18+

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 67 (ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА) 5.2022

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
Журнал доступен в электронном виде!
Подписка на электронное издание:
Руконт
Национальный цифровой ресурс
Индекс: 485861
Урал-Пресс
Электронный каталог
Индекс: 43516
Полные тексты на платформе
НЭБ – https://elibrary.ru
В электронной базе EastView –
https://shop.eastview.com
На сайте журнала –
https://www.ped-perinatology.ru/

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
Балыкова Л.А. проф., член-корр. АН РФ, г. Саранск, Россия
Белоусова Е.Д. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Бельмер С.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Воинова В.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия
Геппе Н.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Горбунов С.Г. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярев Д.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярева А.В. д.м.н., г. Москва, Россия
Захарова И.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Зелинская Д.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кешишян Е.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кистенева Л.Б. д.м.н., г. Москва, Россия
Кобринский Б.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Крапивкин А.И. д.м.н., г. Москва, Россия
Кучеров Ю.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Леонтьева И.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Мазанкова Л.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Мизерницкий Ю.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Морозов Д.А. д.м.н., проф., г.Москва, Россия
Османов И.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Пампура А.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Рыков М.Ю. д.м.н., г. Тверь, Россия
Савенкова Н.Д. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Скрипченко Н.В. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Уварова Е.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Харитонова Л.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Школьникова 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
Волынец Г.В. д.м.н., г. Москва, Россия
Вялкова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия
Габулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Гнусаев 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
Малявская С.И. д.м.н., проф., г. Архангельск, Россия
Мельникова И.М. д.м.н., проф., г. Ярославль, Россия
Никанорова М.Ю. д.м.н., проф., Дания
Переновска П.И. проф., г. София, Болгария
Сукало А.В. д.м.н., проф., г. Минск, Белоруссия
Сухарева Г.Э. д.м.н., проф., г. Симферополь, Россия
Узунова А.Н. д.м.н., проф., г. Челябинск, Россия
Чепурная М.М. д.м.н., проф., г. Ростов, Россия
Anna Gardner, Швеция
Christer Holmberg, Финляндия
Richard G. Boles, США

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII

18+

RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Vol. 67

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

5.2022

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:
OOO «Nacionalnaja pediatricheskaja akademija nauki i innovacij» /
Ltd. «The National Academy of Pediatric Science and Innovation»
Nekommercheskaja organizacija «Rossijskaja associacija pediatricheskih centrov» /
Non-profit organization «Russian Association of Pediatric Centers»

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

Commissioning Manager
Tatiana V. Pantelyushina

Aksenova V.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Alimova I.L., MD, PhD, Prof. Smolensk, Russia
Baibarina E.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Baleva L.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Balykova L.A., MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Russian Federation, Saransk, Russia
Belousova E.D., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Voinova V.Yu., MD, PhD, Moscow, Russia
Geppe N.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Gorbunov S.G., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Degtyarev D.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Degtyareva A.B., MD, PhD, Moscow, Russia
Zakharova I.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zelinskaya D.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Keshishyan E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kisteneva L.B., MD, PhD, Moscow, Russia
Kobrinsky B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Krapivkin A.I., MD, PhD, Moscow, Russia
Kucherov Yu.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mizernitsky Yu.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Morozov D.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., 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
Gabulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan
Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia
Dobrovanov O.E. MD, PhD, Bratislava, Slovakia
Zhakov Ya.I., MD, PhD, Prof , Surgut, Russia
Zabolotskikh T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk, Russia
Zorkin S.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kozlova L.V., MD, PhD, Prof., Smolensk, Russia
Letifov G.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia
Makarova T.P., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia
Malyavskaya S.I., MD, PhD, Prof., Arkhangelsk, Russia
Melnikova I.M., MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Nikanorova M.Yu., MD, PhD, Prof., Denmark
Perenovska P.I., MD, PhD, Prof., Sofia, Bulgaria
Sukalo A.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belorus
Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia
Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia
Chepurnaya 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
The magazine is available in electronic form!
Subscription to an electronic publication:
Rukont
National Digital Resource
Index: 485861
Ural-Press
Electronic catalog
Index: 43516
Full texts on the **NEB platform** – https://elibrary.ru
In the East View electronic database – https://shop.eastview.com
On the magazine's website – https://www.ped-perinatology.ru/

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ

Григорьев К.И., Харитонова Л.А.
О поражении органов системы пищеварения при COVID-19 у детей — 6

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Балашова Е.А., Шадрина И.Л., Погодина А.А.
Гастроинтестинальные нежелательные эффекты препаратов железа: возможное влияние на микробиоту кишечника — 18

Самсонова Т.В., Кривоногов В.А., Назаров С.Б., Рыльская Ю.А.
Оценка постурального контроля в детском возрасте — 27

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Сарыева О.П., Харламова Н.В., Кулида Л.В., Фисюк Ю.А., Проценко Е.В.
Клинико-морфологические характеристики артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных — 34

Будалова А.В., Харламова Н.В., Кузьменко Г.Н., Попова И.Г., Назаров С.Б.
Особенности тромбоцитарного и плазменного гемостаза у глубоконедоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями — 41

Миронов П.И., Мингазов Н.Н., Валиев Р.Р., Лекманов А.У., Иванов Д.О.
Взаимосвязь молекулярно-генетических предикторов артериальной гипертонии взрослых с развитием и течением артериальной гипотензии у недоношенных новорожденных — 48

Панова М.С., Панченко А.С., Зиганшин А.М., Мудров В.А.
Нейроспецифические маркеры поражения головного мозга у детей раннего возраста — 55

Иванов В.П., Сахно Л.В., Щетинина А.М., Ким А.В., Трущелева С.В.
Ранняя диагностика и оперативное лечение краниосиностоза — 62

Иванова И.И., Коваль Н.Ю.
Хронический пиелонефрит у детей с разными диспластическими фенотипами — 68

Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Павлинова Е.Б., Андреев К.А., Горбенко А.В., Захарова Т.Д., Ливзан М.А., Усов Г.М., Федорин М.М., Чебаненко Е.В.
Опросник количественной оценки приверженности лечению: модификация для подростков 15–17 лет, валидизация и оценка надежности — 72

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Харитонова Л.А., Григорьев К.И.
Цирроз печени у детей — 78

Никитин С.С., Гусева Н.Б., Никитин В.С.
Патологическая физиология детрузорно-сфинктерной диссинергии у детей — 89

ОБМЕН ОПЫТОМ

Горбунов Д.В., Абикеева Л.С.
Дородовая диагностика критических врожденных пороков сердца в Республике Казахстан: обобщение восьмилетнего опыта одного центра — 96

EDITORIAL

Grigoriev K.I., Kharitonova L.A.
COVID-19 and the digestive system lesions in children — 6

LITERATURE REVIEW

Balashova E.A., Shadrina I.L., Pogodina A.A.
Gastrointestinal side effects of iron supplements: potential effects on gut microbiota — 18

Samsonova T.V., Krivonogov V.A., Nazarov S.B., Ryl'skaya Yu.A.
Assessment of postural control in children — 27

ORIGINAL ARTICLES

Saryyeva O.P., Kharlamova N.V., Kulida L.V., Fisyuk Yu.A., Protsenko E.V.
Clinical and morphological features of arterial duct in premature newborns — 34

Budalova A.V., Kharlamova N.V., Kuzmenko G.N., Popova I.G., Nazarov S.B.
Features of platelet and plasma hemostasis in premature infants with hemorrhagic disorders — 41

Mironov P.I., Mingazov N.N., Valiev R.R., Lekmanov A.U., Ivanov D.O.
Associations of molecular genetic predictors of arterial hypertension in adults with the development and course of arterial hypotension in premature newborns — 48

Panova M.S., Panchenko A.S., Ziganshin A.M., Mudrov V.A.
Neurospecific markers of brain damage in infants — 55

Ivanov V.P., Sakhno L.V., Shchetinina A.M., Kim A.V., Trushcheleva S.V.
Early diagnosis and surgical treatment of craniosynostoses — 62

Ivanova I.I., Koval N.Yu.
Chronic pyelonephritis in children with different dysplastic phenotypes — 68

Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P., Pavlinova E.B., Andreev K.A., Gorbenko A.V., Zakharova T.D., Livzan M.A., Usov G.M., Fedorin M.M., Chebanenko E.V.
Questionnaire for quantitative assessment of treatment adherence: modification for adolescents aged 15–17 years, validation, and reliability assessment — 72

FOR THE PRACTITIONER

Kharitonova L.A., Grigoriev K.I.
Liver cirrhosis in children — 78

Nikitin S.S., Guseva N.B., Nikitin V.S.
Pathological physiology of detrusor-sphincter dyssynergia in children — 89

EXPERIENCE EXCHANGE

Gorbunov D.V., Abikeeva L.S.
Prenatal diagnosis of critical congenital heart defects in Kazakhstan: a single-center 8 years' experience — 96

Путинцев А.Н., Воинова В.Ю., Горчханова З.К., Никольский Д.А., Гусев К.Я.
Виртуальная диагностика в педиатрии: интерактивный клинический случай сочетания двух наследственных заболеваний 103

Putintsev A.N., Voinova V.Yu., Gorchkhanova Z.K., Nikolsky D.A., Gusev K.Ya.
Virtual diagnosis in pediatrics: an interactive clinical case of a combination of two hereditary diseases

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ **HISTORY OF PEDIATRICS**

Рыков М.Ю., Манерова О.А., Долгополов И.С.
О цикличности развития здравоохранения в Российской Федерации 109

Rykov M.Yu., Manerova O.A., Dolgopolov I.S.
On the cyclical development of healthcare in the Russian Federation

ИНФОРМАЦИЯ **INFORMATION**

Присвоение почетного звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» Б.А. Кобринскому 115

Assignment of the honorary title "Honored Worker of Science of the Russian Federation" B.A. Kobrinsky

К XVIII РОССИЙСКОМУ КОНГРЕССУ «ПЕДИАТРИЯ И ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ» 117 **TO THE XVIII RUSSIAN CONGRESS «PEDIATRICS AND PEDIATRIC SURGERY IN THE PRIVOLZHSKY FEDERAL DISTRICT»**

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ **LITERATURE REVIEW**

Волгина С.Я., Сачкова О.Г., Садыков М.М., Гамирова Р.Г., Курмаева Е.А.
Особенности течения COVID-19 у детей 118

Volgina S.Ya., Sachkova O.G., Sadykov M.M., Gamirova R.G., Kurmaeva E.A.
Features of COVID-19 in children

Поздняк В.А., Халиуллина С.В., Анохин В.А.
Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19: от патогенеза до клинических проявлений 123

Pozdnyak V.A., Khaliullina S.V., Anokhin V.A.
Gastrointestinal tract lesion in children with COVID-19: from pathogenesis to clinical manifestations

Садыкова Д.И., Лутфуллин И.Я., Хабибрахманова З.Р.
Практические аспекты проблемы артериальной гипертензии у юных спортсменов 130

Sadykova D.I., Lutfullin I.Ya., Habibrahmanova Z.R.
Management of arterial hypertension: practical aspects in young athletes

Даминова М.А., Сафина А.И.
Развитие и анатомо-физиологические особенности почек у недоношенных новорожденных 135

Daminova M.A., Safina A.I.
Development and anatomo-physiological features of kidneys in premature newborns

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ **ORIGINAL ARTICLES**

Гайнетдинова Д.Д., Каримова Л.К., Казакова Ф.М., Гамирова Р.Г.
Факторы риска, динамика неврологических нарушений и исходы неонатальных перивентрикулярных кровоизлияний 143

Gaynetdinova D.D., Karimova L.K., Kazakova F.M., Gamirova R.G.
Risk factors, trends of neurological disorders, and outcomes of neonatal periventricular hemorrhages

Забирова К.Р., Гамирова Р.Г., Горобец Е.А., Гайнетдинова Д.Д., Волгина С.Я.
Особенности неврологического статуса у детей с расстройствами аутистического спектра 153

Zabirova K.R., Gamirova R.G., Gorobets E.A., Gaynetdinova D.D., Volgina S.Ya.
Features of neurological status in children with autism spectrum disorders

Андреева И.Г., Мамлеев Р.Н., Марапов Д.И., Нестеров О.В.
Влияние дисбиоза слизистых оболочек носа и ротоглотки на состояние среднего уха у детей с врожденными расщелинами неба 158

Andreeva I.G., Mamleev R.N., Marapov D.I., Nesterov O.V.
The influence of nasal and oropharyngeal mucosal dysbiosis on the condition of the middle ear in children with congenital cleft palate

Хуснутдинова Л.Р., Садыкова Д.И., Нигматуллина Р.Р.
Концентрация серотонина в крови у детей при COVID-19 163

Khusnutdinova L.R., Sadykova D.I., Nigmatullina R.R.
Blood serotonin concentration in children with COVID-19

Рахмаева Р.Ф., Камалова А.А.
Лабораторные показатели нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом 170

Rakhmaeva R.F., Kamalova A.A.
Laboratory indicators of nutritional status in children with cerebral palsy

Макарова Т.П., Нигматуллина Р.Р., Давлиева Л.А., Мельникова Ю.С., Поладова Л.В.
Уровни серотонина и его метаболита при гемолитико-уремическом синдроме у детей 177

Makarova T.P., Nigmatullina R.R., Davlieva L.A., Melnikova Yu.S., Poladova L.V.
The level of serotonin and its metabolite in hemolytic-uremic syndrome in children

Рылова Н.В., Самойлов А.С., Жолинский А.В., Большаков И.В.
Содержание калия в биосубстратах у юных спортсменов 184

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Халиуллина С.В., Анохин В.А., Хаертынов Х.С., Ходер М.А., Поздняк В.А., Раимова Ю.А.
Острый гепатит как самостоятельная форма смешанных (герпетических и новой коронавирусной) инфекций у ребенка 188

Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Макарова К.А., Халиуллина С.В., Булатова А.Х.
Цитомегаловирусный кардит у ребенка 5 мес 194

Кулакова Г.А., Соловьева Н.А., Курмаева Е.А., Волгина С.Я., Никифорова Е.В., Давлетшина Г.И., Купцова Д.О.
Краниофациальная полиоссальная форма фиброзной дисплазии 199

Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Сабитова А.М.
Фигурная эритема и герпетические инфекции у детей 203

Соловьева Н.А., Курмаева Е.А., Кулакова Г.А., Волгина С.Я., Рудницкая А.А., Самигуллина Р.Р., Данилаева Н.М.
Синдром Корнелии де Ланге 211

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Курмаева Е.А., Волгина С.Я., Соловьева Н.А., Кулакова Г.А.
Клинические проявления синдрома Ангельмана 216

Шайдуллина М.Р., Карпова О.А, Шакирова А.Р., Демина Н.А.
Синдром МЕНМО: сложность верификации диагноза 220

Волгина С.Я., Журкова Н.В., Гамирова Р.Г., Николаева Е.А., Соловьева Н.А.
Ранняя диагностика двигательных нарушений у детей: междисциплинарный подход 225

ОБМЕН ОПЫТОМ

Камалова А.А., Подшивалин А.А., Сагеева Г.И., Дружкова Э.Э.
Региональный опыт лечения детей с синдромом короткой кишки 231

Rylova N.V., Samoilov A.S., Zholinsky A.V., Bolshakov I.V.
The content of potassium in biosubstrates in young athletes 184

CLINICAL CASES

Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Khaertynov Kh.S., Khoder M.A., Pozdnyak V.A., Raimova Yu.A.
Acute hepatitis as an independent form of mixed (herpetic and new coronavirus) infections in a child 188

Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Makarova K.A., Khaliullina S.V., Bulatova A.Kh.
CMV-associated carditis in a 5-month-old child 194

Kulakova G.A., Solovyeva N.A., Kurmaeva E.A., Volgina S.Ya., Nikiforova E.V., Davletshina G.I., Kuptsova D.O.
Craniofacial polyossal fibrous dysplasia 199

Fatkullina G.R., Anokhin V.A., Sabitova A.M.
Figurate erythemas and herpetic infection in children 203

Solovyeva N.A., Kurmaeva E.A., Kulakova G.A., Volgina S.Ya., Rudnitskaya A.A., Samigullina R.R., Danilaeva N.M.
Cornelia de Lange syndrome 211

FOR THE PRACTITIONER

Kurmaeva E.A., Volgina S.Ya., Solovyeva N.A., Kulakova G.A.
Clinical manifestations of Angelman syndrome 216

Shaydullina M.R., Karpova O.A., Shakirova A.R., Demina N.A.
MEHMO syndrome: complexity of verifying the diagnosis 220

Volgina S.Ya., Zhurkova N.V., Gamirova R.G., Nikolaeva E.A., Solovyeva N.A.
Early diagnostics of motor disorders in children: an interdisciplinary approach 225

EXPERIENCE EXCHANGE

Kamalova A.A., Podshivalin A.A., Sageeva G.I., Druzhkova E.E.
Regional experience in the treatment of children with short bowel syndrome 231

О поражении органов системы пищеварения при COVID-19 у детей

К.И. Григорьев, Л.А. Харитонова

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

COVID-19 and the digestive system lesions in children

K.I. Grigoriev, L.A. Kharitonova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Первоначально у пациентов с COVID-19 не обращали особого внимания на желудочно-кишечные симптомы. Наблюдали за лихорадкой и контролировали респираторный синдром. Более длительный период наблюдения позволил считать желудочно-кишечные расстройства серьезной составляющей новой коронавирусной инфекции. В научной литературе даже появился термин «желудочно-кишечная коронавирусная болезнь» (gastrointestinal coronavirus disease 2019). Доказаны тропность вируса SARS-CoV-2 к эпителиоцитам желудочно-кишечного тракта, наличие и длительное сохранение вируса в кале. Частое выявление желудочно-кишечной симптоматики у инфицированных пациентов, нередкое вовлечение в патологический процесс печени и поджелудочной железы обусловливают важность клинической и лабораторной оценки состояния пищеварительной системы ввиду ее несомненного влияния на текущий статус, течение и прогноз заболевания в целом. По итогам анализа научных публикаций в статье представлены итоги последних наблюдений, касающихся развития нового заболевания, его диагностики, лечебных возможностей с использованием современных лекарственных средств при его сочетании с диспепсическим синдромом и другими желудочно-кишечными симптомами. Подчеркивается роль использования стандартов, в частности клинических рекомендаций Минздрава России.

Ключевые слова: *дети, COVID-19, SARS-CoV-2, гастроэнтерология, лечение.*

Для цитирования: *Григорьев К.И., Харитонова Л.А. О поражении органов системы пищеварения при COVID-19 у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 6–17. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–6–17*

Initially, doctors did not pay much attention to gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. Fever and respiratory syndrome were monitored. A more prolonged observation period revealed gastrointestinal disorders to be an important element of the new coronavirus infection. In scientific publications, a stable term appeared — gastrointestinal coronavirus disease 2019. The tropism of the SARS-CoV-2 virus to the epitheliocytes of the gastrointestinal tract, the presence and long-term persistence of the virus in the feces were found. The frequent detection of gastrointestinal symptoms in infected patients, the frequent involvement of the liver and pancreas in the pathological process determine the importance of clinical and laboratory assessment of the state of the digestive system due to its undoubted impact on the status, course, and the overall disease prognosis. Based on the analysis of scientific publications, the article presents the results of the latest observations regarding the development of a new disease, its diagnosis, treatment options using modern drugs when combined with dyspeptic syndrome and other gastroenterological symptoms. The role of the use of standards, in particular the clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia, is emphasized.

Key words: *children, COVID-19, SARS-CoV-2, gastroenterology, therapy.*

For citation: *Grigoriev K.I., Kharitonova L.A. COVID-19 and the digestive system lesions in children. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 6–17 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–6–17*

Объявленная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 12 марта 2020 г. пандемия COVID-19 (англ. COrona VIrus Disease) поставила перед мировым сообществом и системами здравоохранения серьезные задачи. В первую очередь по причине высоких экономических издержек. По данным ВОЗ, на 29 мая 2022 г. во всем мире было зарегистрировано 531,4 млн (в России 18,3 млн) подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе 6,3 млн случаев смерти (в России — 378,8 тыс.). К сожалению, не обошлось и без политических нарративов, когда человечеству пришлось отвечать не на медицинские вопросы. Сейчас, когда страсти понемногу улеглись и растет надежда, что COVID-19 переходит в разряд обычных сезонных инфекций, пора осознать, что страшнее: угроза пандемии или само заболевание?

Среди пациентов с диагностированным COVID-19 дети составляют около 5%. Половина — это подростки в возрасте 10–18 лет, каждый четвертый — дети первых двух лет жизни. Передача COVID-19 в детской популяции осуществляется главным образом в семейных очагах с вторичным распространением.

Выявились значительные «белые пятна» в эпидемиологии. Неожиданным оказался факт реализации артифициального механизма передачи SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

© Григорьев К.И., Харитонова Л.А., 2022

Адрес для корреспонденции: Григорьев Константин Иванович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей факультета дополнительного после дипломного образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–1741–7246
e-mail: k-i-grigoryev@yandex.ru

Харитонова Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова,
ORCID: 0000–0003–2298–7427
117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Согласно справке Международной организации труда только к 8 апреля 2020 г. в 52 странах ВОЗ было зарегистрировано 22 073 случая заражения COVID-19 среди медицинских работников [1]. В отсутствие систематической отчетности число инфицированных медработников можно считать заниженным. Все это потребовало особого внимания к защите медицинского персонала (работа в защитных костюмах, создание «красных зон»), выделению субсидий медикам, пострадавшим от COVID-19, и т.д.

Политический подтекст определил глобальный подход к научным изысканиям. В течение 2 лет по теме COVID-19 вышли сотни тысяч публикаций (данные ВОЗ на 12 мая 2022 г.): 513 176 научных статей на английском, 12 746 — испанском, 5892 — китайском, 5405 — немецком, 5401 — португальском, 4752 — французском, 4702 — индонезийском, 3301 — русском языках и др. Интерес запредельный. Например, результаты успешного окончания III фазы испытаний нашей вакцины Sputnik V, опубликованные в окончательном виде в журнале «Lancet» 20 февраля 2021 г., уже успели процитировать 1171 раз [2].

