочтение отдается полно-экзомному или полногеномному секвенированию, так как именно этот вид генетического обследования дает больше возможностей для выявления генов, ассоциированных с брадиаритмиями и нарушениями ритма сердца. Примером может служить случай семьи №3, в которой у нескольких членов семьи с брадикардией была обнаружена мутация, вызывающая угрожающие жизни тахиаритмии. Это демонстрирует необходимость анализа не только отдельных генов в кардиопанели, но и всех участков экзона или генома, ассоциированных с патологией сердца, для выявления возможного полного спектра кардиомиопатий и каналопатий. В случае наследственных брадиаритмий также могут быть такие особенности, как неполный фенотип или различный фенотип аритмии у членов одной семьи, как в семье №1, в которой у ряда родственников в клинической картине преобладала тахикардия, а не брадиаритмия. Наличие жалоб (например, синкопальных состояний) может варьировать, так как у различных пациентов существуют особенности чувствительности ЦНС к гипоксии, и даже самые продолжи-

тельные эпизоды асистолии не всегда сопровождаются развитием синкопальных состояний, особенно у пациентов детского возраста.

Заключение

Учитывая высокую значимость диагностики наследственных причин аритмий, внедрение генетических методов исследования в практику детской и взрослой кардиологии и аритмологии

скорее всего будет продвигаться более быстрыми темпами. При применении данных генетического обследования становятся возможными не только прогнозирование течения заболевания у ребенка, предупреждение развития осложнений, в тяжелых случаях своевременное оказание адекватной хирургической помощи, но и повышение надежности и продуктивности медико-генетического консультирования семьи.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ackerman M.J., Priori S.G., Willems S., Berul C., Brugada R., Calkins H. et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Heart Rhythm* 2011; 8:1308–1339. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020
2. Celestino-Soper P.B., Doytchinova A., Steiner H.A., Uradu A., Lynnes T.C., Groh W.J. et al. Evaluation of the Genetic Basis of Familial Aggregation of Pacemaker Implantation by a Large Next Generation Sequencing Panel. *PLoS One* 2015; 10(12):e 0143588. DOI: 10.1371/journal.pone.0143588
3. Campuzano O., Sarquella-Brugada G., Brugada R., Brugada J. Genetics of channelopathies associated with sudden cardiac death. *Glob Cardiol Sci Pract* 2015; 3:39. DOI: 10.5339/gcsp.2015.39
4. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(7): 1016–1018. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000628
5. Cheng L., Li X., Zhao L., Wang Z., Zhang J., Liang Z., Wu Y. Reevaluating the mutation classification in genetic studies of bradycardia using ACMG/AMP variant classification Framework. *Int J Genomics* 2020; 2415850. DOI: 10.1155/2020/2415850
6. Rezazadeh S., Duff H.J. Genetic determinants of hereditary bradyarrhythmias: A contemporary review of a diverse group of disorders. *Can J Cardiol* 2017; 33(6): 758–767. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.03.010
7. Полякова Е.Б., Шербакова Н.В. Первые результаты генетического тестирования детей с брадиаритмиями. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2020; 99(3): 23–28. [Polyakova E.B., Shcherbakova N.V. The first results of genetic testing of children with bradyarrhythmias. *Pediatrica imeni G.N. Speranskogo* 2020; 99(3):23–28. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X-2020–99–3–23–28
8. Sun B., Yao J., Ni M., Wei J., Zhong X., Guo W. et al. Cardiac ryanodine receptor calcium release deficiency syndrome. *Sci Transl Med* 2021; 13(579): eaba7287. DOI: 10.1126/scitranslmed.aba7287
9. Полякова Е.Б., Школьников М.А., Калинин Л.А. Механизмы формирования, классификация, клиническое течение и прогноз «идиопатических» нарушений функции синусового узла в детском возрасте. *Вестник аритмологии* 2008; 52: 5–13. [Polyakova E.B., Shkolnikova M.A., Kalinin L.A. Pathophysiological mechanisms, classification, clinical presentation, and prognosis of «idiopathic» sinus node dysfunction in children. *Vestnik arhythmologii*. 2008; 52(52): 5–13. (in Russ.)] DOI: 10.26907/2542-0189.2008.52.5-13
10. Giudicessi J.R., Ackerman M.J. Determinants of incomplete penetrance and variable expressivity in heritable cardiac arrhythmia syndromes. *Translat Res* 2013; 161: 1–14. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.08.005

Поступила: 27.12.21

Received on: 2021.12.27

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.

Евгений Петрович Радин (к 150-летию со дня рождения)

Ю.Л. Мизерницкий, Е.С. Рынгаченко

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

Evgeniy Petrovich Radin (on the 150th birth anniversary)

Yu.L. Mizernitsky, E.S. Ryngachenko

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

Статья посвящена 150-летию со дня рождения Евгения Петровича Радина, видного ученого и деятеля советского здравоохранения. В 1927 г. он возглавил созданный при Наркомздраве РСФСР научно-исследовательский центр по комплексному изучению ребенка и подростка — Государственный институт охраны здоровья детей и подростков имени 10-летия Октябрьской революции (позднее Московский НИИ педиатрии и детской хирургии, а в настоящее время научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова), директором которого был до 1931 г. В статье отражены известные и малоизвестные страницы непростой биографии Евгения Петровича, многогранность его обширного таланта, неоценимый вклад в становление института, на протяжении почти вековой истории неизменно остающегося флагманом российской педиатрической науки.

Ключевые слова: педиатрия, Евгений Петрович Радин, институт ОЗДиП, институт Вельтищева.

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Рынгаченко Е.С. Радин Евгений Петрович (к 150-летию рождения). Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(3): 122–127. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-122-127

This article is devoted to the 150th anniversary of the birth of Evgeniy Petrovich Radin, a prominent scientist and figure of the Soviet health care. In 1927, he was the head of the State Scientific Institute of Health Protection of Children and Adolescents, founded by People's Commissariat for Health of the RSFSR — the State Institute for Health Protection of Children and Adolescents named after the 10th anniversary of the October Revolution (later the Moscow Research Institute of Pediatrics and Children Surgery, at present it is the Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University) — which position he held until 1931. The article reflects the well-known and little-known facts of Radin's complicated biography, the variety of his great talent and his invaluable contribution to the establishment of the Institute, which has remained the flagship of the Russian pediatric science for almost a century.

Key words: Pediatrics, public health organizers, Evgeniy Petrovich Radin, State Scientific Institute of Health Protection of Children and Adolescents, Veltischev Institute.

For citation: Mizernitsky Yu.L., Ryngachenko E.S. Evgeniy Petrovich Radin (on the 150th birth anniversary). Ros Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(3): 122–127 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-122-127

Евгений Петрович Радин родился в 1872 г. в уездном городе Раненбург Рязанской губернии (ныне город Чаплыгин Липецкой области) в семье либерального купца и городского головы [1–5]. Маленькое имение Радиных располагалось в селе Денисовка под Раненбургом, где у отца Петра Степановича были винокуренный завод и мельница. Там прошли детские годы Евгения. Отец и мать Зоя Григорьевна были горячими сторонниками просвещения — привили детям любовь к чтению, знаниям, природе, музыке. После смерти родителей (отец умер в 1881 г., а мать — в 1883 г.) Евгений воспитывался старшим

© Мизерницкий Ю.Л., Рынгаченко Е.С., 2022

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

e-mail: yulmiz@mail.ru

Рынгаченко Елизавета Сергеевна — врач-ординатор Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-8612-2126

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

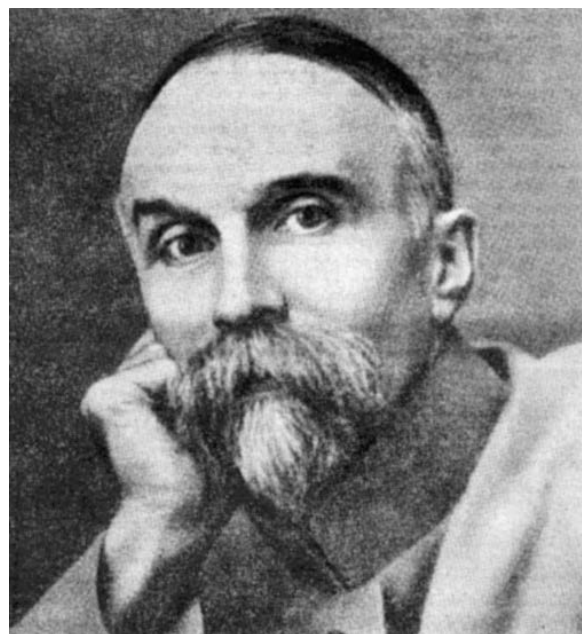


Рис. 1. Евгений Петрович Радин.

Fig. 1. Evgeniy Petrovich Radin.

братом — Леонидом Петровичем Радиным (1860–1900), известным революционером, автором песни «Смело товарищи в ногу...» (1896), талантливым поэтом, ученым и активным общественным деятелем [6]. Влияние старшего брата сказалось на общественных взглядах Евгения. Подобно своему старшему брату, Евгений Петрович был сторонником левых убеждений.

Поступив в 1890 г. на юридический факультет Петербургского университета Евгений Петрович вскоре перешел на естественное отделение физико-математического факультета по следам своего старшего брата Леонида Петровича, годом ранее закончившего университет. В студенческие годы Евгений уже приобщился к общественному движению и даже стал руководителем студенческого кружка, в котором занимался копированием нелегальной литературы, составлял и распространял прокламации. В январе 1892 г. Е.П. Ради́на арестовали за причастность к антиправительственной деятельности. После четырехмесячного заключения он был сослан в Сибирь, после 8-месячного пребывания в тюрьме его перевели под надзор полиции в г. Воронеж, где в то время уже также под надзором находился В.М. Величкин, занимавшаяся фельдшерской практикой и культурно-просветительской деятельностью, и Н.И. Исполатов — врач железнодорожных мастерских. Вместе с ними Е.П. Радин принимал участие в создании первых в губернии социал-демократических кружков, в организации революционной пропаганды среди рабочей молодежи.

После ареста Евгений Петрович неоднократно совершал попытки вернуться к образованию, однако ходатайства не были удовлетворены и он был вынужден в конце 1895 г. уехать за границу, где получил образование в Швейцарии и Германии. После окончания медицинского факультета Берлинского университета в 1900 г. и получения звания доктора медицины он возвратился в Россию и работал в качестве врача-психиатра сначала в Калмовской психиатрической больнице в Нижнем Новгороде (1902), а затем в Пантелеймоновской психиатрической больнице в Петербурге (1903–1914) и одновременно школьно-санитарным врачом в коммерческом училище в Лесном.