Наличие высокой трансмиссивности (передаваемости) вируса служит причиной глобального распространения SARS-CoV-2. Если врожденная иммунная система не в состоянии справиться с SARS-CoV-2, то вирус активно реплицируется и затем при выходе во внеклеточное пространство разрушает клетку-хозяина. Мощная работа по посттрансляционной модификации RAS (GTP-связывающий белок или типичный молекулярный переключатель), изменение важнейших физиологических процессов внутри клетки, обеспечивающих выживание, апоптоз и т.д. позволяют SARS-CoV-2 в полной мере реализовывать свой репликационно-транскрипционный комплекс развития. Опаздывающее обнаружение вируса иммунной системой организма приводит к тому, что заболевший человек вначале становится заразным для окружающих, а лишь потом у него появляются симптомы болезни [3].

Вирус постоянно развивается и мутирует. Возможность мутации существует при каждой репликации (снятии копии). Изменения структуры или «варианты» исходного вируса меняют свойства вируса, в связи с чем дополнительную обеспокоенность вызывают последние варианты SARS-CoV-2 — «дельта», «омикрон»: их повышенная трансмиссивность, более высокий риск госпитализации, низкая эффективность применяемых вакцин после частичной вакцинации и т.д. [4]. Проблема вакцинации вылилась в борьбу зарегистрированных на западе вакцин — Pfizer/BioNTech, AstraZeneca и Moderna, одобренных EMA (European Medicines Agency), с российской вакциной Sputnik V и др. Политический подсчет очков затмил все эпидемиологические и медицинские расчеты.

Выработка оптимального диагностического и лечебного алгоритмов в отношении инфекции также не закончена [5]. Изучение особенностей клинического течения COVID-19 с подтвержденным диагнозом не останавливается. Большой вклад в этой работе принадлежит крупным отечественным лечебным центрам. Это касается в равной мере и детской практики. Клинические наблюдения проводятся на базе Тушинской детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, где был открыт крупнейший в Москве Детский противоковидный центр лечения на 260 коек (рук. — гл. врач, проф. И.М. Османов), подытожены первые данные о поражении органов пищеварения при COVID-19 [6]. Сформировавшееся в начале пандемии представление о том, что COVID-19 не касается в полной мере детей, подверглось коренному пересмотру.

COVID-19 не только крайне опасная инфекция, но и мультисистемное заболевание, учитывая гетерогенность клинических проявлений и особенности иммунного ответа. У вируса обнаружено множество антигенных детерминант, имеющих сходство с антигенами человека, результатом чего является запуск механизма молекулярной мимикрии, выработки аутоантител и развития реакций аутоагрессии против различных систем и органов организма. Уже описаны идентичные аминокислотные последовательности, участки гликопептидов у SARS-CoV-2 и некоторых тканей организма, что, вероятно, может вызвать аутоиммунные реакции за счет синтеза аутоантител и аутоагрессии. Активно обсуждаются выявленные аутоиммунные заболевания после перенесенной коронавирусной инфекции, среди них первичная тромбоцитопения, системная красная волчанка, IgA-васкулит, синдром Гийена–Барре, иммунная гемолитическая анемия.

Определено, что дети восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2 чуть в меньшей степени, чем взрослые. Большинство переносят заболевание в легкой форме или остаются бессимптомно инфицированными. Однако число госпитализированных к началу 2022 г. детей явно было социально значимым. У детей возможны как тяжелое течение COVID-19, так и летальные исходы [7].

Накапливаются данные о том, как новая коронавирусная инфекция, обладая склонностью к кооперации, накладываясь на другие заболевания, усугубляет их течение, прежде всего это касается хронических соматических заболеваний и острой хирургической патологии. Тяжелое течение COVID-19, в том числе с развитием мультисистемного воспалительного синдрома, синдрома токсического шока требует помещения больных в отделение реанимации и интенсивной терапии. В педиатрии помимо объективных сложностей в процессе диагностики, бесспорно, усугубляют трудности расши-

ренного диагностического поиска ограничительные противоэпидемические меры.

Поражение органов пищеварения и COVID-19 у детей. Вовлеченность желудочно-кишечного тракта при COVID-19 не стоит недооценивать. Учет этих симптомов как вероятных проявлений COVID-19 чрезвычайно важен для оценки эпидемической обстановки и имеет основополагающее значение для своевременной постановки диагноза во время роста заболеваемости COVID-19. Число пациентов с развитием диспепсического синдрома и иной желудочно-кишечной симптоматики, по данным публикаций прежде всего китайских исследователей — наиболее информативных, достигает 2–40% случаев [8]. В научной литературе фигурирует термин «желудочно-кишечная коронавирусная болезнь»/«gastrointestinal coronavirus disease 2019» [9].

Первоначально у пациентов с COVID-19 не обращали особого внимания на желудочно-кишечные симптомы. Наблюдали за лихорадкой и контролировали респираторный синдром. Тем не менее у некоторых пациентов, особенно в детской практике, стали отмечать манифестацию именно желудочно-кишечных симптомов в сочетании с небольшим количеством других проявлений, необязательно респираторных. Оставаясь незамеченными, такие пациенты способствовали распространению инфекции. Сложилось впечатление, что типичные респираторные симптомы были свойственны преимущественно первой волне заболевших коронавирусной инфекцией, а симптомы желудочно-кишечного тракта — второй и последующим волнам.

У детей даже дебют COVID-19 может заключаться в эпизодах диареи с дальнейшим распространением симптомов заболевания на другие органы. Важно, чтобы педиатр сохранял необходимую бдительность и высокий уровень подозрительности в отношении COVID-19. Следует учесть, что анализ фарингеальных мазков не выявляет все случаи инфекции. При отрицательных анализах проб, полученных из дыхательных путей у больных с типичной клинической респираторной симптоматикой (одышка, сухой кашель), возможен положительный анализ кала на SARS-CoV-2. Что касается дигестивных клинических синдромов у больных с COVID-19, то их можно разделить на достоверные и вероятные (см. таблицу).

При коронавирусной инфекции у более 50% детей как основные определяются клинические признаки поражения верхних дыхательных путей, выраженная гипертермия наблюдается менее чем у 50% детей. Пневмонию диагностировали у 35,7% детей, плевральный выпот — у менее 3% пациентов, пневмоторакс — у 0,04%. Симптомы интоксикации различной степени выраженности — слабость, снижение аппетита, апатия, миалгия, отсутствие интереса к окружающим — наблюдались у каждого третьего ребенка. Осложнения в виде синусита и отита регистрировались у 5,8% детей [6].

Частота желудочно-кишечных симптомов составляет предмет споров, при этом в ряде наблюдений анорексия была указана как самый распространенный симптом (40–50%), тогда как в большинстве сообщений доминировал диспепсический синдром в виде диареи как у детей, так и у взрослых (2–49,5%) [10, 11]. Разброс величин достаточно широкий. Примечательно, что до половины зарегистрированных случаев диареи возникали после госпитализации и начала противовирусной терапии, а 22% пациентов жаловались на жидкий стул до постановки диагноза COVID-19.

Исключим анорексию как неспецифическое явление, тогда у 8,5% пациентов остаются желудочно-кишечные симптомы (в основном диарея), в ряде случаев определяющие клиническую кар-

Таблица. **Дигестивные клинические синдромы, достоверно или вероятно связанные с инфекцией COVID-19**
Table. **Digestive clinical syndromes significantly or likely associated with COVID-19 infection**

Орган системы пищеварения	Заболевание или симптом, достоверно связанный с COVID-19	Заболевание или симптом, вероятно связанный с COVID-19
Полость рта, пищевод, желудок и двенадцатиперстная кишка	Эзофагит Гастрит, гастроэнтерит	Снижение аппетита Гипосмия Синдром Меллори–Вейсса
Кишечник	Диарейный синдром Постковидный синдром раздраженного кишечника Выделение вируса с калом	Энтерит, колит Аппендицит Антибиотикоассоциированная диарея Нарушение микробиома кишечника Дивертикулярная болезнь толстой кишки
Билиарный тракт	Гиперферментемия Гепатит Холангит	Хронический вирусный гепатит В Неалкогольная жировая болезнь печени Лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности
Поджелудочная железа	Панкреатит	Сахарный диабет Нарушение работы натрий-протонного ионообменника

тину болезни или стимулировавшие более тяжелое течение болезни. Это суммарный анализ оценки 15 исследований у 12 234 больных различного возраста с COVID-19, с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта, проведенный нами по источникам литературы. Речь о разных странах мира за период с весны 2020 г. до середины 2021 г.

Помимо диареи, для пациентов с COVID-19 следует признать типичными жалобы на тошноту, рвоту, боль в животе. У детей эти симптомы часто служат единственным проявлением болезни. Кишечный синдром может быть самым ранним признаком инфекции COVID-19, но из-за неспецифичности синдрома диагноз новой коронавирусной инфекции может быть пропущен.

Если говорить о вовлеченности отдельных органов пищеварения, то, по данным литературы, существует большой разброс — от 11,3 до 79,1%, а оценить истинное количество функциональных нарушений органов пищеварения как во время болезни, так и в рамках так называемого постковидного синдрома еще труднее [12]. Можно предположить, что в ближайшее время число больных с функциональными заболеваниями органов пищеварения на амбулаторном приеме гастроэнтеролога будет нарастать в течение неопределенного времени.

У ряда больных возникали существенные сложности при проведении дифференциальной диагностики с острой хирургической патологией брюшной полости, что приводило к необходимости выполнения лапароскопической аппендэктомии. Такое обстоятельство побудило в ковидных центрах в конечном счете держать в «красной» зоне отдельную хирургическую службу.

Оценка гастроэнтерологических проявлений у детей с коронавирусной инфекцией зависит от возраста [13]. В период адаптации/новорожденности у детей преимущественно регистрируются диарея (12,5%), рвота (6,3%) и изменения в копрограмме в виде повышения количества лейкоцитов и слизи в кале (56,3%); у детей в возрасте от 1 мес до 1 года чаще отмечаются диарея (23%) и изменения в копрограмме (30,8%); от 1 года до 3 лет — тошнота, рвота (41,7%), диарея (16,7%), а изменения в копрограмме уменьшаются (8,3%); в возрасте от 3 до 7 лет — диарея и тошнота встречаются еще реже (по 14,3%); у детей и подростков 7–18 лет наиболее частым симптомом была диарея (28,6%), у подростков отмечалась еще и тошнота, но не часто (7,1%). Разжижение стула без лабораторных признаков воспаления в кишечнике, наблюдаемое у пациентов 7–18 лет, можно связать с более активным применением антибиотиков. Чем меньше ребенок, тем чаще фиксируем поражение желудочно-кишечного тракта при COVID-19. Тем не менее на тяжести заболевания это не отражается. Кроме того, выделение вируса с калом (отмечено у 25% детей) не отличается по длительности у детей с явным поражением желудочно-кишечного тракта и без него.

Наше мнение о данном явлении противоречит данным китайских ученых. Так, T.-T. Cao и соавт. [14] в классическом метаанализе, наоборот, подчеркивают, что у детей с вовлеченностью пищеварительного тракта в инфекционный процесс больше шансов прогрессирования заболевания до тяжелого или критического состояния, с худшим прогнозом и более высоким риском смерти. Детальные наблюдения за 145 больными детьми были проведены в Красноярске. У 29,9% детей в возрасте 8–17 лет с COVID-19 отмечались жалобы на отсутствие обоняния (аносмия), у 100% — нарушение вкуса (дисгевзия) [15]. Эти признаки значительно реже определялись у детей младше 7 лет, хотя понятно, что их труднее регистрировать из-за неспособности многих детей данного возраста в полной мере оценить свое состояние. Уже в первые дни заболевания 9,7% детей предъявляли жалобы на боли в животе, а у 19,3% был жидкий стул (у детей младше 7 лет — в 64,3% случаев) энтеритного характера 3–4 раза в сутки.

Выявление РНК SARS-CoV-2 в кале и в гистологических образцах из желудочно-кишечного тракта, длительная персистенция вируса в кале по сравнению с назофарингеальными мазками свидетельствуют, что фекально-оральная передача играет важную роль при распространении заболевания. Более того, данный феномен подтверждает целесообразность выполнения ПЦР в кале у пациентов с подозрением на COVID-19, позволяет правильно принять меры предосторожности по предотвращению распространения инфекции во время процедур желудочно-кишечной эндоскопии и т.д. [16]. Не исключено, что роль фекально-орального заражения SARS-CoV-2 в эпидемиологическом процессе распространения заболевания может быть сопоставимой с ролью при ротовирусной инфекции.

У детей при SARS-CoV-2-инфекции желудочно-кишечные расстройства проявляются примерно с той же частотой, как у взрослых, однако все зависит от места наблюдения. Если речь идет об инфекционном стационаре, то эти симптомы наблюдаются значительно чаще, чем у лиц с диагнозом COVID-19, находящихся на амбулаторном лечении.

Что касается тяжести течения COVID-19 с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта, то нельзя игнорировать метаанализ, проведенный для журнала BMJ Open Gastroenterology — официального журнала Британской ассоциации гастроэнтерологов. В 42 из 158 исследований приводились факты смерти пациентов с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта/повышенным уровнем печеночных ферментов, правда, без учета возраста больных [17]. Отмечается значительный географический разброс показателей смертности: от 0,9% (44 из 4946 пациентов) в Китае до 7% (28 из 400) в Бразилии и 10,8% (192 из 1783 пациентов) в США. Кроме того, из Тайваня, Кореи и Японии сообщили

о нулевой смертности больных с COVID-19 с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта. Конечно, окончательные выводы делать трудно. Для изучения смертности больных с COVID-19 при наличии или в отсутствие симптомов поражения желудочно-кишечного тракта важно учитывать другие причины ухудшения состояния пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии, такие как сепсис, гипоперфузия, гепатотоксические препараты, парентеральное питание и др.

Механизмы поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19. Различные признаки указывают на прямую вирусную инфекцию и репликацию в клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Входными воротами возбудителя служат не только эпителий верхних дыхательных путей, но и эпителиоциты ротовой полости, желудка и кишечника. Рецептором для адгезии и вхождения в клетки-мишени коронавируса SARS-CoV-2 служит ACE2, расположенный на слизистых оболочках дыхательных путей, а также на эпителиальных клетках полости рта и желудочно-кишечного тракта, преимущественно в верхних отделах пищевода, а также в подвздошной и толстой кишке. SARS-CoV-2 использует рецептор ACE2 для входа и сериновую протеазу TMPRSS2 (Transmembrane protease, serine 2) для праймирования S-белка. После связи рецептор-распознающего белка вируса с клеточным рецептором для адгезии вирус путем эндоцитоза проникает в клетку хозяина и начинает размножаться. Это объясняет, почему РНК SARS-CoV-2 обнаруживается не только в аспирате из носоглотки, но и в слюне, и в кале [18]. Ингибитор TMPRSS2, блокирующий проникновение вируса, одобрен для клинического применения и рассматривается как особый вариант лечения. Сыворотка выздоравливающих пациентов с SARS перекрестно нейтрализует проникновение патогенных вирусов.

Проникновение SARS-CoV-2 в эпителий слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта может приводить к его гибели с последующим развитием повышенной проницаемости и транслокацией факторов агрессии, включая патогенные микроорганизмы, из просвета полого органа в слизистую оболочку и подслизистый слой, а также за его пределы. Вирус SARS-CoV-2 индуцирует выраженную провоспалительную активность через Toll-подобные рецепторы и активацию Т-лимфоцитов-киллеров, которые вызывают апоптоз и некроз инфицированных вирусом клеток, обычно в рамках «цитокинового шторма». Истощение популяции Т-лимфоцитов ослабляет контроль за инфекционными агентами, которые вызывают увеличение активности макрофагов и вторичные воспалительные реакции. Провоспалительные цитокины, образующиеся в зоне воспаления, связываются с чувствительными и моторными рецепторами энтеральной нервной системы, что формирует гастроэнтерологические симптомы — диарею и другие симптомы. Все большее высвобождение цитокинов при этом вызывает нарастание степени апоптоза и некроза клеток, замыкая «порочный круг» и усиливая степень повреждения различных внутренних органов [19].

Хотя респираторная передача вируса, несомненно, рассматривается как доминирующая, пищеварительная система может быть нетрадиционным или дополнительным путем передачи и проявления COVID-19, прежде всего из-за наличия рецептора ACE2 в желудочно-кишечном тракте. Кроме того, SARS-CoV-2 может вызвать повреждение печени через прямое связывание с рецептором ACE2 в холангиоцитах, антителозависимое усиление инфекции, синдром системного воспалительного ответа, воспалительные цитокиновые бури, ишемическое/реперфузионное повреждение и побочные эффекты лекарственных препаратов.

Существует еще одно звено — функция кишечной микробиоты. В результате воспалительного процесса и гипоксии существенно снижается продукция антимикробных пептидов. Опосредованно SARS-CoV-2 меняет гормонально-иммунные связи в цепочке микробиота кишечника — мозг. Нарушения микробиоты коррелируют с тяжестью заболевания, а измененный состав микробиоты сохраняется и после разрешения респираторных симптомов и элиминации SARS-CoV-2, определяя ход восстановительного периода.

Поражения кишечника и COVID-19. У детей абдоминальные проявления COVID-19 выглядят несколько иначе, чем у взрослых. В большинстве случаев эти проявления напоминают клиническую картину кишечной инфекции. По данным Р.П. Поповой и соавт. [20], у детей в возрасте 8 мес — 17 лет диарея отмечалась обычно с 4–5-х суток заболевания и продолжалась от 3 до 5 дней. Стул был жидким, слизистым, у 14% детей — с прожилками крови. Стул у большинства детей был до 5 раз в сутки, максимально — до 8 раз. Абдоминальный болевой синдром был выражен у 57% детей (выраженность и продолжительность болей в животе оценивали только в группе детей старше 3 лет), по срокам появления и продолжительности соответствовал диарейному синдрому. Рвоты не отмечено ни в одном случае. Тошнота имелась у детей, жаловавшихся на боли в животе.

Помимо прямого повреждающего действия вирусов, существуют и косвенные эффекты, которые проявляются блокадой рецепторов ACE2. Важной непептидазной функцией ACE2 является транспорт аминокислот через стенку тонкой кишки. Одна из таких аминокислот — триптофан, которая регулирует секрецию антимикробных пептидов. Возникающий дефицит незаменимой аминокислоты меняет состав кишечного микробиома [3].

Фекалии пациентов с COVID-19 потенциально заразны. Подтверждением этого служит не только обнаружение SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта, но и факт обнаружения инфекционных вирусных частиц в кале. Тестирование кала с применением ПЦР — столь же точный метод, как обнаружение вируса методом ПЦР в образцах дыхательных путей, если не выше. В 36% случаев ПЦР кала становится положительной на 2–5 дней позже положительного теста, полученного с мокротой. Выделение вирусов с калом сохранялось после исчезновения их обнаружения в мокроте у 23% пациентов в течение 1–11 дней [11]. Длительное выделение вируса или вирусных фрагментов с калом вызывают опасения, не служит ли желудочно-кишечный тракт хранилищем для будущих повторных заражений.

Антибиотикоассоциированные диареи. Применение антибиотиков играет важную роль в развитии диареи при их назначении после установления диагноза COVID-19. Было показано, что у госпитализированных пациентов с COVID-19, получавших затем антибиотики, диарея отмечалась в 18,9%, у не получавших их — в 1,1% [21]. Возникновение диареи у пациентов с инфекцией COVID-19 может быть результатом развития у больных на фоне антибиотикотерапии *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. *C. difficile*-ассоциированная болезнь — проблема пациентов с COVID-19 в отделениях интенсивной терапии.

Постковидный синдром раздраженного кишечника. Опубликованы наблюдения о развитии постинфекционного синдрома раздраженного кишечника у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Пациенты, у которых в острую фазу COVID-19 была диарея, спустя 5 мес испытывали более выраженные боли и дискомфорт в животе по сравнению с теми больными, у которых во время инфекции COVID-19 диареи не было. Частота развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника у больных с диареей в острый период составила 32,9%, в отсутствие диарей — 19,2% ($p \leq 0,05$) [22].

Для постановки диагноза постковидного синдрома раздраженного кишечника руководствуются рекомендациями Римских критериев IV пересмотра [23]. Рабочая группа Римского комитета по постинфекционному синдрому раздраженного кишечника считает возможным при типичной клинической картине и в отсутствие «симптомов тревоги» (лихорадка, кровь в кале, потеря массы тела >10%, анемия и др.) ставить диагноз постинфекционного синдрома раздраженного кишечника без существенного дополнительного обследования. В отдельных случаях признается целесообразным определение уровня С-реактивного белка и фекального кальпротектина. В некоторых случаях возникает необходимость проведения дифференциального диагноза синдрома раздраженного кишечника с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Совокупность факторов — самоизоляция, страх перед инфекцией, возможность госпитализации в инфекционный стационар и неизвестный исход заболевания, перенесенная инфекция COVID-19 — сформировали «комфортные» условия для развития постинфекционного синдрома раздраженного кишечника [24].

Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Выявлено, что COVID-19 оказывает существенное влияние на течение и исход дивертикулярной болезни толстой кишки. Это неудивительно, поскольку дивертикулярная болезнь — одно из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта. При дивертикулярной болезни толстой кишки COVID-19 служит почти в 20% случаев причиной развития осложнений: дивертикулита, перидивертикулярного инфильтрата, перидивертикулярного абсцесса, кишечного кровотечения [25].

В литературе имеются сообщения об остром геморрагическом колите и желудочно-кишечном кровотечении при коронавирусной инфекции.

Билиарный тракт и COVID-19. Воздействие SARS-CoV-2 на печень неизбежно, в связи с чем требуется контроль за функцией печени, особенно в тяжелых случаях заболевания. Лабораторные признаки поражения печени при COVID-19 наблюдают довольно часто. Совокупная распространенность нарушений функции печени (12 исследований, n=1267) составила 19% (9–32; диапазон 1–53%) [26]. У больных отмечается повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и общего билирубина, которое регистрируется изолированно или в разных комбинациях у 25% больных. В некоторых выборках у пациентов с COVID-19 регистрировалось повышение маркеров холестаза (γ-глютамилтранспептидаза, щелочная фасфатаза) и снижение концентрации общего альбумина.