Уже в эти годы в трудах и деятельности Е.П. Ради́на, который был широко образованным врачом-психиатром и школьным гигиенистом, отчетливо прослеживался глубокий интерес к волновавшим прогрессивную русскую интеллигенцию социальным проблемам этих двух специальностей. Характерными в этом отношении являются его работы «Задачи нервно-психиатрической гигиены обучения и воспитания ребенка в средней школе» (1910), «Душевное настроение современной учащейся молодежи» (1912), написанные по материалам анкеты Русского общества

охранения народного здоровья среди учащихся петербургских высших учебных заведений и др. [7–11].

В ряде работ Е.П. Радин показал себя глубоко образованным специалистом-психиатром и психологом, масштабно мыслящим человеком, большим знатоком литературы, искусства, философии, истории. Следует упомянуть про работы «Психиатрический взгляд на «Власть земли» Г. Успенского» (1902), «Проблема пола в современной литературе и больные нервы» (1910), «Футуризм и безумие: параллели творчества и аналогии нового языка кубо-футуристов» (1914) (рис. 2) [12–14]. Наряду с острой критикой футуризма, понимаемого автором как мистическое течение, в книге содержится немало ценных наблюдений касательно ряда основных принципов футуристической креативности. Особое внимание Е.П. Радин уделил творчеству В. Хлебникова, основоположника русского футуризма, а также привел многочисленные примеры текстов, рисунков и картин душевнобольных. В предисловии к факсимильному переизданию этой редкой ныне книги, вышедшей в свет в конце 1913 г. — начале 1914 г., монография Е.П. Ради́на рассматривается на фоне дебатов о футуристическом безумии и дискурса «вырождения» и «дегенерации» конца XIX — начала XX веков.

Е.П. Радин был активным участником объединений прогрессивной русской общественности начала XX века: Русского общества охранения народного здоровья, Пироговского общества и его съездов, Общества народных университетов, принимал участие в организации рабочих клубов (после 1905 г.) и др. С начала 90-х годов XIX века Е.П. Радин принимал активное участие в революционном движении, поддерживал связи с семьей Величкиных, дом которых был в те годы одним из центров революционной Москвы, где часто встречались В.Д. Бонч-Бруевич, П.Г. Смидович, С.И. Мицкевич, И.Ф. Дубровинский и другие искренние марксисты.



Рис. 2. Обложки книг Е.П. Ради́на.

Fig. 2. Covers of books by E.P. Radin.

В годы первой мировой войны Е.П. Радин — старший врач госпиталя Красного Креста для душевнобольных офицеров, расположенного в Кускове под Москвой. Великая Октябрьская социалистическая революция открыла возможности для осуществления планов прогрессивных врачей России, и подвела Е.П. Радина к вступлению в 1917 г. в Российскую коммунистическую партию [3]. Первое время после революции он продолжал работать в Красном Кресте, поддерживая деловые и дружеские связи с В.М. Бонч-Бруевич (Величкиной). Высоко ценя большой интерес Е.П. Радина к детской психиатрии и школьной санитарии, опыт его работы в этой области, верность прогрессивным традициям и правильное понимание свершившихся в стране событий, его готовность отдать свои знания и опыт молодой Советской республике, В.М. Бонч-Бруевич (Величкина) пригласила его на работу в возглавленный ею врачебно-санитарный отдел Наркомпроса.

После смерти В.М. Бонч-Бруевич (Величкиной) Е.П. Радин возглавил школьно-санитарный отдел Наркомздрава, который, распространив свои функции и на детей дошкольного возраста, с конца 1918 г. получил название отдела охраны здоровья детей, а несколько позднее — охраны здоровья детей и подростков (ОЗДиП). Е.П. Радин успешно возглавлял этот отдел в течение 10 лет (1918–1928), одновременно принимая в эти и последующие годы активное участие в работе других учреждений и организаций по охране здоровья детей и подростков. В 1927 г. он возглавил созданный при Наркомздраве научно-исследовательский центр по комплексному изучению ребенка и подростка — Государственный институт охраны здоровья детей и подростков имени 10-летия Октябрьской революции (позднее Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии, а в настоящее время Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева), директором которого был до 1931 г. [15].

Многие работы Е.П. Радина посвящены общим научно-организационным вопросам охраны здоровья детей и подростков. Круг их широк и разнообразен: теоретические установки в области охраны здоровья детей и подростков, структура и задачи органов и учреждений этого профиля, борьба с детской беспризорностью, охрана психического здоровья детей, роль общественности в борьбе за здоровую смену и многие другие. Одна из таких работ «Здоровье в твоих руках через физическую культуру», опубликованная в 1922 г., стала некоторым образом пропагандой здорового образа жизни, который так стремительно ворвался в «патриархально-крестьянский и помещичий быт» того времени, вырастивший в каждом человеке сударя Обломова, с коим Е.П. Радин боролся на протяжении практически всей своей жизни. Пожалуй, стоит упомянуть об актуальности этой проблемы во все времена. Именно Евгений Петрович со своим твердым намерением улучшить дух и культуру населения стал значимой частью того фундамента общества, непоколебимость и стойкость которого невозможно разрушить. «Будь смел, выносив, силен волею, непобедим и здоров и физически, и духовно», — именно так Е.П. Радин завершает свое повествование и призывает к той самой «свободе, напоминающей ветер в волосах в знойный летний день, как глоток свежего воздуха, преисполненный вдохновения и желания созидать» (рис. 3) [16].

К 10-летию Октябрьской революции Евгений Петрович опубликовал работу, в которой подробнейшим образом описал деятельность каждого подразделения своего детища — Государственного научного института ОЗДиП. В свои 55 лет Е.П. Радин не утратил стремления создавать, несмотря на трудности и преграды на пути, о которых он вскользь упоминает в каждой своей работе. Он творил для детей, создавая на базе Института лесную школу, санаторный лагерь, медико-педологические секции для детей с различными патологиями. На первое место задач Института выходили ранняя диагностика заболеваний, преимущественно неврологического характера, и обследование детей, изучение их школьной, социальной среды, которым занималась секция гигиенической культуры (см. рис. 3) [17].

Евгений Петрович вместе с коллективом организаторов здравоохранения и ученых внесли в то время огромный вклад в разработку научных проблем охраны здоровья детей и подростков, внедрение их в практическую деятельность. Устремления Е.П. Радина, его глубокий и разнонаправленный интерес к проблемам педиатрии («педологии») нашли отражение и в организационной структуре созданного им института ОЗДиП (рис. 4). Самое близкое участие принимал Е.П. Радин также в работе Государствен-

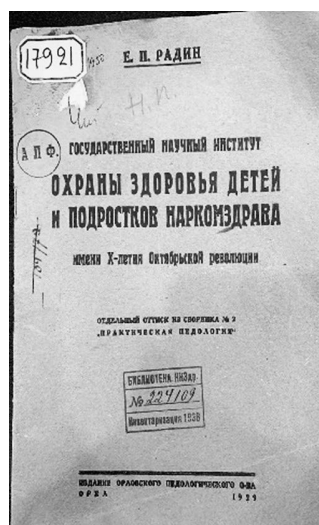
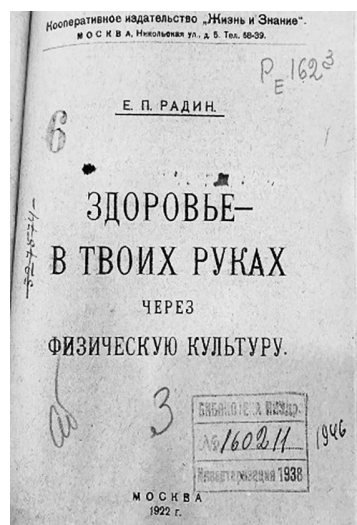


Рис. 3. Титульные страницы трудов Е.П. Радина [16, 17].

Fig. 3. Title pages of the works of E.P. Radin.

ного института физкультуры, который с момента его создания (1918) и до середины 1930-х годов входил в систему Наркомздрава РСФСР [18].

Е.П. Радин — активный участник многочисленных съездов, конференций по вопросам охраны здоровья детей и подростков, автор более 100 опубликованных работ по этим проблемам. Через него осуществлялась связь Наркомздрава с различными государственными, партийными, советскими, общественными органами, так или иначе связанными с разработкой этой важной комплексной проблемы (Наркомпрос, Наркомтруд, ЦК ВЛКСМ, ЦК «Медсантруд» и др.).

В течение ряда лет Е.П. Радин был одним из ответственных секретарей ведущего научно-практического журнала в области педиатрии «Охрана здоровья детей и подростков».

Большую работу вел Е.П. Радин в качестве члена двух организаций, созданных при ВЦИК и игравших в те годы большую роль в комплексе мероприятий Советской власти по охране жизни и здоровья детей и подростков — Комиссии по улучшению жизни детей и Президиума Высшего совета физической культуры. Первая, как известно, была создана в 1921 г. и возглавлялась Ф.Э. Дзержинским, а после его смерти, с 1926 г., — Н.А. Семашко. Во главе созданного в 1923 г. Высшего совета физической культуры также на протяжении многих лет стоял Н.А. Семашко.

Проблемы физической культуры, роли врача в физическом воспитании детей и молодежи, значение физкультуры в связи с нарождавшимся пионерским движением занимают немаловажное место в трудах и деятельности Е.П. Радина. Достаточно пристальное внимание он уделял популяризации научных знаний и достижений советского здравоохранения. Обладая даром писателя и популяризатора, он с увлечением писал повести, пьесы, постановки на темы, связанные с этими вопросами.

После вынужденного (из-за нарастающих нападков) ухода из Наркомздрава Евгений Петрович продолжал еще некоторое время принимать участие в работе редколлегии журнала «Охрана здоровья детей и подростков». После революции Е.П. Радин на протяжении многих лет был членом правления, созданного в 1921 г. и руководимого В.Д. Бонч-Бруевичем кооперативного издательства «Жизнь и знание», принимал участие в работе созданного в 1934 г. В.Д. Бонч-Бруевичем Государственного литературного музея.

Е.П. Радину по праву принадлежит видное место в истории строительства советского здравоохранения. Важнейшим качеством, заложенным в фундамент этого человека, было умение доверять людям и верить в них. К сожалению, Е.П. Радин разделил судьбу многих честных революционеров-большевиков: в 1934 г. был отстранен от дел, в 1936 г. — аресто-