Наличие рецепторов ACE2 в холангиоцитах (59,7% клеток) и в меньшей степени в гепатоцитах (2,6% клеток) обеспечивает связывание и попадание SARS-CoV-2 в гепатоциты и холангиоциты. Это обусловливает прямое цитотоксическое действие на печень и ретроградное повреждение печени после проникновения вируса в клетки желчного тракта. Биопсия печени у пациентов с SARS демонстрирует наличие вирусной РНК в тканях печени, значительное увеличение числа митотических клеток, эозинофилов и баллонных клеток печени. Обнаружены атипичные признаки повреждения холангиоцитов внутрипеченочных желчных протоков и гепатоцитов, такие как клеточный апоптоз, наряду с баллонообразованием, ацидофильными тельцами и лобулярным воспалением, что подтверждает механизм прямого вирусного повреждения. Чрезмерный иммунный ответ играет важную роль в прогрессировании забо-

левания и вызывает острый респираторный дистресс-синдром и полиорганную недостаточность, сопровождающуюся поражением печени [27].

Отклонения функции печени более характерны для пациентов с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции. У них уровни СОЭ, С-реактивного белка, сывороточного ферритина и D-димера были выше, чем у пациентов с COVID-19 и нормальными показателями печеночной функции. Высокий уровень ферритина в сыворотке может использоваться как потенциальный маркер риска поражения печени. Кроме того, у больных с показателями поражения печени отмечены значительно более высокие, чем у пациентов с нормальной функцией печени, уровни гемоглобина, С-реактивного белка, СОЭ, D-димера и сывороточной глюкозы.

При исследовании функции печени в подгруппах старше 5 лет и младше 5 лет частота повышения активности аспартат- и аланинаминотрансфераз была достоверно выше в старшей группе. Длительность повышения активности печеночных трансаминаз в среднем составляла 21±2 дня [28]. Зависимости между госпитализацией в отделение реанимации и интенсивной терапии пациентов с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта/гиперферментемией, по сравнению с пациентами без этих симптомов, не обнаружено [17].

Гиперферментемия может наблюдаться после вакцинации от COVID-19 [29]. «Сложное уравнение с простыми переменными» решается так: преимущества вакцинации против COVID-19 перевешивают все известные и потенциальные риски. Среди вакцинированных не исключается инфицирование SARS-CoV-2, однако для невакцинированных COVID-19 неизбежным остается только болеть.

Патологическое (морбидное) ожирение повышает риск перевода пациентов с инфекций COVID-19 в отделение интенсивной терапии. То же касается пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени/стеатогепатитом, особенно при наличии метаболических сочетанных заболеваний. Это группа риска заражения и тяжелого течения COVID-19 [30].

Повреждение печени может быть связано с лечением. Пациенты с COVID-19 регулярно получают лекарственные средства, в том числе агрессивные по отношению к печени, такие как антибиотики, антиретровирусные препараты и нестероидные противовоспалительные препараты. Кроме того, SARS-CoV-2 вызывает массивное высвобождение провоспалительных цитокинов, приводящих к сердечно-легочным проявлениям, тканевой гипоксии и тромбозу, которые могут вызвать или усугубить основное повреждение печени.

COVID-19-ассоциированные заболевания поджелудочной железы. В поджелудочной железе также располагаются ACE2-рецепторы, к которым испытывают тропность SARS-CoV-2. Когда вирус блокирует ACE2, деградация ангиотензина II уменьшается, а его уровень увеличивается. Наоборот, снижается уровень ангиотензина 1–7, оказывающего противовоспалительный эффект. Ангиотензин II повышает резистентность к инсулину и усиливает повреждение бета-клеток, тогда как ангиотензин 1–7 предотвращает резистентность к инсулину [31].

В качестве маркеров повреждения поджелудочной железы оценивают активности амилазы и липазы крови — повышены при уровнях более 90 и 70 ед/л соответственно. Считается, что панкреатит при коронавирусной инфекции — следствие прямой причинно-следственной связи между инфекцией вирусом SARS-CoV-2 и тканью поджелудочной железы. Острый панкреатит у пациентов с COVID-19 протекает в более тяжелой форме, чем у больных без COVID-19. У некоторых больных симптомы COVID-19 и боль в животе появляются в начале заболевания, а у других острый панкреатит возникает через несколько дней после заражения и когда инфекция COVID-19 диагностирована.

Повреждение поджелудочной железы при COVID-19 может быть вызвано непосредственно вирусным вовлечением или вторично из-за нарушения оттока ферментов в контексте тяжелого заболевания без существенного повреждения поджелудочной железы. Описан механизм воздействия через нарушение работы натрий-протонного ионообменника (NHE), представляющего собой мембранный белок, который транспортирует Na^+ в клетку, а H^+ из клетки. Натрий-протонный ионообменник имеется во всех тканях, а ткань поджелудочной железы богата изоформой NHE2. При инфекции COVID-19 происходит его активация, что в экстремальной ситуации может серьезно повредить эндокринную ткань поджелудочной железы.

Большой резонанс получила публикация R. Pal и M. Banerjee [32] «COVID-19 и эндокринная система: изучение неизведанного», в которой авторы обсуждают эффекты COVID-19 на ткань поджелудочной железы и регуляцию уровня глюкозы. Поскольку сахарный диабет может быть связан с более низким внутриклеточным pH, это может способствовать заражению COVID-19. Авторы рассуждают о воздействии вируса через повреждение эндокринной функции поджелудочной железы, нарушение регуляции глюкозы путем воздействия на Na^+/H^+ — обменник и лактатный путь обмена. Известно, что секреция инсулина снижается при дефиците NHE2. Однако устойчивая активация натрий-протонного ионообменника вызывает резистентность к инсулину и повреждение бета-клеток за счет усиления окислительного стресса.

На тяжесть течения и исходы COVID-19 существенно могут влиять некоторые сопутствующие или фоновые заболевания. Наиболее уязвимыми в отношении развития COVID-19 и его более тяже-

лого течения признаны пациенты с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью, цереброваскулярными заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких, хронической болезнью почек и др. Особое место в списке фоновых заболеваний отводится сахарному диабету. При COVID-19 углеводный обмен выходит из-под контроля, что приводит к прогрессированию метаболических нарушений и повышению риска развития диабетического кетоацидоза. Ассоциированные с сахарным диабетом микрососудистые осложнения, в том числе нарушение микроциркуляции в легких, также могут быть причиной неблагоприятных исходов при COVID-19.

У больных сахарным диабетом может быть повышен уровень лактата. При COVID-19 гипоксия и лизис клеток также вызывают повышение уровня лактата. Чтобы уменьшить чрезмерно повышенное содержание лактата, переносчики монокарбоксилатов транспортируют лактат и ион H^+ внутрь клетки. Это увеличивает активацию натрий-протонного ионообменника [33]. Однако, поскольку лактат быстро вступает в цикл глюконеогенеза в печени, увеличивается выход глюкозы из печени. Эта ситуация может создать порочный круг. Если инфекция COVID-19 протекает тяжело и длительно, увеличивается вероятность возможность тяжелого поражения эндокринной части поджелудочной железы и, следовательно, усугубления тяжести патологического процесса.

К сожалению, в условиях инфекционного стационара такие пациенты не всегда имеют возможность эффективно наблюдаться эндокринологом, а врачам другой специализации бывает сложно разобраться со стратегией инсулинотерапии и правильным подбором дозы инсулина. Преимущественное использование в подобных ситуациях инсулинов человека с высокой вариабельностью действия, риском развития гипогликемических состояний определяет нестабильность гликемии, что существенно влияет на эффективность сахароснижающей терапии и увеличивает риск смерти в стационаре [34].

Лечение. 22 февраля 2022 г. Минздрав России опубликовал 15-ю версию Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Документ призван обеспечить оказание медицинской помощи пациентам с COVID-19 по единым протоколам на всей территории Российской Федерации.

В связи с интенсивным распространением варианта «омикрон» выделены приоритетные группы пациентов для назначения амбулаторного лечения. При этом по-прежнему основным подходом к терапии COVID-19 должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса угрожающих жизни состояний, а именно пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома, сепсиса.

В рекомендации по организации медицинской помощи пациентам с COVID-19 из групп риска включено проведение терапии препаратами на основе вируснейтрализующих моноклональных антител в условиях дневного стационара. Новая версия временных методических рекомендаций содержит также типовые схемы организации медицинской помощи пациентам с острыми респираторными вирусными инфекциями, гриппом, новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) легкого течения и течения средней степени тяжести. Кроме того, в новую версию включены рекомендации по оценке изменений после перенесенного COVID-19 с помощью лучевой диагностики.

Варианты лечения больных с COVID-19 с абдоминальными жалобами. Регрессия диспепсического и болевого абдоминального синдромов, нормализация функций органов пищеварения, полноценное восстановление клеточной структуры эпителия слизистой оболочки и его регенерации при новой коронавирусной инфекции достигаются с применением традиционных подходов и стандартов, принятых в гастроэнтерологии [35]. Тот же принцип используется для лечения сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта.

Так, пациентам с кислотозависимыми заболеваниями (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастродуоденит, язвенная болезнь) обычно назначают ингибиторы протонного насоса как наиболее эффективные ингибиторы секреции соляной кислоты. Обычно осуществляют в настоящее время «депрескрайбинг» ингибиторов протонного насоса, который включает выбор оптимального препарата из данной группы и поэтапный мониторинг для выявления проблем, связанных с приемом лекарственного препарата и последующей коррекцией фармакотерапии.

В течение первого года пандемии сложилось мнение, что гипоацидность желудочного сока может помогать повышенной инвазии кишечника коронавирусной инфекцией [18]. Однако метаанализ, проведенный годом позже, показал, что применение ингибиторов протонного насоса (рабепразол, эзомепразол) не связано ни с повышенным, ни с пониженным риском заражения COVID-19, тем более с риском смерти от COVID-19. При этом есть корреляция с повышенным риском развития тяжелого заболевания и вторичной инфекции [36]. Невасывающиеся антациды по причине их сорбционного эффекта назначаются отдельно от других лекарственных препаратов.

К специализированным мерам помощи следует отнести назначение гастроэнтеропротектора ребамипида, повышающего содержание простагландинов E2 и GI2 в содержимом желудочного сока, что способствует усилению микробно-тканевого комплекса желудочно-кишечного тракта и снижению проницаемости слизистой оболочки, в качестве меры про-

филактики с учетом высокой частоты поражения коронавирусом SARS-CoV-2 органов пищеварения. Препарат рекомендован с 18 лет (в отдельных руководствах с 14 лет) в дозе 100 мг 3 раза в день, курсом до 8 нед.

В терапии моторных нарушений используют прокинетики и спазмолитики. Наличие билиарного дуоденогастрального рефлюкса определяет назначение урсодезоксихолевой кислоты (10–15 мг/кг сут до 3 мес), которая дает противовоспалительный, иммуномодулирующий, цитопротективный и антиапоптотический эффекты. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника изучается влияние биологических препаратов (ведолизумаб, устекинумаб) и стероидов на COVID-19, поскольку считается, что иммуносупрессивная медикаментозная терапия увеличивает риск заражения SARS-CoV-2.

При использовании препаратов 5-ASA и будесонида внутрь, местного лечения или антибиотиков умозрительных, или фактических данных о неблагоприятных эффектах на течение COVID-19, или опасности взаимодействия их с лекарственными средствами, применяемыми для лечения этой инфекции, не зарегистрировано. Что касается системных глюкокортикостероидов, иммуносупрессантов и биологической терапией, то ситуация сложнее. Системные глюкокортикостероиды значительно повышают риск госпитализации, потребность в интенсивной терапии; следовательно, назначение стероидов должно быть осторожным и взвешенным у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и подозрением на COVID-19.

Лечение, направленное на провоспалительные цитокины, такие как ингибирование IL-6 тоцилизумабом, показало клиническую пользу в подгруппах тяжелых пациентов COVID-19. Фактор некроза опухоли (ФНО) альфа также участвует в развитии тяжелых случаев COVID-19. Блокада ФНО-альфа эффективна при лечении аутовоспалительных состояний, при которых повышено содержание нескольких цитокинов. Это позволяет предположить, что именно анти-ФНО-альфа-терапия может ингибировать цитокиновый каскад.

Известно, что повышенный уровень ФНО-альфа наблюдается как при «цитокиновом шторме», вызванном COVID-19, так и при активном воспалительном заболевании кишечника. Лечение инфликсимабом эффективно у детей с болезнью Крона, для купирования системной воспалительной реакции. Анти-ФНО-агенты ассоциированы с повышением инфекционного риска; однако фактор некроза опухоли может играть патогенетическую роль в тяжелых случаях COVID-19, так как вызывает повышенную экспрессию ACE2 и гибель лимфоцитов. Сообщается о быстром выздоровлении молодого человека с воспалительным заболеванием кишечника и COVID-19, получавшего лечение адалимумабом [37].

Что касается пациентов с хроническими заболеваниями печени, не инфицированных COVID-19, им следует продолжать лечение в полном объеме исходя из обычной клинической обоснованности. Это касается также больных хроническим вирусным гепатитом В и С. В то же время начинать лечение вирусного гепатита В и С, если предполагается вспышка COVID-19, не рекомендуется.

Весьма актуальна оценка взаимодействия противовирусных лекарственных средств и иммуносупрессантов у пациентов с аутоиммунным гепатитом или после трансплантации печени. Такие рекомендации сделаны 5 апреля 2020 г. специалистами Liverpool Drug Interactions Group [38]. Пациентам после трансплантации печени эксперты глобальных гепатологических обществ (AASLD, APASL и EASL) единодушно рекомендуют не уменьшать дозу иммуносупрессантов при легком течении COVID-19; некоторое снижение дозы возможно при средней тяжести вирусной инфекции.

У больных с хроническими заболеваниями печени всегда чрезвычайно внимательно учитывают гепатотоксичность препаратов. COVID-19 в этом случае не исключение. Рекомендуется отдавать предпочтение ацетаминофену, причем нестероидные противовоспалительные средства допускаются при необходимости американскими, но ограничиваются европейскими экспертами. Прием нестероидных противовоспалительных средств больными циррозом печени нередко приводит к декомпенсации заболевания, а на фоне инфекции COVID-19 у отдельных больных регистрируют весьма резкий прогресс заболевания [39].

Лечение диареи у больных с инфекцией COVID-19 предполагает лишь общие указания о необходимости проведения регидратационной терапии и контроля электролитного баланса [21]. Очень тщательно подходят к назначению антибиотиков, поскольку проблема использования антибиотиков и возникновения антибиотикоассоциированной диареи у больных детей с инфекцией COVID-19 не уточнена.

Следует отметить, что специальных лекарственных препаратов для терапии постковидного синдрома раздраженного кишечника нет. При ведении таких больных следует руководствоваться общими рекомендациями по лечению синдрома раздраженного кишечника в зависимости от его варианта (с преобладанием диареи, запоров и смешанный вариант) [40].

Клинические исследования показали потенциальную ценность микробиома кишечника в качестве диагностического биомаркера и терапевтической мишени для устранения нарушения микробиоценоза, утяжеляющего течение COVID-19. Рекомендации по коррекции питания у больных с новой коронавирусной инфекцией ограничивают употребление жиров до 30% суточной потребности за счет насыщенных жиров животного происхождения, желательно уве-

личение употребления молочнокислых продуктов, расширение рациона за счет овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов, повышенное употребление витамина D, назначение пре- и пробиотиков, микронутриентов с целью улучшения качества кишечной микробиоты и возможного ограничения прикрепления SARS-CoV-2 к клеточной мембране. В условиях самоизоляции или стационара показано ограничение употребления сахарного песка и поваренной соли.

Важное значение имеет организация медицинской реабилитации. По опыту отечественных стационаров, из числа всех госпитализированных в реабилитации нуждаются не менее 50% детей, перенесших COVID-19. Что касается взрослых, то эти цифры еще выше — 60–70% пациентов. Преимущество отдается методам физиотерапии, лечебной физкультуре, санаторно-курортному лечению, диетотерапии и методам психологического воздействия. Приветствуется индивидуализированное междисциплинарное комплексное лечение пациентов с учетом ведущей системы поражения, прежде всего для пациентов с COVID-19, имевших желудочно-кишечные расстройства.

Заключение

Клиницисты должны знать, что симптомы поражения пищеварительной системы, такие как диарея, могут быть симптомом COVID-19, который может возникать до респираторных симптомов и в редких случаях может быть единственным проявлением COVID-19. Существует проблема ошибочной госпитализации таких больных в хирургический стационар с направляющим диагнозом «острый живот».

Частота диареи у детей с COVID-19 и у взрослых в большинстве случаев недооценивается. У каждого пятого больного диарея служит первым симптомом болезни со средней продолжительностью 3–5 дней. Причины возникновения диареи при инфекции COVID-19 следующие: непосредственное действие вируса на слизистую оболочку кишечника через рецепторы ACE2, нарушение баланса кишечной микрофлоры, использование лекарственных препаратов и др. Повреждения печени во время инфекции COVID-19 встречаются не реже, чем диарея. Причины также многофакторные. Выраженность гиперферментемии и гипербилирубинемии зависит от степени тяжести поражения печени. Изменения купируются чаще самостоятельно.

Диарея и тошнота могут быть единственными проявлениями у пациентов с COVID-19, что в отсутствие респираторных симптомов усложняет своевременную диагностику COVID-19 и может привести к «вспышке» заболевания. Наличие диареи у детей, пока не остановлена пандемия, требует тест-контроля за SARS-CoV-2. Сохранение диарейного синдрома более 3 нед определяет показания к обследованию ребенка на антитела к COVID-19 для выявления атипичных форм коронавирусной инфекции. В последние месяцы слишком рано стали пренебрегать адекватными методами лабораторной диагностики.

Дети с COVID-19 и гастроэнтерологическими симптомами нуждаются в дополнительных мерах поддержки с использованием стандартов оказания помощи гастроэнтерологическим больным, а также реабилитации на фоне обязательного диспансерного наблюдения за пациентами не менее 1 года. Хотя характер возникновения патологических процессов в желудочно-кишечном тракте при COVID-19 в большей степени расшифрован, нужны дальнейшие исследования, в том числе методов лечения и профилактики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Отраслевая справка Международной организации труда. [Industry profile of the International Labor Organization. (in Russ)]. https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_dialogue/---sector/documents/briefingnote/wcms_747870.pdf/ Ссылка активна на 13.07.2022.
2. *Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S. et al.* Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet 2021; 397(10275): 671–681. DOI: 10.1016/ S0140–6736(21)00234–8
3. *Шатунова П.О., Быков А.С., Свитич О.А., Зверев В.В* Ангиотензинпревращающий фермент 2. Подходы к патогенетической терапии COVID-19. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2020; 97(4): 339–345. [*Shatunova P.O., Bykov A.S., Svitich O.A., Zverev V.V.* Angiotensin-converting enzyme 2. Approaches to pathogenetic therapy of COVID-19. Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii 2020; 97(4): 339–345. (in Russ.)] DOI: 10.36233/0372–9311–2020–97–4–6
4. *Намазова-Баранова Л.С., Садеки Н.М.Я., Эфендиева К.Е.* Новые данные по эволюции пандемии COVID-19: обзор литературы. Педиатрическая фармакология 2021; 18(4): 314–319. [*Namazova-Baranova L.S., Sadeki N.M.Ya., Efendieva K.E.* New Evidence on the Evolution of the COVID-19 Pandemic: A Literature Review. Pediatricheskaya farmakologiya 2021; 18(4): 314–319. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v18i4.2299
5. *Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Забозлаев Ф.Г.* Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.: Академия постдипломного образования ФГБУ, 2020; 48 с. [*Nikiforov V.V., Suranova T.G., Mironov A.Yu., Zabozlaev F.G.* New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. M.: Academy of Postgraduate Education FGBU, 2020; 48 p. (in Russ.)]
6. *Османов И.М., Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Борзакова С.Н., Винокуров А.В., Мирошина А.В.* Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей. Практика педиатра 2021; 3: 8–13. [*Osmanov I.M., Mazankova L.N., Samitova E.R., Borzakova S.N., Vinokurov A.V., Miroshina A.V.* New coronavirus infection (COVID-19) in children. Praktika pediatra 2021; 3:8–11. (in Russ.)]