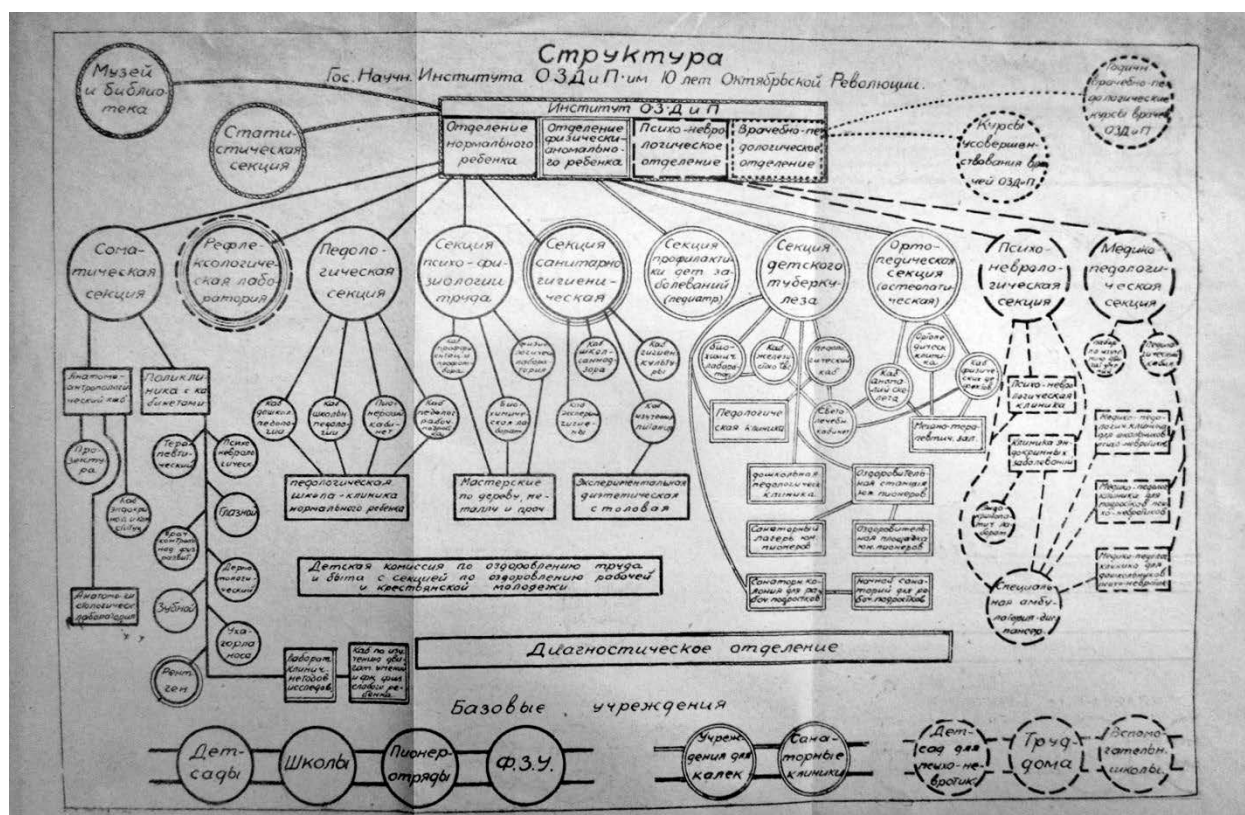


Рис. 4. Организационная структура Государственного научного института охраны здоровья детей и подростков им. 10 лет Октябрьской Революции.

Fig. 4. The structure of the State Scientific Institute of Children's and Adolescents' Health Protection named after 10 years of the October Revolution

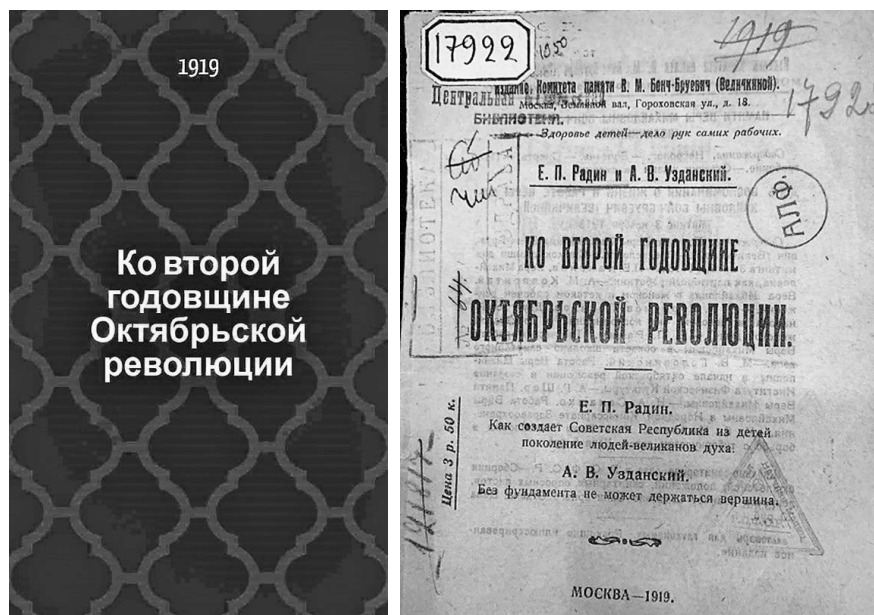


Рис. 5. Обложка и титульный лист книги «Ко второй годовщине октябрьской революции» (1919) [20].

Fig. 5. Cover and title page of the book «On the Second Anniversary of the October Revolution»

ван и многие годы провел в ГУЛАГе, а в 1953 г. умер в одной из систем этого управления [19].

Однако даже спустя 150 лет со дня появления на свет этого уникального человека его наследие продолжает жить с нами. А что стоит за всеми трудами, вложенными в сердца людей, записанными на бумагу, оставленными в памяти поколений?