7. *Martin B., DeWitt P.E., Russell S., Anand A., Bradwell K.R., Bremer C. et al.* Characteristics, Outcomes, and Severity Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection Among Children in the US National COVID Cohort Collaborative. JAMA Netw Open 2022; 5(2): e2143151. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.43151
8. *Xu K., Cai H., Shen Y., Ni Q., Chen Y., Hu S. et al.* Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2020; 49(1): 147–157. DOI: 10.3785/j.issn.1008–9292
9. *Deidda S., Tora L., Firinu D., Del Giacco S., Campagna M., Meloni F. et al.* Gastrointestinal coronavirus disease 2019: epidemiology, clinical features, pathogenesis, prevention, and management. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2021; 15(1): 41–50. DOI: 10.1080/17474124.2020.1821653
10. *Ungaro R.C., Sullivan T., Colombel J.F., Patel G.* What Should Gastroenterologists and Patients Know About COVID-19? Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 18: 1409–1411. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.020
11. *Tian Y., Rong L., Nian W., He Y.* Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. Aliment Pharmacol Ther 2020; 51: 843–851. DOI: 10.1111/apt.15731
12. *Mao R., Qiu Y., He J., Tan J., Li X., Liang J. et al.* Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; 5: 667–678. DOI:10.1016/ S2468–1253(20)30126–6
13. *Шакмаева М.А., Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Начинкина Т.А., Тетюшин К.В., Каплина Т.А. и др.* Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста. Детские инфекции 2021; 20(2): 5–9. [*Shakmaeva M.A., Chernova T.M., Timchenko V.N., Nachinkina T.A., Tetyushin K.V., Kaplina T.A. et al.* Features of a new coronavirus infection in children of different ages. Detskiye infektsii 2021; 20(2): 5–9. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072–8107–2021–20–2–5–9
14. *Cao T.-T., Zhang G.-Q., Pellegrini E., Zhao Q., Li J., Luo L.-J., Pan H.-Q.* COVID-19 and its effects on the digestive system. World J Gastroenterol 2021; 27(24): 3502–3515. DOI: 10.3748/wjg.v27.i24.3502
15. *Мартынова Г.П., Строганова М.А., Богвилене Я.А., Ахметова В.А., Белкина А.Б., Колодина А.А.* Клинико-эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей г. Красноярска. Лечение и профилактика 2021; 11(1): 5–11. [*Martynova G.P., Stroganova M.A., Bogvilene Ya.A., Akhmetova V.A., Belkina A.B., Kolodina A.A.* Clinical and epidemiological features of the new coronavirus infection COVID-19 in children in Krasnoyarsk. Lecheniye i profilaktika 2021; 11(1): 5–11. (in Russ.)]
16. *Ермоленко К.Д., Гончар Н.В., Скрипченко Н.В.* Поражение органов желудочно-кишечного тракта при новой коронавирусной инфекции у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2020; 99 (6): 135–140. [*Ermolenko K.D., Gonchar N.V., Skripchenko N.V.* The defeat of the organs of the gastrointestinal tract with a new coronavirus infection in children. Pediatriya im. G.N. Speranskogo 2020; 99(6): 135–140. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X-2020–99–6–135–140
17. *Shehab M., Alrashed F., Shuaibi S., Alajmi D., Barkun A.* Gastroenterological and hepatic manifestations of patients with COVID-19, prevalence, mortality by country, and intensive care admission rate: systematic review and meta-analysis. BMJ Open Gastroenterol 2021; 8(1): e000571. DOI: 10.1136/bmjgast-2020–000571
18. *Харитонова Л.А., Османов И.М., Плоскирева А.А., Солодовникова О.Н., Милова Ю.Е.* Поражения органов пищеварения при Covid-19 у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2021; 185(1): 53–66. [*Kharitonova L.A., Osmanov I.M., Ploskireva A.A., Solodovnikova O.N., Milova Yu.E.* Lesions of the digestive system in children with Covid-19. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2021; 185(1): 53–66. (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–53–668
19. *Щикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А., Рассулова М.А., Филиппов М.С.* Поражение желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы при COVID-19. Доказательная гастроэнтерология 2021; 10(1): 30–37. [*Shchikota A.M., Pogonchenkova I.V., Turova E.A., Rassulova M.A., Filippov M.S.* The defeat of the gastrointestinal tract, liver and pancreas with COVID-19. Dokazatel'naya gastroenterologiya 2021; 10(1): 30–37. (in Russ.)] DOI: 10.17116/dokgastro2021100113
20. *Попова Р.В., Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Чухляев П.В., Гарбузов А.А., Мешкова Н.А.* Нарушения функции желудочно-кишечного тракта при COVID-19 у детей. Проблемы особо опасных инфекций 2020; 3: 154–157. [*Popova R.V., Ruzhentsova T.A., Khavkina D.A., Chukhlyaev P.V., Garbuzov A.A., Meshkova N.A.* Gastrointestinal disorders in children with COVID-19. Problemy osobo opasnykh infektsiy 2020; 3: 154–157. (in Russ.)] DOI: 10.21055/0370–1069–2020–3–154–157
21. *Шептулин А.А.* Диарея у пациентов с инфекцией COVID-19. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(6): 51–56. [*Sheptulin A.A.* Diarrhea in patients with COVID-19 infection. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2020; 30(6): 51–56. (in Russ.)] DOI: 10.22416/1382–4376–2020–30–6–51–56
22. *Noviello D., Costantino A., Muscatello A., Bandera A., Consonni D., Vecchi M., Basilisko G.* Functional gastrointestinal and somatoform symptoms four month after SARS-CoV-2 infection: A controlled cohort study. Neurogastroenterol Motil 2021; e14187. DOI: 10.1111/nmo.14187
23. *Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печкуров Д.В.* Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (международные и отечественные рекомендации). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 224 с. [*Belmer S.V., Khavkin A.I., Pechkurov D.V.* Functional disorders of the digestive system in children. Principles of diagnosis and treatment (international and domestic recommendations). Moscow: GEOTAR-Media, 2020; 224 p. (in Russ.)]
24. *Феклина Я.Ю., Мнацаканян М.Г., Погромов А.П., Тащян О.В.* Развитие синдрома раздраженного кишечника после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2021; 31(6): 23–28. [*Feklina Ia.Yu., Mnatsakanyan M.G., Pogromov A.P., Tashchyan O.V.* Irritable Bowel Syndrome Onset after New Coronavirus Infection COVID-19. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2021; 31(6): 23–28. (in Russ.)] DOI: 10.22416/1382–4376–2021–31–6–23–28
25. *Мордасова В.И., Копылова Д.В., Подставкина И.С., Пономарева Е.Н., Тимченко И.В.* Желудочно-кишечный тракт в плену у COVID-19: влияние новой коронавирусной инфекции на течение и исходы дивертикулярной болезни толстой кишки. Эффективная фармакотерапия 2022; 18(14): 24–27. [*Mordasova V.I., Kopylova D.V., Podstavkina I.S., Ponomareva E.N., Timchenko I.V.* Gastrointestinal tract captured by COVID-19: the impact of a new coronavirus infection on the course and outcomes of diverticular disease of the colon. Effektivnaya farmakoterapiya 2022; 18(14): 24–27. (in Russ.)] DOI: 10.33978/2307–3586–2022–18–14–24–27
26. *Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A. et al.* Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage aft er 2019-nCoV infection. BioRxiv. 2020 February 4. DOI: 10.1101/2020.02.03.931766
27. *Kayaaslan B., Guner R.* COVID-19 and the liver: A brief and core review. World J Hepatol 2021; 13(12): 2013–2023. DOI: 10.4254/wjh.v13.i12.2013

28. *Wang J., Yuan X.* Digestive system symptoms and function in children with COVID-19: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2021; 100(11): e24897. DOI: 10.1097/MD.0000000000024897
29. *Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Тотолян Г.Г., Карелина А.М., Седова Г.А., Финкельберг Г.Е. и др.* Гиперферментемия после вакцинации против COVID-19: сложное уравнение с простыми переменными. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2021; 194(10): 159–164. [*Ilchenko L.Yu., Fedorov I.G., Totolyan G.G., Karelina A.M., Sedova G.A., Finkelberg G.E. et al.* Hyperenzymemia after COVID-19 vaccination: a complex equation with simple variables. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2021; 194(10): 159–164. (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-194–10–159–164
30. *Лялюкова Е.А., Долгалев И.В., Чернышева Е.Н., Друк И.В., Коновалова Г.М., Лялюков А.В.* Поражения печени при Covid-19: патогенез и лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2021; 187(3): 178–185. [*Lyalyukova E.A., Dolgalev I.V., Chernysheva E.N., Druk I.V., Konovalova G.M., Lyalyukov A.V.* Liver lesions in Covid-19: pathogenesis and treatment. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2021; 187(3): 178–185. (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-187–3–178–185
31. *Викулова О.К., Зураева З.Т., Никанкина Л.В., Шестакова М.В.* Роль ренин-ангиотензиновой системы и ангиотензинпревращающего фермента 2 типа в развитии и течении вирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом. Сахарный диабет 2020; 23(3): 242–249. [*Vikulova O.K., Zuraeva Z., Nikankina L.V., Shestakova M.V.* The role of renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the development and course of viral infection COVID-19 in patients with diabetes mellitus. Sakharnyi diabet 2020; 23(3): 242–249. (in Russ.)]
32. *Pal R., Banerjee M.* COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. J Endocrinol Invest 2020; 43(7): 1027–1031. DOI: 10.1007/s40618–020–01276–8
33. *Cure E., Cure M.C.* COVID-19 may affect the endocrine pancreas by activating Na+/H+ exchanger 2 and increasing lactate levels. J Endocrinol Invest 2020; 43(8):1167–1168. DOI: 10.1007/s40618–020–01307–4
34. *Сорокина Ю.А., Суханов С.А., Николаева А.А., Савинчева А.С., Рудаков А.С., Занозина О.В.* Сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом 2 типа и COVID-19. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология 2022; 18 (6): 10–19. [*Sorokina Yu.A., Sukhanov S.A., Nikolaeva A.A., Savincheva A.S., Rudakov A.S., Zanozina O.V.* Hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19. Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya 2022; 18(6): 10–19. (in Russ.)]. DOI: 10.33978/2307–3586–2022–18–6–10–19
35. *Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А.* Болезни органов пищеварения и COVID-19. Известия Российской Военно-медицинской академии 2021; 40(3): 39–44. [*Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A.* Digestive diseases and COVID-19. Izvestiya Rossiyskoy Voyenno-meditsinskoy akademii 2021; 40(3): 39–44. (in Russ.)] DOI: 10.17816/rmmar76269
36. *Yan C., Chen Y., Sun C., Ahmed M.A., Bhan Ch., Guo Z. et al.* Will Proton Pump Inhibitors Lead to a Higher Risk of COVID-19 Infection and Progression to Severe Disease? A Meta-analysis. Jpn J Infect Dis 2021; 75(1): 10–15. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2021.074
37. *Сарсенбаева А.С., Лазебник Л.Б.* Особенности поражения кишечника при COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2020; 184(12): 16–22. [*Sarsenbaeva A.S., Lazebnik L.B.* Features of intestinal damage in COVID-19. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2020;184(12): 16–22. (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-184–12–16–22 75
38. *Ali F.E.M., Mohammedsaleh Z.M., Ali M.M., Ghogar O.M.* Impact of cytokine storm and systemic inflammation on liver impairment patients infected by SARS-CoV-2: Prospective therapeutic challenges. World J Gastroenterol 2021; 27(15): 1531–1552. DOI: 10.3748/wjg.v27.i15.1531
39. *Zhou J., Li C., Liu X., Chiu M.C., Zhao X., Wang D. et al.* Infection of bats and human in intestinal organoids SARS-CoV-2. Nature Medicine 2020: 26(7): 1077–1083. DOI: 10.1038/s41591–020–0912–6
40. *Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А.* Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: спорные и нерешенные вопросы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31(6): 41–46. [*Sheptulin A.A., Vize-Khripunova M.A.* Post-infectious irritable bowel syndrome: controversial and unresolved issues. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2021; 31(6): 41–46. (in Russ.)] DOI: 10.22416/1382–4376–2021–31–6–41–46

Поступила: 07.07.22

Received on: 2022.07.07

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.

Гастроинтестинальные нежелательные эффекты препаратов железа: возможное влияние на микробиоту кишечника

Е.А. Балашова[1], И.Л. Шадрина[1, 2], А.А. Погодина[3]

[1]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;
[2]ГБУЗ Самарской области «Самарская городская больница №7», Самара, Россия;
[3]ГБУЗ Самарской области «Самарская городская клинико-диагностическая поликлиника №14», Самара, Россия

Gastrointestinal side effects of iron supplements: potential effects on gut microbiota

E.A. Balashova[1], I.L. Shadrina[1, 2], A.A. Pogodina[3]

[1]Samara State Medical University, Samara, Russia;
[2]Samara City Hospital No. 7, Samara, Russia;
[3]Samara City Clinical and Diagnostic Policlinic No. 14, Samara, Russia

Железодефицитная анемия остается актуальной проблемой в педиатрической практике; распространенность патологии в РФ составляет 6–40%. В качестве первой линии терапии железодефицитной анемии большинство отечественных и зарубежных педиатров, особенно в амбулаторных условиях, отдают предпочтение пероральным препаратам железа. Несмотря на их высокую эффективность, сохраняется проблема побочных эффектов, в первую очередь гастроинтестинальной токсичности. В данном обзоре рассматривается вопрос потенциального влияния саплементации железа на состав микробиоты кишечника, представлены результаты изучения вопроса на животных моделях и в клинических исследованиях.

Ключевые слова: *дети, дефицит железа, саплементация железа, микробиота.*

Для цитирования: *Балашова Е.А., Шадрина И.Л., Погодина А.А. Гастроинтестинальные нежелательные эффекты препаратов железа: возможное влияние на микробиоту кишечника. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 18–26. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–18–26*

Iron deficiency anemia remains a significant problem in pediatric practice with its prevalence of 6–40% in the Russian Federation. Oral iron supplementation is the most common first-line treatment especially in outpatient setting. Despite adequate efficacy of oral supplementation, the problem of its side effects and, primarily, gastrointestinal toxicity remains. This review examines the issue of the potential effect of iron supplementation on gut microbiota composition, presents data from studies in animal models and in clinical studies.

Key words: *children, iron deficiency, iron supplementation, microbiota.*

For citation: *Balashova E.A., Shadrina I.L., Pogodina A.A. Gastrointestinal side effects of iron supplements: potential effects on gut microbiota. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 18–26 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–18–26*

Железодефицитная анемия остается глобальной проблемой здравоохранения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения в Российской Федерации распространенность анемии любой этиологии среди женщин 15–49 лет в 2019 г. составила 21,1%, среди беременных — 23,4%, среди детей от 6 мес до 5 лет — 21,9% [1]. Несмотря на определенные изменения этиологической структуры анемий в последние годы, дефицит железа остается первостепенным фактором их развития, особенно в детской популяции [2]. В связи с этим возникает вопрос переносимости и безопасности препаратов железа, применяемых для лечения и профилактики железодефицитных состояний.

Виды гастроинтестинальной токсичности препаратов железа и частота ее возникновения. Наиболее часто в практической деятельности используются достаточно дешевые и эффективные пероральные препараты железа [3]. Тем не менее от 3,7 до 43,4% пациентов страдают от проявлений их гастроинтестинальной токсичности, причем нежелательное воздействие может оказываться на все отделы желудочно-кишечного тракта [4, 5].

Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта проявляется преимущественно диспепсическими явлениями в 8–17% случаев [4, 6, 7]. Значительно реже при превышении терапевтической дозы развивается гастродуоденит [8, 9]. Механизм возникновения этих нежелательных явлений до конца не ясен, но, вероятно, заключается в отложении железа в эпителиальных клетках и развивающемся некрозе слизистой оболочки, ее изъязвлении и ишемии [10, 11].

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Балашова Елена Анатольевна — д.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–5766–6741
e-mail: e.a.balashova@samsmu.ru
443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89
Шадрина Инна Лерьевна — зам. глав. врача по детству и родовспоможению Самарской городской больницы №7; асс. кафедры госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000–0002–6000–1959
443112 Самара, п. Управленческий, ул. Крайняя, д. 17
Погодина Александра Андреевна — врач-педиатр Самарской городской клинико-диагностической поликлиники №14,
ORCID: 0000–0001–9954–5729
443124 Самара, ул. Ново-Садовая, д. 200 А

Поражение нижних отделов желудочно-кишечного тракта при приеме препаратов железа чаще всего проявляется в виде запоров, боли в животе, изменения цвета стула и диареи [12]. Провоцирование запоров — известный побочный эффект препаратов железа. У детей частота их развития составляет 4–7%, а в группах риска, например у беременных, достигает 16–27,4% [6, 7, 13–15]. Первый системный обзор, показавший связь саплементации железа с диареей у детей, опубликован в 2002 г. [16]. В дальнейшем эта ассоциация была обнаружена в исследованиях эффективности и безопасности микронутриентных добавок в развивающихся странах [17–19].

Механизмы развития негативного воздействия при саплементации железа на нижние отделы желудочно-кишечного тракта также до конца не известны, однако предполагается, что основное значение принадлежит усилению образования свободных радикалов [20, 21]. Усиление окислительного стресса в клетках кишечника вызывает повреждение мембранных белков и перекисное окисление липидов, что может приводить к повреждению кишечных ворсинок и белков плотных контактов между энтероцитами [22, 23]. Другим механизмом реализации нежелательных эффектов может быть влияние на микрофлору. В кишечнике млекопитающих всасывается не более 30% алиментарного железа, т.е. большая его часть становится доступной для микроорганизмов и это может влиять на качественный и количественный составы микрофлоры [24, 25]. В последние годы увеличивается число доказательств того, что невсосавшееся железо стимулирует рост и вирулентность микроорганизмов путем модуляции активности генов [26–28]. В условиях избыточного поступления железа преимущество получают виды бактерий, для которых железо служит лимитирующим микроэлементом, такие как *Salmonella spp.*, *Shigella spp*. и вирулентные штаммы *Escherichia coli*, тогда как лактобактерии, использующие в метаболических реакциях магний вместо железа и оказывающие «барьерный эффект» в заселении кишечника патогенами, теоретически оказываются в менее выигрышных условиях [29–33].

Влияние саплементации железа на микробиоту кишечника (экспериментальные данные). Экспериментальные исследования, преимущественно на животных моделях, показывают влияние дополнительного железа на состав микробиоты животных, однако обнаруживаемое влияние может быть как негативным, так и позитивным в зависимости от первоначальных условий исследования. Например, исследование D.I. Pereira и соавт. [34] показало частичное повышение микробного разнообразия у крыс со смоделированной железодефицитной анемией на фоне последующей саплементации железа, т.е. нивелирование негативных последствий дефицита железа на микробиоту. В то же время дополнительное железо оказывало негативное влияние на восстановление нормальной микробиоты у крыс после курса антибактериальной терапии: отмечался повышенный рост представителей родов *Parasutterella* и *Bacteroidetes*, снижение распространенности *Bilophila spp*. и *Akkermansia spp*., а также метаболические изменения в виде снижения уровня бутиратов [35]. A. Dostal и соавт. [36] в исследовании *in vitro* обнаружили снижение содержания *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* и резкое повышение содержания *Bacteroidaceae* в условиях очень высокой концентрации железа.

Тем не менее некоторые исследования показывают влияние не столько самой саплементации или дозы железа, сколько дополнительных факторов, один из которых — форма железа, однако выводы о том, какая из них более безопасна в отношении влияния на микрофлору, неоднозначны. Например, в исследовании A. Mahalhal и соавт. [37] у мышей с колитом, индуцированным декстраном сульфата натрия, саплементация сульфата железа (Fe^{2+}) приводила к снижению содержания *Bacteroides*, *Akkermansia* и *Ruminococcus,* тогда как саплементация мальтола железа (Fe^{3+}) — к росту количества *Lactobacillus*. В то же время в исследовании M. Constante и соавт. [38] получены прямо противоположные результаты: нежелательные изменения микробиоты — снижение числа *Roseburia sp.* до практически неопределяемого уровня и высокий уровень *Allobaculum sp*. — выявлялись у мышей с также индуцированным колитом только при саплементации трехвалентного железа в виде этилендиаминтетрауксусной кислоты железа, но не сульфата железа, а бисглицинат железа даже способствовал благоприятным изменениям микрофлоры. По данным S. McMillen и соавт. [39], у крыс, получавших и сульфат железа 10 мг/кг и бисглицинат железа 10 мг/кг, при сравнении с контролем (10% сахароза) к 15-му дню постнатального развития произошли неблагоприятные изменения микробиоты в виде 10-кратного снижения количества *Lactobacillus*. При этом саплементация бисглицината железа приводила к снижению содержания *Bacteroidetes* и *Firmicutes,* ассоциированных с неблагоприятными метаболическими изменениями, тогда как сульфат железа — к росту содержания *Clostridium*, связанных с патогенной активностью. Необходимо отметить, что в продолжение эксперимента авторами установлено, что снижение количества *Lactobacillus* сохранялось и в дальнейшем у взрослых особей, т.е. железо может оказывать не только краткосрочные эффекты, но и программировать формирование нежелательной микробиоты, которая потенциально будет влиять на состояние здоровья в течение долгого времени.

Несмотря на то что большинство исследований показывают разнонаправленное влияние саплементации железа на микрофлору, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании E.A. Alexeev и соавт. [40] не обнаружено клинически значимого

влияния саплементации железа на микробное разнообразие микробиоты крыс. Исследование проводилось на здоровых крысах, рандомизированных при рождении на помет из 10 особей (норма), или 18 особей (ограничение роста), которым со 2-го дня постанатального развития в рацион добавляли 10% раствор сахарозы (контроль, *n*=44), или 30 мг сульфата железа в 10% растворе сахарозы (группа среднего содержания железа, *n*=44), или 150 мг сульфата железа в 10% растворе сахарозы (группа высокого содержания железа, *n*=44). В результате к окончанию периода грудного вскармливания выявлены глубокие отличия микробиоты крыс, питавшихся нормально, и крыс, не получавших достаточного количества молока, причем этот эффект сохранялся до 56-го дня постнатального развития. Саплементация железа, в свою очередь, оказала минимальное воздействие на микробиоту. Кроме того, не обнаружено часто описываемого влияния саплементации железа на количество штаммов *Lactobacillus* spp., однако выявлено снижение числа строгих анаэробов, вероятно, связанное с увеличенным содержанием кислорода на фоне приема железа и замедлением созревания кишечника.

Таким образом, помимо самого факта саплементации железа, вероятно, важное значение имеют химическая форма железа, его доступность для микроорганизмов, а также другие сопутствующие факторы, такие как возраст и изначальное состояние микробиоты.

Влияние саплементации железа на микробиоту кишечника (результаты клинических исследований). Клинические исследования также показывают нежелательное влияние саплементации железа на микрофлору кишечника детей (см. таблицу). Так, у детей школьного возраста (Кот-д'Ивуар) дополнительное железо 20 мг/сут 4 раза в неделю в пище приводило к росту количества штаммов представителей порядка *Enterobacterales* и маркера воспаления — кальпротектина [41]. Следует отметить, что при этом основная цель саплементации — восполнение дефицита железа в исследовании — не была достигнута, через 6 мес частота развития анемии и состояние запасов железа не изменились. Сходные результаты получены в Кении: рост числа штаммов представителей порядка *Enterobacterales*, включая патогенные штаммы *E. coli* в сочетании со снижением частоты выделения штаммов семейства *Bifidobacteriaceae* [42]. Двойное слепое рандомизированное исследование, проведенное в сельской местности Кении среди здоровых доношенных детей без анемии на естественном вскармливании с 6 до 9 мес, также показало рост неблагоприятной флоры в виде относительно более высокого содержания *Escherichia/Shigella spp*. и роста количества *Clostridium spp*. [43].

В то же время плацебо-контролируемое исследование по оценке влияния саплементации железа на состав микробиоты и уровень воспаления в кишечнике у детей 6–11 лет, проведенное в Южной Африке, не выявило статистически значимых различий [44]. Всего в исследование были включены 73 ребенка, которых разделили на 3 группы: 22 ребенка получали в течение 38 нед дополнительно сульфат железа 50 мг/сут, 27 детей — плацебо и 24 ребенка без дефицита железа, не получавших лечение. В результате оказалось, что уровень воспаления в кишечнике, оцененный по уровню кальпротектина, не различался в группах как до, так и после лечения, и не зависел от содержания железа, что прямо противоречит результатам, полученным M.B. Zimmermann и соавт. [41]. Авторами также не обнаружено достоверных различий микрофлоры и продукции короткоцепочечных жирных кислот, влияния саплементации железа на острую заболеваемость, в том числе на развитие диареи. Изучение динамики микробиоты у детей с анемией (дефицит железа –12,1%) и дефицитом питания на фоне комплексной саплементации, включающей 2,24, 4,48 или 6,72 мг железа, не обнаружило негативного влияния вне зависимости от дозировки железа [45].

Можно предположить, что дети в развивающихся странах изначально имеют неблагоприятное соотношение энтеро-, бифидо- и лактобактрий, а саплементация железа только усиливает эти различия. Это отмечают и авторы исследования, обнаружившие высокий процент *Proteobacteria* — 38%, тогда как в большинстве исследований он обычно не более 10% [42]. Эту теорию в целом подтверждают результаты исследования в США, в которое были включены здоровые доношенные младенцы, рандомизированные на 3 группы, получавшие 1) мясное пюре промышленного производства, 2) детские каши, обогащенные железом и цинком, 3) органические цельнозерновые каши, обогащенные только железом [46]. Данные продукты были первым прикормом у детей в 6 мес в момент включения в исследование, а в дальнейшем до 9 мес составляли значительную часть рациона. В результате оказалось, что потребление железа в группах, получавших каши, было достоверно выше, чем в группе с мясным прикормом. Употребление продуктов прикорма, фортифицированных железом, привело к снижению распространенности штаммов семейств *Bifidobacteriaceae* и *Lactobacillaceae* на фоне роста количества бактероидов у детей первого года жизни. Тем не менее авторы отмечают, что, помимо железа, на состав микрофлоры могли влиять такие факторы, как более высокое содержание фитатов и клетчатки в группе каш, другие неконтролируемые пищевые факторы, отсутствие саплементации других микронутриентов, разное содержание олигосахаридов в грудном молоке или просто случайность. При этом в отличие от исследований в развивающихся странах не обнаружено роста или увеличения разнообразия потенциально патологических микроорганизмов.

Таблица. **Краткие результаты клинических исследований по изучению влияния саплементации железа на микробиоту кишечника**
Table. **Summary of clinical trails investigating the effect of iron supplementation on the gut microbiota**

Исследование	Особенности проведения	Популяция	Вмешательство	Контроль	Уровень кальпротектина	Изменения микробиоты
Rahman et al., 2021 [47]	Высокая концентрация железа в грунтовых водах. Анализ подгруппы из исследования Rahman et al., 2019 [48]	2–5 лет	Домашняя саплементация, 60 дней: 1) 12,5 мг Fe (фумарат железа), 300 мкг эквивалента ретинола, 5 мг Zn, 30 мг витамин C, 0,15 мг фолиевая кислота — 26 детей; 2) то же, но 5 мг Fe (фумарат железа) — 27 детей	Нет	–	Нет эффекта на общий состав микробиоты, относительное содержание *Enterobacteriaceae* и *Bifidobacteriaceae* и их соотношение, не выявлена ассоциация с уровнем гемоглобина и сывороточного ферритина
Tang et al., 2017 [43]	Высокая распространенность малярии	45 детей 6 мес, доношенные, масса тела при рождении >2500 г, грудное вскармливание, Hb >100 г/л	Домашняя саплементация, 3 мес: 1) 12,5 мг Fe, 5 мг Zn, 300 мкг витамин A, 30 мг витамин C, 0,16 мг фолиевая кислота — 15 детей (в анализ вошли 13); 2) то же, но без Fe — 15 детей (в анализ вошли 13)	Да, 15 детей плацебо (в анализ вошли 7)	Не изменился	Снижение содержания *Actinobacteria* и *Bifidobacterium* в группе +Fe, снижение *Bifidobacterium* в контрольной группе, снижение *Escherichia/Shigella* в группе –Fe и контрольной, но не в группе +Fe. Рост *Clostridium* только в группе –Fe
Zimmermann et al., 2010 [41]	Высокая инфекционная заболеваемость, изначально высокая концентрация *Enterobacteriaceae*, зараженность анкилостомой 52%, неэффективность саплементации	6–14 лет	Фортифицированные печенья 20 мг Fe в день 4 раза в неделю, 6 мес — 69 детей	Да, 70 детей без саплементации	Достоверный рост по сравнению с контролем	Отсутствие изменений общего числа бактерий, бактериоидов и *Bifidobacteriu*m, рост *Enterobacteriaceae* и снижение *Lactobacillus* в основной группе. Обнаружение *Salmonella* у 23,3% детей основной и у 16,6% контрольной группы. Отсутствие корреляции с параметрами запасов железа
Krebs et al., 2013 [46]	–	5 мес, доношенные, на исключительно грудном вскармливании	В качестве первого и основного прикорма с 6 до 9 мес: 1) мясное пюре (1,0 мг Fe) — 4 ребенка 2) каша, обогащенная Fe (7,8 мг) и Zn — 6 детей; 3) каша, обогащенная Fe (6,2 мг) — 4 ребенка	Нет	–	Снижение *Bifidobacterium, Rothia* и *Lactobacillales* в группе +Fe, рост *Bacteroidales*. Рост *Clostridium* группа XIVa (продуценты бутирата) на 40% в группе мяса и только на 10% в группе +Fe и +Fe+Zn. Отсутствие ассоциации числа *Proteobacteria* и отдельных видов (*Escherichia, Klebsiella, Haemophilus, Shigella*) с питанием Относительное число *Enterobacteriaceae* ниже в группе мяса и +Fe+Zn

Продолжение таблицы

Исследование	Особенности проведения	Популяция	Вмешательство	Контроль	Уровень кальпротектина	Изменения микробиоты
Owolabi et al., 2021 [45]	После саплементации дозозависимое улучшение гематологических показателей во всех группах (распространенность анемии 41,7, 27,0 и 17,6%)	12–36 мес, доношенные, рожденные естественным путем, без тяжелых хронических заболеваний, Hb 70–109 г/л, гипотрофия (рост или масса тела Z score в пределах –1– –3 SD)	Мультинутриентный напиток на основе молока, содержащий в том числе Fe 1,12 мг/100 мл: 1) 200 мл — 34 ребенка; 2) 400 мл — 37 детей; 3) 600 мл — 34 ребенка	Нет	–	Значительное влияние без линейной связи с дозой. Наибольшее содержание *Enterobacteriaceae* и самое высокое соотношение *Enterobacteriaceae-Bifidobacteriaceae* в группе 400 мл, наименьшее — в группе 500 мл. Содержание *Bifidobacteriaceae,* патогенной *E. coli* не отличалось
Tang et al., 2016 [49]	–	9–24 мес с дефицитом железа или железодефицитной анемией	Домашняя саплементация, 8 нед, ежедневно Fe 6 мг/кг, витамин Е 18 мг — 37 детей	Да, 15 детей, Fe 6 мг/кг + плацебо	Отсутствие достоверных различий	Значительные изменения микробиоты. Контроль по сравнению с основной группой — снижение *Bacteroidaceae*, рост *Lachnospiraceae, Roseburia* (продуцент бутирата). У всех участников снижение *Escherichia*
Jaeggi et al., 2015 [42]	Район проведения эндемичен по малярии	6 мес, без хронических заболеваний, Hb ≥70 г/л	Домашняя саплементация, 4 мес: 1) витаминно-минеральный комплекс + 2,5 мг Fe (этилендиаминтетрауксусной кислоты железо (III) натриевая соль) — 28 детей; 2) 12,5 мг Fe (фумарат железа), 300 мкг эквивалента ретинола, 5 мг Zn, 30 мг витамин С — 26 детей	Да, то же без Fe: 1) 21 ребенок; 2) 26 детей	Достоверно выше на фоне саплементации в группе +12,5 мг Fe, но не в группе +2,5 мг Fe, рост у детей с нормальными запасами железа, но не у детей с дефицитом железа	На фоне саплементации Fe (любая концентрация) выше содержание *Clostridium u Escherichia/Shigella*, тенденция к более низкому содержанию *Bifidobacterium*, рост обнаружения патогенной *E. coli.* Группа +2,5 мг Fe по сравнению с контролем — выше содержание *Escherichia/Shigella u Roseburia*, рост обнаружения патогенной *E. coli,* преимущественно у детей с дефицитом железа, но не у здоровых. Группа +12.5 мг Fe по сравнению с контролем — выше содержание Фирмикут, *Bacteroides, Clostridium u Escherichia/Shigella*, ниже содержание *Bifidobacterium*

Окончание таблицы

Исследование	Особенности проведения	Популяция	Вмешательство	Контроль	Уровень кальпротектина	Изменения микробиоты
Paganini et al., 2017 [50]	–	155 детей 6,5–9,5 мес., здоровые, Hb >70 г/л, рост или масса тела Z score > –3 SD	Домашняя саплементация, 4 мес: 1) витаминно-минеральный комплекс + микробная фитаза + 2,5 мг Fe (этилендиаминтетрауксусной кислоты железо (III) натриевая соль) и 2,5 мг Fe (фумарат железа) — 49 детей; 2) то же + галактоолигосахариды — 48 детей	Да, 48 детей, поливитамины (без Fe) + микробная фитаза	Отсутствие различий	Значительные изменения микробиоты. В 1-й группе, по сравнению с контролем, ниже содержание *Lactobacillus, Bifidobacterium,* выше содержание *Clostridiales и Enterobacteriaceae*, по сравнению со 2-й группой ниже содержание *Bifidobacterium и Lactobacillus,* выше содержание *Clostridiales, Ruminococcaceae, Lachnospiraceae* и *Erysipelotrichaceae*. 2-я группа по сравнению с контролем — отсутствие значимых отличий. Гены вирулентности и токсичности в 1-й группе не чаще, чем в контроле
Popovic et al., 2021 [51]	Анализ подгруппы из исследования Soofi et al., 2013 [17], дети с диареей в предшествующие 7 дней исключены	6–24 мес	Домашняя саплементация, 12 мес: 1) 12,5 мг Fe, 50 мг витамин C, 300 мкг витамин A, 5 мкг витамин D, 0,15 мг фолиевая кислота — 29 детей; 2) то же + 10 мг Zn — 27 детей	Да, 24 ребенка без саплементации	–	Выраженное влияние на состав микробиоты, снижение общего микробного разнообразия, снижение *Anaerostipes, Anaerosalibacter и Clostridium* XI, повышение колонизации простейшими и микромицетами
Qasem et al., 2017 [52]	–	4–6 мес, здоровые, доношенные с массой тела при рождении >2500 г, без врожденных пороков развития и заболеваний, исключительно на грудном вскармливании	В качестве первого и основного прикорма с 6 до 9 мес: 1) каша, обогащенная Fe (8,8 мг Fe) — 22 ребенка; 2) каша, обогащенная Fe с фруктами (8,8 мг Fe) — 28 детей; 3) мясное пюре (1,3 мг Fe) — 32 ребенка	Нет	Отсутствие достоверных различий между группами	Снижение среднего относительного содержания *Bifidobacteriacea* в 1-й и 2-й группах, но не 3-й группе, наибольший рост числа *Bacteroidetes* в 1-й группе, *Enterobacteriaceae* больше в 3-й группе. Отличия становятся незначимыми после поправки на множественные сравнения
Dostal et al., 2014 [44]	–	6–11 лет, без хронических заболеваний, Hb >80 г/л, сывороточный ферритин <20 мкг/л или цинк протопорфирин >70 мкмоль/моль гем или сывороточные трансферриновые рецепторы >8,3 мг/л	38 нед, 50 мг Fe (сульфат железа) 4 раза в неделю — 73 ребенка	Да, 1) 27 детей — плацебо; 2) 24 ребенка с нормальными запасами железа	Отсутствие различий между группами	Отсутствие значимых различий с учетом базового уровня микробиоты до саплементации

Если суммировать полученные результаты, то, несмотря на различия, наиболее часто на фоне саплементации железа отмечается рост штаммов — представителей порядка *Enterobacterales* и *Bacteroides spp*. и угнетение роста штаммов семейств *Bifidobacteriaceae* и *Lactobacillaceae*.

Заключение

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования по оценке влияния железа на микробиоту содержат противоречивые результаты. Важным фактором, определяющими взаимоотношения микробиоты и железа, помимо дозы и формы железа, является первоначальный уровень его запасов в организме. Кроме того, вероятность нежелательных эффектов предположительно усиливается в условиях относительного преобладания патогенных видов, неустойчивого первоначального состояния микробиоты на фоне заболевания и сроков воздействия — саплементация до окончательного формирования микробиоты. Нужно отметить, что долгосрочные эффекты, особенно клинические, таких изменений неизвестны. В связи с этим необходимо проведение исследований по оценке влияния дополнительной саплементации железа у детей с различным базовым уровнем запасов железа на состав кишечной микробиоты и изучение клинического значения этого влияния.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. WHO. SDG Target 2.2 | Malnutrition: End all forms of malnutrition, including achieving targets on stunting and wasting in children under 5 years of age, and address the nutritional needs of adolescent girls, pregnant and lactating women and older persons. https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/sdg-target-2.2-child-malnutrition/ Ссылка активна на 17.08.2022.
2. *Kassebaum N.J.; GBD 2013 Anemia Collaborators.* The Global Burden of Anemia. Hematol Oncol Clin North Am 2016; 30(2): 247–308. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.11.002
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. [Federal clinical guidelines on diagnostics and therapy of iron deficiency anemia. (in Russ.)] Приказ Минздрава РФ от 3 августа 1999 г (nodgo.org)/ Ссылка активна на 17.08.2022.
4. *Tolkien Z., Stecher L., Mander A.P., Pereira D.I., Powell J.J.* Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2015; 10(2): e0117383. DOI: 10.1371/journal.pone.0117383
5. *Cancelo-Hidalgo M.J., Castelo-Branco C., Palacios S., Haya-Palazuelos J., Ciria-Recasens M., Manasanch J., Pérez-Edo L.* Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. Curr Med Res Opin 2013; 29(4): 291–303. DOI: 10.1185/03007995.2012.761599
6. *Лебедев В.В., Демихов В.Г., Фомина М.А., Демихова Е.В., Кравцова Н.Б., Дмитриев А.В.* Метод комплексной оценки продуктов окислительной модификации белков для определения безопасности двух и трехвалентных пероральных препаратов железа и их эффективности в лечении железодефицитной анемии у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2018; 97(5): 47–53. [*Lebedev V.V., Demikhov V.G., Fomina M.A., Demikhova E.V., Kravtsova N.B., Dmitriev A.V.* A method for the complex evaluation of proteins oxidative modification products for determination of bivalent and trivalent oral iron preparations and their efficacy in treatment of iron deficiency anemia in children. Pediatria imeni G.N. Speransky 2018; 97(5): 47–53. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X-2018–97–5–47–53
7. *Yasa B., Agaoglu L., Unuvar E.* Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Iron Hydroxide Polymaltose Complex versus Ferrous Sulfate: A Randomized Trial in Pediatric Patients with Iron Deficiency Anemia. Int J Pediatr 2011; 2011: 524520. DOI: 10.1155/2011/524520
8. *Melit L.E., Mărginean C.O., Mocanu S., Mărginean M.O.* A rare case of iron-pill induced gastritis in a female teenager: A case report and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 2017; 96(30): e7550. DOI: 10.1097/MD.0000000000007550
9. *Ching D., Mews C., Crompton C., Ravikumar M., Abeysuriya D.* Iron Pill-Induced Gastritis in the Paediatric Population. Case Rep Pediatr 2019; 2019: 7527608. DOI: 10.1155/2019/7527608
10. *Abraham S.C., Yardley J.H., Wu T.T.* Erosive injury to the upper gastrointestinal tract in patients receiving iron medication: an underrecognized entity. Am J Surg Pathol 1999; 23(10): 1241–1247. DOI: 10.1097/00000478–199910000–00009
11. *Eckstein R.P., Symons P.* Iron tablets cause histopathologically distinctive lesions in mucosal biopsies of the stomach and esophagus. Pathology 1996; 28(2): 142–145. DOI: 10.1080/00313029600169763
12. *Russo G., Guardabasso V., Romano F., Corti P., Samperi P., Condorelli A. et al.* Monitoring oral iron therapy in children with iron deficiency anemia: an observational, prospective, multicenter study of AIEOP patients (Associazione Italiana Emato-Oncologia Pediatrica). Ann Hematol 2020; 99(3): 413–420. DOI: 10.1007/s00277–020–03906-w
13. *Мачнева Е.Б., Захарова И.Н., Тарасова И.С., Чернов В.М.* Результаты рандомизированного исследования лечения железодефицитной анемии у детей и подростков с помощью железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса и сульфата железа: критерии эффективности и переносимость. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2016; 15(2): 47–52. [*Machneva E.B., Zakharova I.N., Tarasova I.S., Chernov V.M.* Results of a randomized study of management of iron deficiency anaemia in children and adolescents using an iron (III) hydroxide polymaltose complex and iron sulfate: criteria of efficacy and tolerance. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii 2016; 15(2): 47–52. (in Russ.)] DOI: 10.24287/1726–1708–2016–15–2–47–52
14. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А., Гришина Т.Р., Башмакова Н.В., Керимкулова Н.В. и др.* Метаанализ клинических исследований по применению фумарата железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. Гинекология 2015; 17(5): 24–31. [*Torshin I.Y., Gromova O.A., Limanova O.A., Grishina T.R., Bashmakova N.V., Kerimkulova N.V. et al.* A meta-analysis of clinical studies on the use of iron fumarate for the prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. Ginekologiya 2015; 17(5): 24–31. (in Russ.)]
15. *Melamed N., Ben-Haroush A., Kaplan B., Yogev Y.* Iron supplementation in pregnancy: does the preparation matter? Arch Gynecol Obstet 2007; 276(6): 601–604. DOI: 10.1007/s00404–007–0388–3

16. *Gera T., Sachdev H.P.* Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. BMJ 2002; 325(7373): 1142. DOI: 10.1136/bmj.325.7373.1142
17. *Soofi S., Cousens S., Iqbal S.P., Akhund T., Khan J., Ahmed I. et al.* Effect of provision of daily zinc and iron with several micronutrients on growth and morbidity among young children in Pakistan: a cluster-randomised trial. Lancet 2013; 382(9886): 29–40. DOI: 10.1016/S0140–6736(13)60437–7
18. *Richard S.A., Zavaleta N., Caulfield L.E., Black R.E., Witzig R.S., Shankar A.H.* Zinc and iron supplementation and malaria, diarrhea, and respiratory infections in children in the Peruvian Amazon. Am J Trop Med Hyg 2006; 75(1): 126–132. DOI: 10.4269/ajtmh.2006.75.1.0750126
19. *Chang S., El Arifeen S., Bari S., Wahed M.A., Rahman K.M., Rahman M.T. et al.* Supplementing iron and zinc: double blind, randomized evaluation of separate or combined delivery. Eur J Clin Nutr 2010; 64(2): 153–160. DOI: 10.1038/ejcn.2009.127
20. *Halliwell B., Gutteridge J.M.* Biologically relevant metal ion-dependent hydroxyl radical generation. An update. FEBS Lett 1992; 307(1): 108–112. DOI: 10.1016/0014–5793(92)80911-y
21. *Cadenas E.* Biochemistry of oxygen toxicity. Annu Rev Biochem 1989; 58: 79–110. DOI: 10.1146/annurev.bi.58.070189.000455
22. *Carrier J., Aghdassi E., Platt I., Cullen J., Allard J.P.* Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15(12): 1989–1999. DOI: 10.1046/j.1365–2036.2001.01113.x
23. *Ding H., Yu X., Chen L., Han J., Zhao Y., Feng J.* Tolerable upper intake level of iron damages the intestine and alters the intestinal flora in weaned piglets. Metallomics 2020; 12(9): 1356–1369. DOI: 10.1039/d0mt00096e
24. *Dainty J.R., Berry R., Lynch S.R., Harvey L.J., Fairweather-Tait S.J.* Estimation of dietary iron bioavailability from food iron intake and iron status. PLoS One 2014; 9(10): e111824. DOI: 10.1371/journal.pone.0111824
25. *Roughead Z.K., Zito C.A., Hunt J.R.* Initial uptake and absorption of non-heme iron and absorption of heme iron in humans are unaffected by the addition of calcium as cheese to a meal with high iron bioavailability. Am J Clin Nutr 2002; 76(2): 419–425. DOI: 10.1093/ajcn/76.2.419
26. *Naikare H., Palyada K., Panciera R., Marlow D., Stintzi A.* Major role for FeoB in Campylobacter jejuni ferrous iron acquisition, gut colonization, and intracellular survival. Infect Immun 2006; 74(10): 5433–5444. DOI: 10.1128/IAI.00052–06
27. *Vasileva D., Janssen H., Hönicke D., Ehrenreich A., Bahl H.* Effect of iron limitation and fur gene inactivation on the transcriptional profile of the strict anaerobe Clostridium acetobutylicum. Microbiology (Reading) 2012; 158(Pt 7): 1918–1929. DOI: 10.1099/mic.0.056978–0
28. *Boyer E., Bergevin I., Malo D., Gros P., Cellier M.F.* Acquisition of Mn(II) in addition to Fe(II) is required for full virulence of Salmonella enterica serovar Typhimurium. Infect Immun 2002; 70(11): 6032–6042. DOI: 10.1128/IAI.70.11.6032–6042.2002
29. *Andrews S.C., Robinson A.K., Rodríguez-Quiñones F.* Bacterial iron homeostasis. FEMS Microbiol Rev 2003; 27(2–3): 215–237. DOI: 10.1016/S0168–6445(03)00055-X
30. *Archibald F.* Lactobacillus plantarum, an organism not requiring iron. FEMS Microbiology Letters 1983; 19(1): 29–32. DOI: 10.1111/j.1574–6968.1983.tb00504.x
31. *Pandey A., Bringel F., Meyer J.M.* Iron requirement and search for siderophores in lactic acid bacteria. Appl Microbiol Biotechnol 1994; 40: 735–739. DOI: 10.1007/BF00173337
32. *Hütt P., Shchepetova J., Lõivukene K., Kullisaar T., Mikelsaar M.* Antagonistic activity of probiotic lactobacilli and bifidobacteria against entero- and uropathogens. J Appl Microbiol 2006; 100(6): 1324–1332. DOI: 10.1111/j.1365–2672.2006.02857.x
33. *Banerjee P., Merkel G.J., Bhunia A.K.* Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus B-30892 can inhibit cytotoxic effects and adhesion of pathogenic Clostridium difficile to Caco-2 cells. Gut Pathog 2009; 1(1): 8. DOI: 10.1186/1757–4749–1–8
34. *Pereira D.I., Aslam M.F., Frazer D.M., Schmidt A., Walton G.E., McCartney A.L. et al.* Dietary iron depletion at weaning imprints low microbiome diversity and this is not recovered with oral Nano Fe(III). Microbiologyopen 2015; 4(1): 12–27. DOI: 10.1002/mbo3.213
35. *Cuisiniere T., Calvé A., Fragoso G., Oliero M., Hajjar R., Gonzalez E. et al.* Oral iron supplementation after antibiotic exposure induces a deleterious recovery of the gut microbiota. BMC Microbiol 2021; 21(1): 259. DOI: 10.1186/s12866–021–02320–0
36. *Dostal A., Lacroix C., Bircher L., Pham V.T., Follador R., Zimmermann M.B. et al.* Iron Modulates Butyrate Production by a Child Gut Microbiota In Vitro. mBio 2015; 6(6): e01453–15. DOI: 10.1128/mBio.01453–15
37. *Mahalhal A., Frau A., Burkitt M.D., Ijaz U.Z., Lamb C.A., Mansfield J.C. et al.* Oral Ferric Maltol Does Not Adversely Affect the Intestinal Microbiome of Patients or Mice, But Ferrous Sulphate Does. Nutrients 2021; 13(7): 2269. DOI: 10.3390/nu13072269
38. *Constante M., Fragoso G., Lupien-Meilleur J., Calvé A., Santos M.M.* Iron Supplements Modulate Colon Microbiota Composition and Potentiate the Protective Effects of Probiotics in Dextran Sodium Sulfate-induced Colitis. Inflamm Bowel Dis 2017; 23(5): 753–766. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001089
39. *McMillen S., Thomas S., Liang E., Nonnecke E.B., Slupsky C., Lönnerdal B.* Gut Microbiome Alterations following Postnatal Iron Supplementation Depend on Iron Form and Persist into Adulthood. Nutrients 2022; 14(3): 412. DOI: 10.3390/nu14030412
40. *Alexeev E.E., He X., Slupsky C.M., Lönnerdal B.* Effects of iron supplementation on growth, gut microbiota, metabolomics and cognitive development of rat pups. PLoS One 2017; 12(6): e0179713. DOI: 10.1371/journal.pone.0179713
41. *Zimmermann M.B., Chassard C., Rohner F., N'goran E.K., Nindjin C., Dostal A. et al.* The effects of iron fortification on the gut microbiota in African children: a randomized controlled trial in Cote d'Ivoire. Am J Clin Nutr 2010; 92(6): 1406–1415. DOI: 10.3945/ajcn.110.004564
42. *Jaeggi T., Kortman G.A., Moretti D., Chassard C., Holding P., Dostal A. et al.* Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. Gut 2015; 64(5): 731–742. DOI: 10.1136/gutjnl-2014–307720
43. *Tang M., Frank D.N., Hendricks A.E., Ir D., Esamai F., Liechty E. et al.* Iron in Micronutrient Powder Promotes an Unfavorable Gut Microbiota in Kenyan Infants. Nutrients 2017; 9(7): 776. DOI: 10.3390/nu9070776
44. *Dostal A., Baumgartner J., Riesen N., Chassard C., Smuts C.M., Zimmermann M.B. et al.* Effects of iron supplementation on dominant bacterial groups in the gut, faecal SCFA and gut inflammation: a randomised, placebo-controlled intervention trial in South African children. Br J Nutr 2014; 112(4): 547–556. DOI: 10.1017/S0007114514001160
45. *Owolabi A.J., Senbanjo I.O., Oshikoya K.A., Boekhorst J., Eijlander R.T., Kortman G. et al.* Multi-Nutrient Fortified Dairy-Based Drink Reduces Anaemia without Observed Adverse Effects on Gut Microbiota in Anaemic Malnourished Nigerian Toddlers: A Randomised Dose-Response Study. Nutrients 2021; 13(5): 1566. DOI: 10.3390/nu13051566
46. *Krebs N.F., Sherlock L.G., Westcott J., Culbertson D., Hambidge K.M., Feazel L.M. et al.* Effects of different complemen-