«Без фундамента не может держаться вершина». Так сказал А.В. Узданский в его совместной с Е.П. Радным книге «Ко второй годовщине Октябрьской революции» (1919), посвященной их общей знакомой, близкой подруге Евгения Петровича — Вере Михайловне Бонч-Бруевич (рис. 5) [20]. К моменту издания этой книги Радину было 47 лет (рис. 6).

Евгений Петрович искренне верил, что открывшееся будущее проявит «лучшие качества человека — прямоту, правдивость и откровенность». Этот великий человек призывал к свободе и освобождению, писал простыми словами об истине, которая не утрачивает себя сквозь года. Делая выбор быть честным с собой, человек от существования переходит к жизни. Сложность заключается лишь в ежедневном выборе и ежедневной борьбе.

Борец за справедливость и равенство — таким мы можем видеть Евгения Петровича. Он писал о невозможности существования силы духа без физической закалки. «Нужно, чтобы физическая культура нашего тела строилась, как и душевная культура, на укреплении всех сторон жизни тела». По его мнению, здоровая работа всех органов и систем организма была защитной мантией, непоколебимой стеной для силы духа. Пожалуй, в этом и заключался главный посыл жизни в целом Евгения Петровича к обществу.



E. Radin

Рис. 6. Евгений Петрович Радин (1919)[<https://museum.sportedu.ru/content/ep-radin>]

Fig. 6. Evgeny Petrovich Radin (1919)

Своей семьи и детей у Евгения Петровича так и не случилось. Но кто сказал, что смысл жизни только в этом? Большое желание, максимализм, стремление систематизировать жизнь людей и освободить их, наличие единомышленников, поддержка родного брата и близких друзей, уверенность в своем деле, стальной стержень и большое сердце — это и есть фундамент и глубина Евгения Петровича Радина; он нашел и сохранил, сумел запечатать и передать маленькому миру такое большое дело своей жизни.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Радин Е.П. Большая медицинская энциклопедия. М.: Советская энциклопедия, 1962; Т. 27: 739. [Radin E.P. Big Medical Encyclopedia. M.: Sovetskaja jenciklopedija, 1962; T. 27: 739. (in Russ.)]
2. Огрызков К. Радин Евгений Петрович. Липецкая энциклопедия. Липецк: Гэлион, 2001; Т. 3: 139. [Ogryzkov K. Radin Evgeny Petrovich. Lipetsk Encyclopedia. Lipetsk: Gjelion, 2001; T. 3: 139. (in Russ.)]
3. Идельчик Х.И. Евгений Петрович Радин. Врачи-большевики — строители советского здравоохранения. Под ред. Е.И. Лотовой и Б.Д. Петрова. М.: Медицина, 1970; 369–375. [Idelchik H.I. Evgeny Petrovich Radin. Bolshevik doctors — builders of Soviet healthcare Editors E.I. Lotova and B.D. Petrov. M.: Medicine, 1970; 369–375. (in Russ.)]
4. Школьников М.А., Длин В.В., Царегородцев А.Д., Мизерницкий Ю.Л. С заботой о будущем (1927–2017). НИКИ педиатрии — 90 лет. М., 2017; 482. [Shkol'nikova M.A., Dlin V.V., Tsaregorodcev A.D., Mizernitsky Yu.L. With care for the future (1927–2017). NIKI pediatrics — 90 years. M., 2017; 482. (in Russ.)]
5. Радин Е.П. Этапы большого пути (1927–2012). Московскому НИИ педиатрии и детской хирургии 85 лет. Под ред. А.Д. Царегородцева, В.В. Длин, Ю.Л. Мизерницкого. М.: Прессарт, 2012; 438–440. [Radin E.P. Stages of a long journey (1927–2012). Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery — 85 years. Editors A.D. Tsaregorodcev, V.V. Dlin, Yu.L. Mizernitsky. M: Pressart, 2012; 438–440. (in Russ.)]
6. Радин Л.П. Историческая энциклопедия. М.: Советская энциклопедия, 1973–1982. [Radin L.P. Historical encyclopedia. M.: Soviet Encyclopedia, 1973–1982. (in Russ.)]
7. <https://dic.academic.ru/dic.nsf/sie/14419/%D0%A0%D0%90%D0%94%D0%98%D0%9D> / Ссылка активна на: 02.04.2022
8. Школьников М.А., Длин В.В., Мизерницкий Ю.Л., Балева Л.С., Землянская З.К. История НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева (1927–2017). С заботой о будущем (1927–2017). НИКИ педиатрии — 90 лет. М. 2017: 10–34. [Shkol'nikova M.A., Dlin V.V., Tsaregorodcev A.D., Mizernitsky Yu.L. History of NIKI Pediatrics. Academician Yu.E. Veltishcheva (1927–2017). With care for the future (1927–2017). NIKI pediatrics — 90 years. M. 2017: 10–34. (in Russ.)]
9. Радин Е.П. Задачи нервно-психической гигиены обучения и воспитания ребенка в средней школе. Журнал русского общества охраны народного здоровья 1910; 6–7: 55–68. [Radin E.P. Tasks of neuropsychiatric hygiene of teaching and upbringing of a child in secondary school. Zhurnal russkogo obshhestva ohrany narodnogo zdraviya 1910; 6–7: 55–68. (in Russ.)]
10. Радин Е.П. Душевное настроение современной учащейся молодежи. по данным Петербургской общественной анкеты 1912 года: Психологическая и социологическая самооценка. Разочарованность. СПб: Т-во Н.П. Карбасников, 1913; 4(118): 6. [Radin E.P. Spiritual attitude of modern students. according to the General Survey of St. Petersburg students in 1912: Psychological and sociological self-assessment. Disappointment. Saint Petersburg: Tv-o N.P. Karbasnikov, 1913; 4(118): 6. (in Russ.)]
11. Радин Е.П. Психопатологический метод в психологии в применении к различным состояниям упадка личности и к эволюции личности. Обзор психиатрии, неврологии и экспертной психологии, 1902; 4: 254–283. [Radin E.P. Psychopathological method in psychology applied to various states of personality decline and to the evolution of personality. Obzor psikhiatrii, nevrologii i ekspertnoi psikhologii 1902; 4: 254–283. (in Russ.)]
12. Радин Е.П. Биопсихологический параллелизм. Неврологический вестник 1903; 11(2): 90–143. [Radin E.P. Bio-psychological parallelism. Nevrologicheskij vestnik 1903; 11(2): 90–143. (in Russ.)]
13. Радин Е.П. Зависимость между нервными припадками и душевными болезнями истеричных. Русский врач 1904; 3(39): 1313–1316. [Radin E.P. Dependence between nervous seizures and mental illnesses of the hysterical. Russkii vrach 1904; 3(39): 1313–1316. (in Russ.)]
14. Радин Е.П. Психиатрический взгляд на «Власть земли» Г. Успенского». М: 1902; 9. [Radin E.P. A psychiatric view of the «Power of the Earth» by G. Uspensky». M: 1902; 9. (in Russ.)]
15. Радин Е.П. Проблема пола в современной литературе и больные нервы. СПб: Типография Монтвиды, 1910; 68. [Radin E.P. The problem of gender in modern literature and diseased nerves. Saint Petersburg: Montvida Printing House, 1910; 68. (in Russ.)]
16. Радин Е.П. Футуризм и безумие: Параллели творчества и аналогии нового языка кубо-футуристов. Предисловие С. Шаргородского. Б.м.: Salamandra P.V.V., 2011; 94. [Radin E.P. Futurism and madness: Parallels of creativity and analogies of the new language of Cubo-futurists. Preface by S. Shargorodsky. B.M.: Salamandra P.V.V., 2011; 94 p. (in Russ.)]
17. Радин Е.П. Здоровье — в твоих руках через физическую культуру. Москва: Жизнь и знание, 1922; 16. [Radin E.P. Health is in your hands through physical culture. Moscow: Life and Knowledge, 1922; 16. (in Russ.)]
18. Радин Е.П. Государственный научный институт Охраны здоровья детей и подростков Наркомздрава им. 10-летия Октябрьской Революции. Практическая педология. Орел: Труд, 1929; 10. [Radin E.P. State Scientific Institute of Health Protection of Children and Adolescents of the People's Commissariat of Health named after the 10th anniversary of the October Revolution. Practical Pedology. Eagle: Work, 1929; 10. (in Russ.)]
19. Радин Е.П. Три периода советской физкультуры. Вестник современной медицины. 1927; 22: 3–7. [Radin E.P. Three periods of Soviet physical education. Vestnik sovremennoi meditsiny 1927; 22: 3–7. (in Russ.)]
20. Барабанов Н.Л. Радин Евгений Петрович. О моем детстве и отрочестве (1928–1945 гг.). М, 2003; 65, 112. [Barabanov N.L. Radin Evgeny Petrovich. About my childhood and adolescence (1928–1945). M., 2003; 65, 112. (in Russ.)]
21. Радин Е.П., Узданский А.В. Ко второй годовщине октябрьской революции». Москва, 1919; 24. [Radin E.P., Uzdensky A.V. To the second anniversary of the October Revolution. Moscow, 1919; 24. (in Russ.)]