tary feeding regimens on iron status and enteric microbiota in breastfed infants. J Pediatr 2013; 163(2): 416–423. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.024

47. *Rahman S., Kortman G.A.M., Boekhorst J., Lee P., Khan M.R., Ahmed F.* Effect of low-iron micronutrient powder (MNP) on the composition of gut microbiota of Bangladeshi children in a high-iron groundwater setting: a randomized controlled trial. Eur J Nutr 2021; 60(6): 3423–3436. DOI: 10.1007/s00394–021–02523–1
48. *Rahman S., Lee P., Raqib R., Roy A.K., Khan M.R., Ahmed F.* Effect of Micronutrient Powder (MNP) with a Low-Dose of Iron on Hemoglobin and Iron Biomarkers, and Its Effect on Morbidities in Rural Bangladeshi Children Drinking Groundwater with a High-Level of Iron: A Randomized Controlled Trial. Nutrients 2019; 11(11): 2756. DOI: 10.3390/nu11112756
49. *Tang M., Frank D.N., Sherlock L., Ir D., Robertson C.E., Krebs N.F.* Effect of Vitamin E With Therapeutic Iron Supplementation on Iron Repletion and Gut Microbiome in US Iron Deficient Infants and Toddlers. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016; 63(3): 379–385. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001154
50. *Paganini D., Uyoga M.A., Kortman G.A.M., Cercamondi C.I., Moretti D., Barth-Jaeggi T. et al.* Prebiotic galacto-oligosaccharides mitigate the adverse effects of iron fortification on the gut microbiome: a randomised controlled study in Kenyan infants. Gut 2017; 66(11): 1956–1967. DOI: 10.1136/gutjnl-2017–314418
51. *Popovic A., Bourdon C., Wang P.W., Guttman D.S., Soofi S., Bhutta Z.A. et al.* Micronutrient supplements can promote disruptive protozoan and fungal communities in the developing infant gut. Nat Commun 2021; 12(1): 6729. DOI: 10.1038/s41467–021–27010–3
52. *Qasem W., Azad M.B., Hossain Z., Azad E., Jorgensen S., Castillo San Juan S. et al.* Assessment of complementary feeding of Canadian infants: effects on microbiome & oxidative stress, a randomized controlled trial. BMC Pediatr 2017; 17(1): 54. DOI: 10.1186/s12887–017–0805–0

Поступила: 05.07.22

Received on: 2022.05.07

Источник финансирования: исследование выполнено при финансовой Правительства Самарской области в рамках губернского гранта в области науки и техники.

Funding: This research was supported by the Samara State Government Grant in science and technology.

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

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

Оценка постурального контроля в детском возрасте

Т.В. Самсонова, В.А. Кривоногов, С.Б. Назаров, Ю.А. Рыльская

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

Assessment of postural control in children

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

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

Актуальность темы обусловлена высокой частотой нарушений постурального контроля у пациентов с неврологической патологией и отсутствием единых подходов к их диагностике у детей. В статье представлены основные этапы формирования постурального контроля и механизмы поддержания равновесия в детском возрасте. Проведена оценка информативности существующих клинических шкал, применяемых для исследования отдельных компонентов постурального баланса у детей в клинической практике. Освещена диагностическая значимость функциональных методов оценки постурального контроля, среди которых особое внимание уделено компьютерной постурографии (стабилометрии) и акселерометрии. Представлены основные клинические и функциональные диагностические маркеры нарушения постурального баланса у детей разных возрастных и нозологических групп. Дальнейшие исследования в этой области позволят разработать наиболее объективные критерии нарушения постурального контроля в детском возрасте, что будет способствовать повышению эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: *дети, постуральный контроль, постурографическое исследование, стабилометрия, акселерометрический анализ.*

Для цитирования: *Самсонова Т.В., Кривоногов В.А., Назаров С.Б., Рыльская Ю.А. Оценка постурального контроля в детском возрасте. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 27–33. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–27–33*

The relevance of the study is due to the high incidence of postural control impairment in patients with neurological diseases and lack of common approaches to their diagnosing in children. In this article we show the main stages in the formation of postural control and mechanisms of balance maintaining in childhood. We assessed the information content of existing clinical scales used to study components of postural balance in children in clinical practice. Also, we studied the diagnostic significance of functional methods for assessing postural control. Particular attention we paid to the study of the diagnostic significance of computer posturography (stabilometry) and accelerometry. We identified the main clinical and functional diagnostic markers of postural imbalance in children of different age and nosological groups. Further research in this area will make it possible to develop the most objective criteria for impaired postural control in childhood, which will increase the effectiveness of treatment and rehabilitation measures.

Key words: *children, postural control, posturography, stabilometry, accelerometric analysis.*

For citation: *Samsonova T.V., Krivonogov V.A., Nazarov S.B., Ryl'skaya Yu.A. Assessment of postural control in children. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 27–33 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–27–33*

Формирование постурального контроля — сложный физиологический процесс, создающий фундамент для развития всех двигательных функций [1]. Его развитие — результат созревания нейронов, сенсомоторной интеграции и воздействия окружающей среды [2]. При патологии нервной системы у детей эти механизмы могут нарушаться в различном сочетании, что обусловливает высокую частоту постуральных нарушений [3, 4]. Клиническая оценка постурального контроля у детей затруднена в связи с возрастными особенностями. На проявления его нарушений могут влиять физиологическая незрелость нервной системы и другие особенности развивающегося мозга [5]. В связи с этим идет активный поиск объективных критериев оценки постурального контроля у детей, которые позволили бы провести раннюю диагностику его нарушений.

© Коллектив авторов, 2022

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

Кривоногов Владислав Андреевич — мл. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0003–2275–0104

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

Рыльская Юлия Андреевна — мл. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0002–2573–5420

153045 Иваново, ул. Победы, д. 20

Этапы формирования постурального контроля

Во время внутриутробного развития воздействие гравитации на плод минимально. Сразу после рождения начинается процесс адаптации ребенка к жизни в гравитационном поле Земли, что инициирует начало становления постурального контроля [6]. На первом году жизни через освоение ряда антигравитационных поз осуществляется переход ребенка

к вертикализации [7]. Дети постепенно переходят от установления контроля головы против силы тяжести к контролю верхних, средних и нижних грудных сегментов тела, а затем от верхних и нижних поясничных сегментов до полного контроля туловища и самостоятельного сидения [2]. К концу первого года ребенок приобретает способность самостоятельно стоять и делать первые шаги [8]. Процесс формирования постурального контроля наиболее активно протекает до 6–7 лет. Одновременно с этим к указанному возрасту формируется и закрепляется индивидуальный профиль функциональной (моторной, сенсорной, психической) асимметрии и схемы тела человека как постуральной модели прямоходящего существа [3].

Клинические шкалы оценки постурального контроля у детей

При изучении информативности клинических шкал, применяемых в педиатрии, канадскими учеными было проанализировано более 20 тестов, используемых в клинической практике за последние 30 лет. Показано, что ни одна из изученных шкал не характеризовала сразу все компоненты постурального контроля [9]. Для оценки отдельных компонентов постурального баланса у детей наиболее часто применяются модифицированные шкалы, имеющие достаточную валидность во взрослой неврологии.

Тест «Встань и иди» (Timed Up and Go test) разработан для оценки мобильности и динамического компонента постурального баланса у пациентов с инсультом, болезнью Паркинсона и другими заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС) у взрослых пациентов [10–12]. В настоящее время тест адаптирован к применению в детской неврологии. Высокая информативность модифицированного теста показана при оценке функции равновесия у детей 3–14 лет с детским церебральным параличом, черепно-мозговой травмой, синдромом Дауна, аномалиями развития позвоночника [13]. Для проведения теста ребенка просят сесть на стул так, чтобы бедра и колени были согнуты под углом 90°, по команде исследователя ребенок встает со стула, проходит 3 м, дотрагивается до мишени, поворачивается, идет обратно и занимает исходную позицию. Измерение проводится трижды, фиксируется среднее время выполнения теста. Нормативное значение составляет менее 10 с [14].

Педиатрическая шкала баланса (Pediatric Balance Scale) предусмотрена для оценки функции равновесия у детей 5–15 лет с легкими и умеренными двигательными нарушениями [15]. Представляет собой модифицированную шкалу баланса Берга, применяемую у взрослых пациентов для оценки статического и динамического компонента постурального контроля [16]. Состоит из 14 пунктов, качество выполнения каждого из которых оценивается от 0 до 4 баллов; 6 пунктов шкалы характеризуют статический компонент баланса, 8 пунктов направлены на диагностику нарушений динамического компонента равновесия [17]. Суммарная максимальная оценка по шкале составляет 56 баллов. Сумма баллов 45 и более считается нормой [18].

Педиатрический тест досягаемости (Pediatric Reach Test) представляет собой модификацию теста функциональной досягаемости (Functional Reach Test). Во время исследования ребенка просят встать на таком расстоянии от стены, чтобы плечи располагались перпендикулярно к измерительному прибору. Первый замер проводят, когда пациент поднимает сжатую в кулак руку параллельно полу. Затем его просят максимально наклониться вперед и делают второе измерение. Балльная оценка за исследование вычисляется путем определения разности окончательного и первоначального показателей [19]. Тест предусматривает проведение измерений при наклонах в стороны, а также в положении сидя [20]. Он используется у детей 5–15 лет с детским церебральным параличом для оценки динамического компонента постурального баланса. Нормативные значения теста различаются в зависимости от возраста испытуемых.

Шкала оценки контроля туловища (Trunk Control Measurement Scale) состоит из 15 пунктов, оценивающих статический и динамический компоненты баланса [21]. Пять первых пунктов характеризуют статическое равновесие при удержании позы сидя, следующие десять — динамический баланс. Целевой группой для применения шкалы авторы считают детей со спастическими формами детского церебрального паралича в возрасте 8–15 лет. Максимальная суммарная оценка по шкале составляет 58 баллов.

Исследование постурального баланса у детей грудного возраста до последнего времени ограничивалось проведением неврологического осмотра. В последние годы появились исследования, посвященные изучению информативности клинических шкал, оценивающих функцию равновесия у детей данной возрастной группы [22, 23].

Шкала сегментарной оценки контроля туловища (Segmental Assessment of Trunk Control) оценивает способность детей к контролю положения туловища в 6 сегментах, представленных головой, верхнегрудным, среднегрудным, нижнегрудным, верхним поясничным и нижним поясничным сегментами, а также способность к полному контролю туловища в положениях лежа, сидя или стоя [22]. В процессе тестирования исследователь располагает руки непосредственно под изучаемым сегментом тела, ограничивая таким образом движения туловища ниже уровня поддержки. В каждом из указанных сегментов тела оцениваются статический (стационарный), активный (упреждающий) и реактивный (поддержание или восстановление контроля туловища после потери равновесия, вызванной резким толчком) виды контроля туловища.

Шкала моторного развития младенцев Альберта (Alberta Infant Motor Scale) представляет собой методику оценки общего моторного развития у детей от 0 до 18 мес и неспецифична для исследования постурального контроля [23]. Тестирование проводится в положении лежа на животе, лежа на спине, сидя и стоя. Всего оцениваются 58 навыков, каждому из которых присваивается определенный балл. После проведения исследования полученные баллы суммируются и проводится общая оценка моторного развития.

Инструментальные методы оценки постурального контроля

Для объективной оценки постурального контроля в настоящее время используются функциональные методы диагностики: постурография (стабилометрия); акселерометрия; исследование с использованием резистивных датчиков давления, магнитных трекинговых систем; поверхностная электромиография [24–28]. Наиболее часто для диагностики постуральных нарушений у детей применяются постурографические платформы и акселерометрические датчики, что может быть обусловлено их высокой информативностью, простотой проведения исследования и экономической доступностью.

Постурографическое исследование. «Золотым стандартом» для оценки постурального контроля служит постурографическое исследование, основанное на регистрации положения и колебаний проекции общего центра массы тела на плоскость опоры [29]. Для проведения обследования используется постурографическая (стабилометрическая) платформа, оснащенная тензометрическими датчиками, регистрирующими изменения координат центра давления. При помощи программного обеспечения цифровой сигнал от датчиков преобразуется в графические представления перемещения центра давления и формируется постурографическое заключение, включающее большой ряд параметров, характеризующих состояние постурального контроля [30].

Высокая диагностическая значимость метода показана при выявлении постуральных нарушений у пациентов с церебральной патологией: инсультом, болезнью Паркинсона, рассеянным склерозом, травматическими поражениями головного мозга [31, 32]. В детской неврологии постурографическое исследование применяется при детском церебральном параличе, расстройствах аутистического спектра, задержке и нарушении моторного развития [24, 33, 34].

Изучение значимости постурографического исследования для оценки постурального контроля у детей со спастическими формами детского церебрального паралича проведено в работе, включавшей 26 пациентов, средний возраст которых составил 7,8±3,4 года [24]. Методом сравнения служила педиатрическая шкала баланса. Постурографическое исследование проводилось в положении пациента сидя и стоя с открытыми и закрытыми глазами, длительность записи составляла 10 с. Балльная оценка по педиатрической шкале баланса имела отрицательную корреляцию со скоростью перемещения и смещением центра давления в переднезадней плоскости при обследовании в положении стоя. При анализе результатов постурографии в положении сидя была обнаружена отрицательная корреляция между скоростью перемещения и смещением центра давления в медиолатеральной плоскости и показателями педиатрической шкалы баланса. Аналогичные изменения показателей постурограммы отличали пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича и постуральными нарушениями от здоровых детей в исследовании ученых из Японии [35].

В результате исследования, включавшего 17 детей с разными формами детского церебрального паралича (GMFCS I–II) и 17 здоровых пациентов школьного возраста, установлена диагностическая значимость показателей площади поверхности под постурографической траекторией, среднеквадратичного отклонения общего центра давления и средней скорости движения центра давления для выявления нарушений постурального контроля [36]. В качестве метода сравнения авторами была использована клиническая шкала оценки контроля туловища, результаты которой имели сильную корреляцию с перечисленными показателями постурограммы.

Высокую диагностическую значимость площади эллипса постурограммы для оценки состояния постурального контроля у детей с разными формами детского церебрального паралича подтверждают результаты исследования, проведенного в США [37]. Учеными был проанализирован 21 показатель постурограммы у 60 детей школьного возраста, из которых 30 развивались без отклонений, а 30 имели детский церебральный паралич. К показателям, показавшим высокую диагностическую значимость, авторы также отнесли среднюю скорость движения центра давления в переднезадней плоскости, среднее радиальное смещение и диапазон перемещений в медиолатеральной плоскости.

В исследовании ученых из России для диагностики постуральных нарушений при детском церебральном параличе использовались следующие стабилометрические показатели: длина траектории, пройденной центром давления, площадь статокинезиограммы, отношение длины статокинезиограммы к ее площади, а также средняя амплитуда колебаний центра давления [38]. Всего в исследовании приняли участие 20 пациентов дошкольного и школьного возраста с легкими и тяжелыми формами детского церебрального паралича и 10 здоровых детей. Несмотря на разную степень выраженности двигательных нарушений у детей с легкими и тяжелыми формами детского церебрального паралича, выраженные наруше-

ния постурального баланса были выявлены в обеих группах, что подтверждалось изменением перечисленных показателей стабилограммы, которые отличались от показателей здоровых детей.

Недостаточная чувствительность постурографии установлена при минимально выраженных постуральных нарушениях [39]. В результате исследования, включавшего 100 детей со спастическими формами детского церебрального паралича в возрасте 4–14 лет, показана необходимость дальнейшей разработки более чувствительных и информативных критериев постурографической диагностики.

Изучение состояния постурального контроля при помощи постурографии у детей с расстройствами аутистического спектра проведено в работе, включавшей 29 пациентов [33]. Перед началом исследования учеными были сформированы 3 группы в зависимости от возраста детей: 1-я группа — 6–8 лет, 2-я группа — 9–11 лет и 3-я группа — 12–14 лет. Постурографическое исследование проводилось в положении стоя, длительность записи составляла 15 с при открытых глазах и 15 с при закрытых глазах. Из полученной постурограммы были проанализированы такие показатели, как смещение центра давления в медиолатеральной и переднезадней плоскостях, длина его траектории движения, энтропия и площадь колебаний центра давления. Пациенты 1-й группы продемонстрировали большее смещение центра давления в медиолатеральной плоскости, в то время как у детей 3-й группы данный показатель соответствовал норме. В результате исследования был сделан вывод, что у детей с расстройствами аутистического спектра темпы формирования постурального контроля могут быть замедленными, а для диагностики постуральных нарушений наиболее значимым показателем постурограммы служит смещение центра давления в медиолатеральной плоскости.

Аналогичные параметры постурограммы были проанализированы у 17 детей с расстройствами аутистического спектра и 20 здоровых детей в возрасте 6–18 лет [40]. Исследование проводилось в положении стоя с установкой стоп по ширине плеч, при близкой установке стоп друг к другу и во время кругового раскачивания при установке стоп по ширине плеч. Участники также выполняли шаговое задание, при котором они шагали вперед с одной платформы на другую. При последнем тесте авторами также были проанализированы амплитуда и продолжительность упреждающих корректировок позы, а также продолжительность и скорость корректировок центра давления после начального шага. Межгрупповые различия были получены при сравнении длины траектории движения центра давления. Во время выполнения шагового задания у детей с расстройствами аутистического спектра наблюдалось уменьшение продолжительности переноса тела по сравнению с пациентами контрольной группы. Эти параметры могут быть использованы при диагностике постуральных нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра во время выполнения статических и динамических задач.

Результативность применения стабилометрического исследования для диагностики постуральных нарушений у детей первого полугодия жизни оценена в работе, включавшей 130 пациентов в возрасте 3–6 месяцев, у 114 из которых отмечались последствия перинатального поражения ЦНС в виде двигательных нарушений, а у 16 неврологическая патология отсутствовала [34]. Исследование проводилось на стабилометрической платформе с высокой чувствительностью для малой массы тела по разработанной авторами методике, в положении ребенка лежа на животе с опорой на предплечья или ладони [41]. Ретроспективно при достижении обследованными детьми возраста 1 года основная группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от исходов перинатального поражения ЦНС: с нарушением моторного развития при компенсации двигательных нарушений и с детским церебральным параличом. В результате исследования установлена диагностическая значимость показателей ширины, разности длины и ширины эллипса статокинезиограммы и скорости перемещения центра давления при нарушении моторного развития. Параметры уровней 60% мощности спектра во фронтальной и сагиттальной плоскостях, разности длины и ширины эллипса статокинезиограммы показали диагностическое значение при формировании детского церебрального паралича у детей первого полугодия жизни.

Показана высокая значимость метода компьютерной стабилометрии у детей первого года жизни с двигательными нарушениями для оценки эффективности лечебно-абилитационных мероприятий [42]. При анализе статокинезиограмм, полученных до и после курса медицинской абилитации, у 72% детей отмечалась положительная динамика стабилометрических показателей (разности длины и ширины эллипса статокинезиограммы), которая соответствовала клиническому улучшению.

Оценка постурального контроля у детей в возрасте 6 мес с высоким риском развития аутизма при помощи постурографической платформы проведена в работе ученых из США [43]. Всего в исследовании участвовали 19 пациентов, из которых 8 составили основную группу, а 11 — контрольную (дети с низким риском развития аутизма). Постурографическое исследование проводилось в положении сидя. Дети были прослежены в катамнезе, диагноз у пациентов основной группы был подтвержден. При анализе постурогамм, полученных в возрасте 6 мес, существенных межгрупповых различий не получено, что свидетельствует о недостаточной информативности постурографического исследования в данном возрасте у больных этой категории.

Акселерометрическая оценка постурального контроля. В последнее время для оценки постурального контроля начинают применяться акселерометрические датчики. Среди широкого диапазона акселерометров наиболее подходящими для исследования баланса являются трехосевые датчики, регистрирующие ускорения тела или сегмента тела, к которому они прикреплены, в трех осях пространства [44]. Эффективность акселерометров продемонстрирована при оценке постурального контроля у здоровых пожилых людей, у пациентов с болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона, инсультом, прогрессирующей мозжечковой атаксией и вестибулярными расстройствами [45, 46].

Изучение результативности применения акселерометрических датчиков для оценки постурального контроля в детском возрасте проводилось у здоровых детей, а также у пациентов с патологией вестибулярной системы, нарушениями координации движений и детским церебральным параличом [26, 44, 47]. Средний возраст пациентов, включенных в проанализированные нами исследования, составлял 6–12 лет. Локализация установки датчиков в работах существенно различалась. Наиболее часто акселерометры устанавливали в поясничной области на уровне III–IV поясничных позвонков. Частота записи в исследованиях также различалась. В основном она составляла 100–128 Гц, хотя для изучения движений человека рекомендуется использовать записи на более низких частотах (20–50 Гц) [48]. Регистрация ускорения тела в трех осях пространства осуществлялась во время выполнения детьми определенных заданий, среди которых были следующие: удержание позы стоя на двух ногах с открытыми и закрытыми глазами, балансирование на одной ноге с открытыми и закрытыми глазами, балансирование на одной ноге с открытыми глазами стоя на пенопласте, ходьба до конуса, расположенного на расстоянии 10 м. Авторами установлена отрицательная корреляция между показателями клинических тестов и такими параметрами акселерометрического анализа как ускорение тела по медиолатеральной оси и среднеквадратичное отклонение всех тестов, проведенных в положении стоя на одной ноге, а положительная корреляция — с ускорением тела по медиолатеральной оси во время спокойной ходьбы [44, 47].

Оценка постурального контроля при помощи акселерометрических датчиков у детей первого полугодия жизни проведена в работе, включавшей 33 ребенка с нарушением моторного развития и 10 детей контрольной группы в возрасте 3–5 мес [49]. Исследование проводилось по разработанной авторами методике в положении ребенка лежа на животе с опорой на предплечья и удержанием головы по средней линии. Микроэлектромеханический сенсор, оснащенный акселерометром, устанавливался на шейный отдел позвоночника, длительность записи составляла 30 с [50]. Оценивали амплитуду и частоту постурального тремора, возникающего во время удержания данной позы, по трем взаимно перпендикулярным осям — X, Y и Z. Межгрупповые различия были получены при сравнении показателя амплитуды тремора. У детей с нарушением моторного развития отмечалось ее повышение по всем трем осям по сравнению со здоровыми детьми.

Заключение

Разработка методов оценки постурального контроля у детей представляет актуальную задачу. Применяемые в практическом здравоохранении клинические шкалы недостаточно информативны, часто имеют возрастные и нозологические ограничения к применению. Среди методов функциональной диагностики наиболее информативны постурографическое и акселерометрическое исследования, однако результаты исследований диагностической значимости различных маркеров нарушения постурального контроля у детей противоречивы. Дальнейшие исследования в этой области позволят разработать новые объективные критерии нарушения постурального контроля в детском возрасте, что может способствовать своевременному началу лечебно-реабилитационных мероприятий при неврологических заболеваниях с целью повышения их эффективности и предотвращения инвалидизирующих последствий.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Orendorz-Frączkowska K., Kubacka M.* The development of postural control in 6–17 old years healthy children. Part II Postural control evaluation — Limits of Stability Test (LOS) in 6–17 old year children. Otolaryngologiapolska 2020; 74(4):18–24. DOI: 10.5604/01.3001.0013.8594
2. *Duncan K., Goodworth A., Neves Da Costa C.S., Wininger M., Saavedra S.* Parent handling of typical infants varies segmentally across development of postural control. Exper Brain Res 2018; 236(3): 645–654. DOI: 10.1007/s00221–017–5156–4
3. *García-Soidán J.L., Leirós-Rodríguez R., Romo-Pérez V., García-Liñeira J.* Accelerometric assessment of postural balance in children: a systematic review. Diagnostics (Basel) 2020; 11(1): 8. DOI: 10.3390/diagnostics11010008
4. *Mouel C.L., Brette R.* Mobility as the purpose of postural control. Frontiers in Computational Neuroscience 2017; 11: 67. DOI: 10.3389/fncom.2017.00067
5. *Boxum A.G., La Bastide-Van Gemert S.., Dijkstra L.J., Furda A., Reinders-Messelink H.A., Hadders-Algra M.* Postural control during reaching while sitting and general motor behaviour when learning to walk. Developmental Med Child Neurol 2019; 61(5): 555–562. DOI: 10.1111/dmcn.13931
6. *Adolph K.E., Franchak M.* The development of motor behavior. Wiley Interdiscip Rev Cogn Scie 2017; 8(1–2): 10.1002/wcs.1430. DOI: 10.1002/wcs.1430
7. *Pin T.W., Butler P.B., Cheung H.M., Shum S.L.* Relationship between segmental trunk control and gross motor de-

velopment in typically developing infants aged from 4 to 12 months: a pilot study. BMC Pediatr 2019; 19(1): 425. DOI: 10.1186/s12887–019–1791–1

8. *Rebelo M., Serrano J., Duarte-Mendes P., Monteiro D., Paulo R., Marinho D.A.* Evaluation of the psychometric properties of the portuguesepea body developmental motor scales-2 edition: a study with children aged 12 to 48 months. Children (Basel) 2021; 8(11): 1049. DOI: 10.3390/children8111049
9. *Sibley K.M., Beauchamp M.K., Ooteghem K.V., Paterson M., Wittmeier K.D.* Components of standing postural control evaluated in pediatric balance measures: a scoping review. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2017; 98(10): 2066–2078.e4. DOI: 10.1016/j.apmr.2017.02.032
10. *Muhla F., Clanche F., Duclos K., Meyer P., Maïaux S., Colnat-Coulbois S. et al.* Impact of using immersive virtual reality over time and steps in the Timed Up and Go test in elder. PLoS One 2020; 15(3): e0229594. DOI: 10.1371/journal.pone.0229594
11. *Aramaki A.L., Sampaio R.F., Reis A.C.S., Cavalcanti A., Silva E. Dutra F.C.M.* Virtual reality in the rehabilitation of patients with stroke: an integrative review. Arquivos de Neuro-Psiquiatria 2019; 77(4): 268–278. DOI: 10.1590/0004–282X20190025
12. *Cekok K., Kahraman T., Duran G., Colakoğlu B.D., Yener G., Yerlikaya D.* Timed Up and Go Test With a Cognitive Task: Correlations With Neuropsychological Measures in People With Parkinson's Disease. Cureus 2020; 12(9): e10604. DOI: 10.7759/cureus.10604
13. *Al-Toaimi N.S., Shaheen A.A.M., Algabbani M.F., Gawad R.W.M.* Reference values for the Modified Timed Up and Go Test in Saudi children aged 4–12 years old in Riyadh city: cross-sectional study. Ann Intern Med 2021; 53(1):1905–1913. DOI: 10.1080/07853890.2021.1986638
14. *Choi J.Y., Son S.M., Park S.H.* A backward walking training program to improve balance and mobility in children with cerebral palsy. Healthcare (Basel) 2021; 9(9): 1191. DOI: 10.3390/healthcare9091191
15. *Panchal A., Tedla J.S., Ghatamaneni D., Reddy R.S., Sangadala D.R., Alshahrani M.S.* Normative reference values for the timed up-and-go test in Indian children aged four to 11 years old and their correlation with demographic characteristics: A cross-sectional study. Nigerian J Clin Pract 2021; 24(4): 569–575. DOI: 10.4103/njcp.njcp_204_20
16. *Karasu A.U., Batur E.B., Karatas G.K.* Effectiveness of Wii-based rehabilitation in stroke: A randomized controlled study. J Rehabil Med 2018; 50(5): 406–412. DOI: 10.2340/16501977–2331
17. *Suk M.H., Park I.K., Yoo S., Kwon J.Y.* The association between motor capacity and motor performance in school-aged children with cerebral palsy: An observational study. Journal of exercise science and fitness 2021; 19(4): 223–228. DOI: 10.1016/j.jesf.2021.07.002
18. *Kim S.K., Park D., Yoo B., Shim D., Choi J.O., Choi T.Y. et al.* Overground robot-assisted gait training for pediatric cerebral palsy. Sensors (Basel) 2021; 21(6): 2087. DOI: 10.3390/s21062087
19. *Jung Y., Chun E.J., Chun H.L., Lee B.H.* Effects of whole-body vibration combined with action observation on gross motor function, balance, and gait in children with spastic cerebral palsy: a preliminary study. J Exerc Rehabil 2020; 16(3): 249–257. DOI: 10.12965/jer.2040136.068
20. *Panibatla S., Kumar V., Narayan A.* Relationship Between Trunk Control and Balance in Children with Spastic Cerebral Palsy: A Cross-Sectional Study. J Clin Diagn Res 2017; 11(9): YC05-YC08. DOI: 10.7860/JCDR/2017/28388.10649
21. *Marsico P., Mitteregger E., Balzer J., van Hedel H.J.* The Trunk Control Measurement Scale: reliability and discriminative validity in children and young people with neuromotor disorders. Developml Med Child Neurol 2017; 59(7): 706–712. DOI: 10.1111/dmcn.13425
22. *Sangkarit N., Keeratisiroj O., Yonglitthipagon P., Bennett S., Siritaratiwat W.* Segmental Assessment of Trunk Control in Moderate-to-Late Preterm Infants Related to Sitting Development. Children (Basel) 2021; 8(9): 722. DOI: 10.3390/children8090722
23. *Kepenek-Varol B., Hosbay Z., Varol S., Torun E.* Assessment of motor development using the Alberta Infant Motor Scale in full-term infants. Turkish J Pediatr 2020; 62(1): 94–102. DOI: 10.24953/turkjped.2020.01.013
24. *Shim D., Park D., Yoo B., Choi J.O., Hong J., Choi T.Y. et al.* Evaluation of sitting and standing postural balance in cerebral palsy by center-of-pressure measurement using force plates: comparison with clinical measurements. Gait Posture 2021; 92: 110–115. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2021.11.024
25. *Garcia-Lineira J., Leiros-Rodriguez R., Romo-Perez V., García-Soidán J.L.* Validity and Reliability of a Tool for Accelerometric Assessment of Balance in Scholar Children. J Clin Med 2021; 10(1): 137. DOI: 10.3390/jcm10010137
26. *Guo G., Guffey K., Chen W., Pergami P.* Classification of normal and pathological gait in young children based on foot pressure data. Neuroinformatics 2017; 15(1): 13–24. DOI: 10.1007/s12021–016–9313-x
27. *Wu W., Lee P.V.S, Ackland D.C.* The sensitivity of shoulder muscle and joint force predictions to changes in joint kinematics: A Monte-Carlo analysis. Gait Posture 2017; 54: 87–92. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2017.02.027
28. *Coratella G., Longo S., Rampichini S., Doria C., Borrelli M., Limonta E. et al.* Passive stretching decreases muscle efficiency in balance tasks. PLoS One 2021; 16(9): e0256656. DOI: 10.1371/journal.pone.0256656
29. *Ernandes R.C., Brech G.C., Luna N.M.C., Nunes M.F., Greve J.M., Leme L.E.G.* Relationship of force platform with the clinical balance evaluation systems test in older adults. Acta Ortopedica Brasileira 2020; 28(3): 111–113. DOI: 10.1590 /1413–785220202803228895
30. *Quijoux F., Nicolai A., Chairi I., Bargiotas I., Ricard D., Yelnik A. et al.* A review of center of pressure (COP) variables to quantify standing balance in elderly people: Algorithms and open-access code. Physiol Reports 2021; 9(22): e15067. DOI: 10.14814/phy2.15067
31. *Błaszczyk J.W., Cieslinska-Swider J., Orawiec R.* New methods of posturographic data analysis may improve the diagnostic value of static posturography in multiple sclerosis. Heliyon 2021; 7(2): e06190. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06190
32. *Kamieniarz A., Michalska J., Brachman A., Pawlowski M., Slomka K.J., Juras K.* A posturographic procedure assessing balance disorders in Parkinson's disease: a systematic review. Clin Interv Aging 2018; 13: 2301–2316. DOI: 10.2147/CIA.S180894
33. *Li Y., Liu. T., Venuti C.E.* Development of postural stability in children with autism spectrum disorder: a cross-sectional study. Int Biomechan 2021; 8(1): 54–62. DOI: 10.1080/23335432.2021.1968316
34. *Самсонова Т.В., Назаров С.Б.* Диагностическое значение компьютерной стабилометрии при двигательных нарушениях у детей первого года жизни. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64(5): 97–100. [*Samsonova T.V., Nazarov S.B.* Diagnostic value of computer stabilometry in children with movement disorders in their first twelve months of life. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2019; 64(5): 97–100. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–5–97–100
35. *Kimoto M., Okada K., Mitobe K., Saito M., Kawanobe U., Sakamoto H.* Analysis of center of mass and center of pressure displacement in the transverse plane during gait termination in children with cerebral palsy. Gait Posture 2021; 90: 106–111. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2021.07.015

36. *Pierret J., Caudron S., Paysant J., Beyaert C.* Impaired postural control of axial segments in children with cerebral palsy. Gait Posture 2021; 266–272. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2021.03.012
37. *Bickley C., Linton J., Sullivan E., Mitchell K., Slota G., Barnes D.* Comparison of simultaneous static standing balance data on a pressure mat and force plate in typical children and in children with cerebral palsy. Gait Posture 2019; 67: 91–98. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2018.08.012
38. *Никитюк И.Е., Икоева Г.А., Кивоенко О.И.* Система управления вертикальным балансом у детей с церебральным параличом более синхронизирована по сравнению со здоровыми детьми. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста 2017; 5(3): 49–57. [*Nikityuk I.E., Ikoeva G.A., Kivoenko O.I.* The vertical balance management system is more synchronized in children with cerebral paralysis than in healthy children. Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya hirurgiya detskogo vozrasta 2017; 5(3): 49–57. (in Russ.)] DOI: 10.17816/ptors5350–57
39. *Давыдов О.Д., Степаненко Д.Г.* Особенности постуральных нарушений у пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича по данным компьютерной стабилометрии. Детская и подростковая реабилитация 2018; 3(35): 39–46. [*Davydov O.D., Stepanenko D.G.* Features of postural disorders in patients with spastic forms of cerebral palsy according to computer stabilometry. Detskaya i podrostkovaya reabilitaciya 2018; 3(35): 39–46. (in Russ.)]
40. *Bojanek E.K., Wang Z., White S.P., Mosconi M.W.* Postural control processes during standing and step initiation in autism spectrum disorder. J Neurodevelopl Dis 2020; 12(1): 1. DOI: 10.1186/s11689–019–9305-x
41. *Самсонова Т.В., Земляникин К.О., Назаров С.Б.* Функциональная диагностика двигательной патологии в системе реабилитации детей с последствиями перинатального поражения нервной системы. Курортная медицина 2016; 2: 223–225. [*Samsonova T.V., Zemlyanikin K.O., Nazarov S.B.* Functional diagnostic of motor pathology in rehabilitation system of children with consequences of the nervous system perinatal injuries. Kurortnaya medicina 2016; 2: 223–225 (in Russ.)]
42. *Самсонова Т.В., Назаров С.Б., Магомедова Н.М., Чистякова А.А.* Применение компьютерной стабилометрии для оценки эффективности медицинской абилитации детей первого года жизни с двигательными нарушениями. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(4): 67–70. [*Samsonova T.V., Nazarov S.B., Magomedova N.M., Chistyakova A.A.* Computer stabilometry for evaluation of the habilitation effectiveness of children with movement disorders in their first twelve months of life. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2020; 65(4): 67–70. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–4–67–70
43. *Kyvelidou A., Koss K., Wickstrom J., Needelman H., Fisher W.W., Deveney S.* Postural control may drive the development of other domains in infancy. Clin Biomechan2021; 82: 105273. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2021.105273
44. *García-Liñeira J., García-Soidán J.L., Romo-Perez V., Leirós-Rodríguez R.* Reliability of accelerometric assessment of balance in children aged 6–12 years. BMC Pediatrics 2020; 20(1): 161. DOI: 10.1186/s12887–020–02073–1
45. *Leiros-Rodriguez R., Garcia-Soidan J.L., Romo-Perez V.* Analyzing the use of accelerometers as a method of early diagnosis of alterations in balance in elderly people: a systematic review. Sensors (Basel) 2019; 19(18): 3883. DOI: 10.3390/s19183883
46. *Chung J., Kim S., Yang Y.* Correlation between accelerometry and clinical balance testing in stroke. J Phys Ther Scie 2017; 28(8): 2260–2263. DOI: 10.1589/jpts.28.2260
47. *Garcia-Lineira J., Leiros-Rodriguez R., Chinchilla-Minguet J.L., Garcia-Soidan J.L.* Influence of visual information and sex on postural control in children aged 6–12 years assessed with accelerometric technology. Diagnostics (Basel) 2021; 11(4): 637. DOI: 10.3390/diagnostics11040637
48. *García-Soidán J.L., García-Liñeira J., Leirós-Rodríguez R., Soto-Rodríguez A.* Physical activity practice and optimal development of postural control in schoolchildren: are they related? J Clin Med 2020; 9(9): 2919. DOI: 10.3390/jcm9092919
49. *Самсонова Т.В., Назаров С.Б., Чистякова А.А., Рыльская Ю.А.* Постуральный тремор у детей первого года жизни с нарушением моторного развития. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 66(5): 56–59. [*Samsonova T.V., Nazarov S.B., Chistyakova A.A., Ryl'skaya Yu.A.* Postural tremor in children with motor development disorders in their first twelve months of life. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2021; 66 (5): 56–59. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–56–59
50. *Самсонова Т.В., Назаров С.Б., Рыльская Ю.А., Чистякова А.А.* Регистрация постурального тремора у детей первого года жизни. Children's medicine of the north-west 2021; 9(1): 311. [*Samsonova T.V., Nazarov S.B., Ryl'skaya YU.A., Chistyakova A.A.* Registration of postural tremor in children of the first year of life. Children's medicine of the north-west 2021; 9(1): 311. (in Russ.)]

Поступила: 15.03.22

Received on: 2022.03.15

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

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

Клинико-морфологические характеристики артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных

О.П. Сарыева, Н.В. Харламова, Л.В. Кулида, Ю.А. Фисюк, Е.В. Проценко

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

Clinical and morphological features of arterial duct in premature newborns

O.P. Saryyeva, N.V. Kharlamova, L.V. Kulida, Yu.A. Fisyuk, E.V. Protsenko

Gorodkov Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia

Функционирующий артериальный проток имеет патологическое значение у глубоконедоношенных детей. Закрытие артериального протока — сложный процесс, включающий функциональное и анатомическое закрытие.
Цель исследования. Выявление особенностей артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных
Материал и методы. Проведен ретроспективный клинико-морфологический анализ 35 умерших недоношенных новорожденных. При жизни все дети были обследованы с помощью клинических и лабораторно-инструментальных методов. Во всех случаях проводилось вскрытие умерших детей с комплексным морфологическим исследованием артериального протока.
Результаты. Установлено, что наличие открытого артериального протока у недоношенных детей играет значимую роль в нарастании дыхательной недостаточности и приводит к необходимости инвазивной респираторной терапии. Функционированию артериального протока способствуют низкое парциальное давление и уровень насыщения крови кислородом. Выявлены морфофункциональные особенности артериального протока и положительная корреляция между показателями газового состава крови ребенка и толщиной стенки протока.
Заключение. Факторами риска функционирования артериального протока у недоношенных новорожденных служат возраст матери старше 35 лет, угроза прерывания беременности, дородовое излитие околоплодных вод, гестационный сахарный диабет, фетоплацентарная недостаточность и тяжелая асфиксия при рождении. Морфологические изменения в виде утолщения эндотелиального слоя с образованием интимальных подушек, фрагментации и фокального некроза внутренней эластической мембраны с накоплением мукоидного вещества, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток в субэндотелиальное пространство отражают процессы ремоделирования артериального протока.