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.

«Оскар в медицине»: специалистам НИКИ педиатрии имени Вельтищева вручили национальную премию «Призвание»

Девять специалистов НИКИ педиатрии Вельтищева в сферах детской кардиологии, аритмологии и функциональной диагностики удостоились главной награды России в области медицины. Церемония вручения национальной премии «Призвание» состоялась 16 июня, а 19 июня трансляция награждения прошла в эфире Первого канала.

Лауреатами премии «Призвание» в 2022 году стали:

Школьников Мария Александровна, организатор и руководитель Детского научно-практического Центра нарушений ритма сердца; научный руководитель Института; главный детский специалист кардиолог МЗ РФ

Березницкая Вера Васильевна, заведующая детским кардиологическим отделением нарушений сердечного ритма

Термососов Сергей Артурович, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции

Калинин Леонид Алексеевич, заведующий отделением функциональной диагностики нарушений сердечного ритма

Кравцова Любовь Арнольдовна, ведущий научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии, заведующая отделением клинической и интервенционной кардиологии с 2006 по 2019 гг.

Полякова Екатерина Борисовна, врач функциональной диагностики, старший научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии

Ильдарова Рукижат Абдул-Гафуровна, старший научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии

Верченко Елена Геннадьевна, врач отделения функциональной диагностики нарушений сердечного ритма

Гаринов Рустэм Шамилевич, врач отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции

Также в числе номинантов, а затем и лауреатов — специалисты из Томска, Казани и Твери:

Криволапов Сергей Николаевич, врач по рентген-эндоваскулярным диагностике и лечению Отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Садыкова Динара Ильгизаровна, д.м.н., заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ, главный внештатный детский специалист-кардиолог МЗ РФ в Приволжском федеральном округе, главный внештатный детский специалист кардиолог Министерства здравоохране-

ния Республики Татарстан, генеральный директор Всероссийской общественной организации «Ассоциация детских кардиологов России».

Зуева Виктория Петровна, заведующая детским центром нарушений сердечного ритма и синкопальных состояний ГБУЗ Тверской области «Детская областная клиническая больница», врач-детский кардиолог, член Всероссийской общественной организации «Ассоциация детских кардиологов России».

«Оскар в медицине» — так охарактеризовала премию «Призвание» заведующая детским кардиологическим отделением нарушений сердечного ритма, к.м.н. **Вера Васильевна Березницкая**. С 2001 года награду получают лучшие врачи России, стоящие на передовой современной медицины, целиком отдающие себя профессиональному долгу.

В 2022 году наградой отмечены врачи Института Вельтищева, создавшие в 1996 году уникальную в России и Европе систему замкнутого цикла диагностики и лечения сердечных заболеваний. Сегодня, благодаря этой системе, продолжают биться тысячи детских сердец по всей России.

Любое лечение начинается с качественной диагностики.

«Когда к нам поступает пациент с неопределенным заболеванием, у нас есть все для того, чтобы поставить диагноз, — рассказывает врач отделения функциональной диагностики нарушений сердечного ритма **Елена Геннадьевна Верченко**. Зачастую к нам обращаются дети с редкими патологиями. Наше отделение занимается лечением электрических болезней сердца, в том числе генетически детерминированных. Такие болезни весьма сложно точно диагностировать, но у нас есть всё, что для этого необходимо: высокие профессионалы, исчерпывающий арсенал функциональной диагностики, который отражает все аспекты работы сердца, качественное ультразвуковое и другое оборудование, электрофизиологическая лаборатория, МРТ сердца, геномные исследования и пр.».

«Под руководством Марии Александровны Школьниковой мы создали систему детской кардиологической службы, которая позволяет провести ребенка из любого региона Российской Федерации через весь путь от первичного обследования до полного выздоровления, — рассказывает заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, врач сердечно-сосудистый хирург **Сергей Артурович Термососов**. Сегодня этот подход, зародившийся в Институте Вельтищева, применяется во многих медицинских учреждениях России».

Врачи из разных регионов делятся друг с другом опытом через систему главного специалиста по дет-



ской кардиологии Минздрава России и через **Ассоциацию детских кардиологов России**. С активным участием региональных медиков и при поддержке врачей из Института Вельтищева система специализированной помощи детям с нарушениями ритма сердца получила широкое распространение по стране.

Так, врачи из Томска специализируются в области интервенционной диагностики и лечения нарушений ритма сердца у детей, активно развивая это направление на уровне высочайших стандартов качества. Большое число пациентов детского возраста проходят лечение на базе НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». С ними врачи Института Вельтищева проводят совместные операции, активно делятся опытом.

Медики из Казани создали полноценную систему оказания специализированной помощи детям с аритмиями. Из Татарстана в НИКИ Вельтищева направляют детей со сложными для диагностики и интервенционного лечения нарушениями ритма, как правило, наследственными.

Тверь в области детской аритмологии знаменита тем, что уже с 1998 года в городе функционирует детский центр нарушений ритма, где проводят диагностику и лечат детей. В центре нет хирургической базы, поэтому для интервенционного лечения пациенты направляются к специалистам в Москву.

Сегодня специалисты НИКИ педиатрии имени Вельтищева в сфере детской кардиологии — коллектив, объединенный общим чувством причастности к глобальной миссии.

«Детская аритмология — это огромная часть моей жизни, — рассказывает ведущий научный сотрудник отделения клинической и интервенционной аритмологии *Любовь Арнольдовна Кравцова*. Это огромный путь, который я прошла вместе со своими коллегами и, наверное, никогда не смогла бы пройти в одиночку. Я благодарна судьбе за то, что свела меня

с Марией Александровной Школьниковой. Тогда, в 1995 году, она увидела во мне потенциал и помогла вырасти в хорошего специалиста, заведующую отделением аритмологии. Детская аритмология интересовала меня всю жизнь, и сегодня я продолжаю заниматься любимым делом».

Лауреаты премии «Призвание» видят в награде как высокую оценку своей профессиональной деятельности, так новые возможности для исполнения своего врачебного долга.

«Для меня это стимул к дальнейшему развитию и возможность для потенциальных пациентов познакомиться с нашей работой, — поделилась врач функциональной диагностики НИКИ, старший научный сотрудник, к.м.н. *Екатерина Борисовна Полякова*. — Чем больше людей узнают о нас, тем большему числу пациентов мы сможем помочь. И, конечно, я испытываю большую гордость за наш центр. То, что коллеги оценили нашу работу — очень ценно».

«Непередаваемой радостью и гордостью для всего нашего Института стало достижение большим профессиональным коллективом детских кардиологов и хирургов-аритмологов под руководством проф. М.А. Школьниковой национальной премии лучшим врачам России «Призвание», — поздравил лауреатов директор Института Вельтищева проф. *Дмитрий Анатольевич Морозов*. Четверть века коллеги формируют слаженную систему помощи детям с нарушениями ритма сердца, которая сегодня работает как часы. Достойнейше! Очень почетно! Навстречу 100-летию Института Вельтищева!».

Поздравляем специалистов Института Вельтищева, выдающихся профессионалов с заслуженной наградой! Вы делаете огромный вклад в миссию, возможно, самую благородную из тех, что стоят перед человечеством, — в сохранение здоровья детей. От всего коллектива Института Вельтищева желаем вам здоровья, внутренней гармонии и, конечно, новых профессиональных побед.