Ключевые слова: *недоношенные новорожденные, артериальный проток, ремоделирование.*

Для цитирования: *Сарыева О.П., Харламова Н.В., Кулида Л.В., Фисюк Ю.А., Проценко Е.В. Клинико-морфологические характеристики артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 34–40. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–34–40*

The open arterial duct has a pathological significance in premature newborns. Closure of the ductus arteriosus is a complex process that includes functional and anatomical closure.
Purpose. To identify the features of arterial duct remodeling in premature newborns.
Material and methods. We conducted a retrospective clinical and morphological analysis of 35 deceased premature newborns. During their lifetime, all children were examined using clinical and laboratory-instrumental methods. In all cases, autopsies of deceased children were performed with a complex of morphological studies of the arterial duct.
Results. It has been established that the open arterial duct in premature newborns plays an important role in increasing respiratory failure. It also necessitates the appointment and conduct of invasive respiratory therapy. The functioning of the arterial duct is facilitated by low partial pressure and blood oxygen saturation levels. Morphofunctional features of arterial duct remodeling were revealed. A positive correlation was established between the indicators of the gas composition of the child's blood and the thickness of the duct wall.
Conclusion. Risk factors for an open arterial duct in premature newborns are the age of the mother over 35 years, threatened miscarriage, prenatal discharge of amniotic fluid, gestational diabetes mellitus, fetoplacental insufficiency, and severe asphyxia at birth. Morphological changes in the form of thickening of the endothelial layer and the formation of intimal pillows, fragmentation and focal necrosis of the internal elastic membrane with the accumulation of mucoid matter, proliferation and migration of smooth muscle cells into the subendothelial space reflect the processes of remodeling of the arterial duct.

Key words: *premature newborns, ductus arteriosus, remodeling.*

For citation: *Saryyeva O.P., Kharlamova N.V., Kulida L.V., Fisyuk Yu.A., Protsenko E.V. Clinical and morphological features of arterial duct in premature newborns. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 34–40 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–34–40*

© 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, ORCID: 0000–0001–8255–2877
e-mail: saryevaolga@mail.ru
Харламова Наталья Валерьевна — д.м.н., зав. отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0003–2867–1693
Кулида Людмила Викторовна — д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0001–8962–9048
Фисюк Юлия Андреевна — мл. науч. сотр. отдела неонатологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0002–3720–4790
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
153045 Иваново, ул. Победы, д. 20

Ежегодно в мире около 15 млн детей рождаются раньше срока. Частота рождения глубоконедоношенных новорожденных в разных странах колеблется от 0,7 до 5%, а в России достигает 7–10% от общего числа родов. Выживаемость глубоконедоношенных новорожденных за последние годы увеличилась и составляет по данным разных авторов от 40 до 90% [1, 2]. Важная особенность недоношенных новорожденных состоит в морфофункциональной незрелости регуляторных систем, наиболее уязвимые среди которых — сердечно-сосудистая и дыхательная. Ведущее место в структуре критических состояний у глубоконедоношенных новорожденных занимают респираторный дистресс-синдром, врожденная пневмония и наличие функционирующего артериального протока, которые приводят к гемодинамическим нарушениям и усугубляют течение неонатального периода [3, 4]. У детей с открытым артериальным протоком имеется высокий риск развития ранних внутрижелудочковых кровоизлияний, приводящих к инвалидизации и летальному исходу [5, 6]. Функционирующий артериальный проток чаще всего приобретает патологическое значение у недоношенных детей первых недель жизни. Вероятность его продолжительного функционирования тем больше, чем меньше гестационный возраст ребенка, масса тела и тяжелее состояние новорожденного [7, 8].

Основными факторами, поддерживающими артериальный проток открытым на антенатальном этапе развития, служат высокое давление в легочной артерии, низкое содержание кислорода и высокий уровень простагландинов PGE_2 и PGI_2 в крови [5, 9]. При низкой концентрации кислорода мембранный потенциал гладкой мускулатуры протока находится в гиперполяризованном состоянии, что препятствует поступлению кальция в клетки. Высокие уровни простагландинов PGE_2 и PGI_2 способствуют повышению внутриклеточного уровня цАМФ, что снижает чувствительность миоцитов стенки сосуда к воздействию ионов кальция [9, 10].

Закрытие артериального протока — сложный процесс, включающий функциональное и анатомическое закрытия, что приводит к образованию артериальной связки. Функциональное закрытие достигается путем сокращения гладкой мускулатуры за счет регуляторных факторов вазореактивности, к которым относятся глутамат, гипоосмолярность, простагландин E_2, оксид азота и окись углерода [9]. Важная роль в закрытии артериального протока принадлежит взаимодействию гладкомышечных и эндотелиальных клеток со структурами внеклеточного матрикса, состоящего из таких макромолекул, как эластин, коллагены, протеогликаны, гиалуроновая кислота [11]. Анатомическое закрытие артериального протока происходит путем ремоделирования, которое включает структурную перестройку эндотелия, внеклеточного матрикса, гладкомышечных клеток и клеток крови [10, 11].

Несмотря на успехи в изучении процессов закрытия артериального протока, молекулярные механизмы регуляции этого процесса до конца не изучены ввиду их сложности. Настоящее исследование проведено с целью сопоставления клинических и морфофункциональных особенностей функционирующего артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных.

Характеристика детей и методы исследования

Работа выполнена на базе Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Проведен ретроспективный клинико-морфологический анализ 35 умерших глубоконедоношенных новорожденных за период 2013–2018 гг. Масса тела у всех детей при рождении составила менее 1500 г, в том числе с массой тела менее 1000 г — 26 (74,3%) детей и от 1000 до 1500 г — 9 (25,7%). В зависимости от состояния артериального протока, выявленного при эхокардиографическом исследовании на 2–3-и сутки жизни, дети были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 14 недоношенных новорожденных, имевших открытый артериальный проток, 2-ю группу — 21 ребенок с нефункционирующим артериальным протоком. Во всех случаях функционирующий артериальный проток не имел гемодинамической значимости и не требовал назначения препаратов для его медикаментозного закрытия. Смерть всех новорожденных исследуемых групп наступила в неонатальном периоде: 21 (60%) ребенок умер в раннем неонатальном периоде, 14 (40%) — в позднем. Причинами летального исхода детей в группе с функционирующим артериальным протоком служили в 11 (78,6%) случаях — сочетание нетравматического внутрижелудочкового кровоизлияния III степени с тяжелой врожденной пневмонией, в остальных случаях — либо нетравматическое внутрижелудочковое кровоизлияние III степени с прорывом крови в заднюю черепную ямку (у 2 детей), либо двусторонняя врожденная пневмония (у 1 ребенка). Во 2-й группе причиной смерти новорожденных в 14 (66,7%) случаях была сочетанная патология (нетравматическое внутрижелудочковое кровоизлияние и врожденная пневмония). У 4 (19%) детей причиной смерти были двусторонние внутрижелудочковые кровоизлияния III степени, у 3 (14,3%) — тяжелая врожденная пневмония.

Во всех случаях проводилось вскрытие умерших детей с комплексным морфологическим исследованием артериального протока, включающим макроскопию, обзорную гистологию, морфометрию и иммуногистохимическое исследование с антителами к рецепторам простагландина E_2 (PTGER-2).

Гистостереометрический анализ структур артериального протока с измерением толщины стенки сосуда, периметра, площади просвета и среднего диаметра выполнялись с использованием компьютерной программы «ВидеоТест-Морфология-4.0». Иммуногистохимическое исследование осуществляли на парафиновых срезах по стандартному протоколу. В качестве первичных антител использовались кроличьи поликлональные антитела к рецепторам простагландина E_2 класса IgG (ThermoFisher Scientific, США, рабочее разведение 1:200). Визуализацию комплексов антиген–антитело осуществляли с помощью системы детекции UltraVision Quanto Detection System HRP (ThermoFisher Scientific, США). Результаты иммуногистохимической реакции оценивали по методике HistoScore.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», США). Проверку рядов данных на нормальность распределения осуществляли с помощью критериев Колмогорова и Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественное описание величин проводили с помощью среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M\pm m$), достоверность различий между показателями оценивали с помощью критерия Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального, значения величин представляли в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей (*Me* [C25; C75]), достоверность оценивали с использованием критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Ранее проведенное исследование, заключающееся в изучении клинических показателей глубоконедоношенных новорожденных в зависимости от наличия открытого артериального протока, показало, что факторами риска функционирования артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных служат возраст матери старше 35 лет (отношение шансов — ОШ 2,95), угроза прерывания беременности (ОШ 2,67), дородовое излитие околоплодных вод (ОШ 2,65) и тяжелая асфиксия при рождении (оценка по шкале Апгар 3 балла и менее на 1-й минуте жизни, ОШ 4,63) [12]. Кроме перечисленных факторов функционированию артериального протока способствовало применение искусственной вентиляции легких через интубационную трубку (ОШ 7,64), использование дополнительного кислорода при проведении реанимационной помощи в родильном зале (ОШ 7,02) и потребность в сурфактантной терапии (ОШ 3,98).

В ходе нашего исследования проанализированы данные материнского анамнеза (социально-биологического, соматического и акушерско-гинекологического), особенности течения беременности и родов, а также клиническая характеристика новорожденных в неонатальном периоде. Матери детей обеих групп имели отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез, при этом статистически значимо чаще у матерей детей 1-й группы регистрировались гестационный сахарный диабет (14,3% и 0; $p=0,01$), фетоплацентарная недостаточность (42,8 и 23,8% соответственно; $p=0,04$) и длительный безводный промежуток (14,3% и 0 соответственно; $p=0,01$). У 1 (7,1%) женщины 1-й группы и 3 (14,3%) женщин 2-й группы настоящая беременность наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий ($p>0,05$). В родах у каждой четвертой женщины 1-й группы и у каждой пятой 2-й группы диагностирована преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Антенатальная стероидная профилактика респираторного дистресс-синдрома проводилась в половине случаев в обеих группах (57,1 и 52,4% соответственно; $p>0,05$).

Дети в сравниваемых группах были сопоставимы по гестационному возрасту, полу и антропометрическим параметрам (табл. 1). Дети обеих групп чаще рождались путем операции кесарева сечения (85,7 и 80,9% соответственно; $p>0,05$).

Все обследованные новорожденные родились в тяжелом состоянии, которое было обусловлено дыхательной недостаточностью, неврологической симптоматикой, степенью тяжести перенесенной гипоксии и выраженной гестационной незрелостью. В состоянии тяжелой асфиксии родилось 83,3% новорожденных 1-й и 47,6% 3-й группы ($p=0,04$). При оказании первичной реанимационной помощи в родовом зале у 50% ново-

Таблица 1. **Клиническая характеристика недоношенных новорожденных**
Table 1. **Clinical characteristics of premature newborns**

Показатель	Дети с ФАП 1-я группа ($n=14$)	Дети без ФАП 2-я группа ($n=21$)	p
Пол (девочки/мальчики), %	50/50	47,6/52,4	>0,05
Масса тела при рождении, г	764,3 [450; 1200]	808,1 [468,0; 1320]	>0,05
Рост при рождении, см	32 [28; 34]	34 [29; 39]	>0,05
Срок гестации, нед	27 [25; 29]	28 [26; 30]	>0,05

Примечание. ФАП — функционирующий артериальный проток.

рожденных 1-й группы и у 25% детей 2-й группы отмечена низкая оценка по шкале Апгар (3 балла и менее) на 5-й минуте жизни. На основании полученных данных можно сделать вывод, что тяжелая асфиксия при рождении, а также оценка по шкале Апгар 3 балла и менее на 5-й минуте жизни увеличивают риск функционирования артериального протока у новорожденных. Это можно объяснить тем, что у недоношенных новорожденных при гипоксии в крови увеличивается количество активных свободных радикалов, стимулирующих выработку простагландина Е, оказывающего вазодилатирующий эффект [12, 13].

Респираторная поддержка требовалась всем детям, при этом искусственная вентиляция легких через интубационную трубку назначена в 83,3% случаев в 1-й группе и 47,6% — во 2-й группе (p=0,04). Дополнительное назначение кислорода в дыхательной смеси было необходимо в 85,7% случаев в 1-й группе и 52,4% — во 2-й группе. Кроме того, всем детям обеих групп эндотрахеально вводился препарат сурфактанта. Вероятно, наличие функционирующего артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных играет существенную роль в нарастании дыхательной недостаточности и приводит к необходимости назначения и проведения инвазивной респираторной терапии. В исследовании В.С. Брыксина (2016) [14] доказана взаимосвязь наличия функционирующего артериального протока с «жесткими» параметрами искусственной вентиляции легких, а также сильная корреляция между этими параметрами и сочетанием открытого артериального протока с пневмонией.

Все обследованные новорожденные находились после рождения в отделении реанимации и интенсивной терапии. У большинства детей была диагностирована сочетанная перинатальная патология — врожденная пневмония (92,8 и 57,1% соответственно; p=0,04) и нетравматические внутрижелудочковые кровоизлияния (71,4 и 61,9%; p>0,05). У небольшого числа детей обеих групп выявлены осложнения в виде легочного кровотечения (28,6 и 19% соответственно; p>0,05) и в единичных случаях — пневмоторакса (13,3 и 10%; p>0,05). Вероятней всего, дыхательные нарушения, связанные с врожденной пневмонией, повышали риск функционирования артериального протока.

При анализе показателей газового состава крови установлено, что в группе детей с функционирующим артериальным протоком статистически значимо чаще выявлялись повышенные параметры pCO_2 и сниженные показатели парциального давления и насыщения (сатурации) крови кислородом (pO_2 и SaO_2), даже на фоне применения дополнительного кислорода (табл. 2). Важными факторами закрытия артериального протока служат парциальное напряжение кислорода в артериальной крови и уровень ее насыщения кислородом, поэтому снижение этих параметров играет большую роль в поддержании протока открытым [9, 15, 16].

У детей 1-й группы внутренний диаметр протока был равен 1,5 [1,5; 2,0] мм и имелось лево-правое шунтирование крови. Давление в легочной артерии и в аорте у детей с открытым артериальным протоком было выше, чем у детей 2-й группы (табл. 3). Такие гемодинамические показатели характерны для новорожденных с функционирующим артериальным протоком. Они согласуются с результатами ранее проведенных исследований и, вероятно, отражают нарушения центральной гемодинамики, обусловленные наличием лево-правого сброса крови [8, 17]. По остальным параметрам эхокардиографическая картина у обследованных новорожденных соответствовала референтным, характерным для значений у глубоконедоношенных новорожденных.

Патоморфологическое исследование показало, что макроскопически артериальный проток в обеих группах был представлен тонкостенным сосудом белесовато-серого цвета преимущественно цилиндрической, редко — конусовидной формы. Длина артериального протока в группе детей с функционирующим артериальным протоком составила 4,03 [3,8; 4,3] мм, что достоверно больше аналогичного параметра детей группы с нефункционирующим протоком — 2,45 [2,2; 2,9] мм (p=0,01). По данным T.B. Polat и соавт. (2016) [18], для функционирующего артериального протока характерны меньшая длина и короткая область зоны сужения. Эти параметры авторы предла-

Таблица 2. **Показатели кислотно-основного состояния и газового состава крови при рождении у недоношенных новорожденных**

Table 2. **Indicators of the acid-base state and gas composition of blood at birth in premature newborns**

Показатель	Дети с ФАП (n=14)	Дети без ФАП (n=21)	p
pH	7,020 [6,82; 7,19]	7,08 [6,99; 7,29]	0,04
pO_2, мм рт.ст.	37,3 [23,8; 60,0]	47,4 [29,2; 56,5]	0,01
pCO_2, мм рт.ст.	47,1 [34,7; 65,8]	43,2 [34,9; 59,8]	0,03
BE, ммоль/л	–17,4 [–24,5; –12,7]	–13,85 [–18,5; –8,5]	0,002
SaO_2	52,0 [34,7; 73,0]	66,5 [37,9; 80,85]	0,03

Примечание. ФАП — функционирующий артериальный проток.

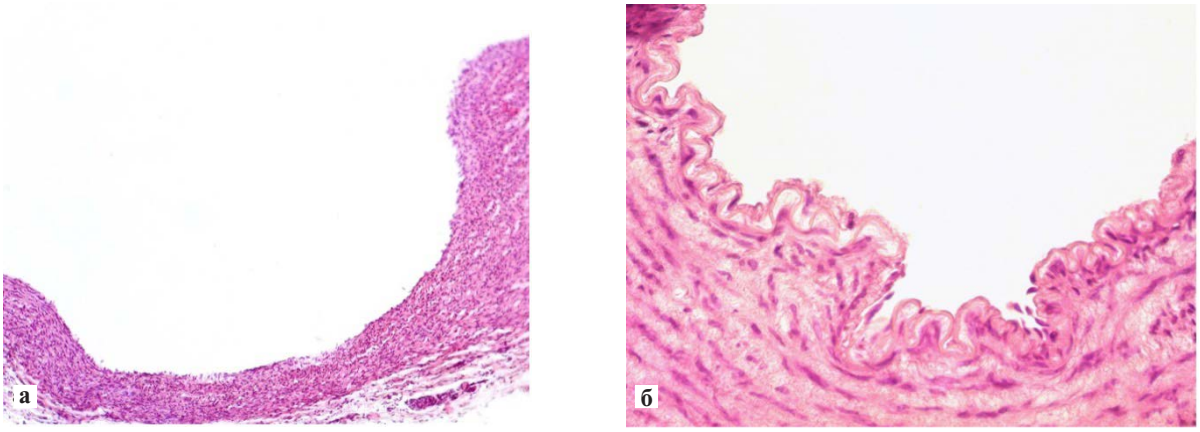

Рис. 1. **Гистологические препараты артериального протока недоношенных детей 1-й группы, окраска гематоксилином и эозином. а — широкий просвет и тонкая стенка с одинарной эластической мембраной, ×100; б — субэндотелиальный отек и волнистая нефрагментированная эластическая мембрана, ×400. Составлено авторами.**
Fig. 1. **Histological preparations of the arterial duct of newborns of the first group, staining with hematoxylin and eosin. a — wide duct and thin wall with single elastic membrane, ×100; б — subendothelial edema and wavy unfragmented elastic membrane, ×400.**

гают использовать для прогнозирования гемодинамически значимого артериального протока.

Результаты проведенного нами морфометрического исследования показали, что в группе детей с функционирующим артериальным протоком площадь просвета артериального протока более чем в 2 раза превышала таковую в группе детей с нефункционирующим протоком (табл. 4). Кроме того, в 1-й группе были статистически значимо больше внутренний периметр и средний диаметр протока, при этом толщина стенки сосуда в 2 раза превышала таковую во 2-й группе (см. табл. 4). Морфометрические параметры протока у детей 2-й группы служат отражением процесса ремоделирования сосудистой стенки.

Микроскопически артериальный проток у детей 1-й группы был представлен сосудом мышечного типа неправильно овальной или вытянутой формы с тонкими стенками, преимущественно одинарной эластической мембраной и очень тонкой интимой (рис. 1, а). Последняя включала эндотелий с базальной мембраной и тонким подэндотелиальным слоем из эластических и коллагеновых волокон. Эндотелий был представлен одноядерными клетками различной формы и размеров. Субэндотелиально определялась волнистая нефрагментированная эластическая мембрана, связанная с эндотелиоцитами (рис. 1, б). Медиа состояла преимущественно из гладкомышечных клеток, расположенных по спирали, и единичных эластических и коллагеновых волокон. Наружная оболочка протока была представлена рыхлой соединительной тканью с мелкими кровеносными сосудами.

Артериальный проток у новорожденных 2-й группы был резко сужен вплоть до полной облите-

Таблица 3. **Эхокардиографические показатели у обследованных новорожденных на 2–3-и сутки жизни**
Table 3. **Echocardiographic parameters in the examined newborns on the second–third day of life**

Показатель	Дети с ФАП (*n*=14)	Дети без ФАП (*n*=21)	*p*
Давление в легочной артерии, мм рт.ст.	5,7 [4,2; 6,0]*	4,4 [4,0; 6,0]*	0,03
Давление в аорте, мм рт.ст.	6,2 [4,6; 8,0]*	4,7 [4,3; 6,0]*	0,01
Диаметр легочной артерии, мм	7,0 [5,5; 7,4]	6,6 [6,2; 6,85]	0,22
Диаметр аорты, мм	7,1 [7,0;8,2]	7,0 [6,4; 7,5]	0,54

Примечание. ФАП — функционирующий артериальный проток; * — различия статистически значимы.

Таблица 4. **Морфометрические параметры артериального протока**
Table4. **Morphometric parameters of the arterial duct**

Показатель	1-я группа (*n*=32)	2-я группа (*n*=73)	*p*
Площадь просвета, мкм^2	615957 [196688; 318748]	292517 [168184; 381574]	0,002
Внутренний периметр, мкм	3568 [1788; 6030]	1920 [1428; 2309]	0,002
Средний диаметр, мкм	311 [269; 387]	94 [83,1; 109,4]	0,002
Толщина стенки, мкм	167,8 [106,35; 199,89]	337,62 [302,1; 412,96]	0,000

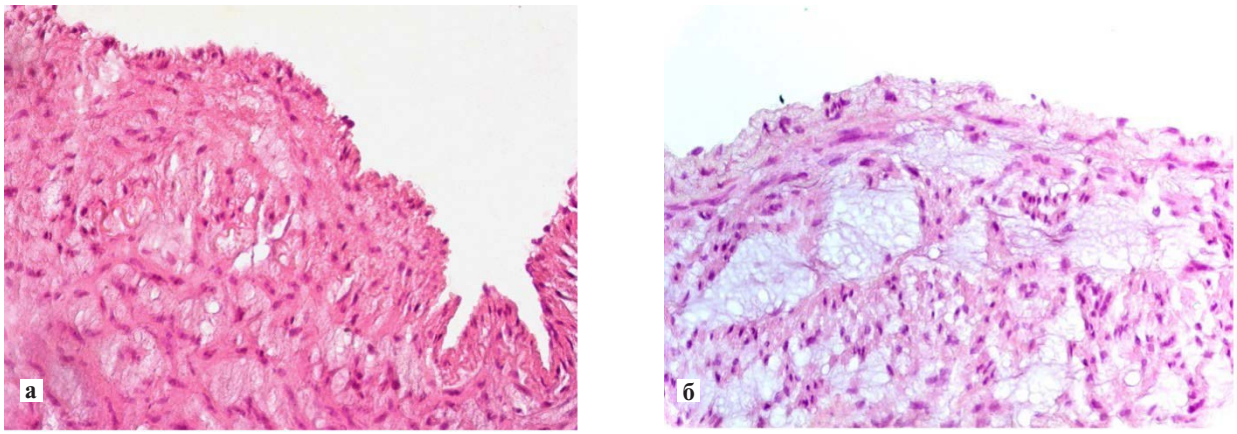

Рис. 2. **Гистологические препараты артериального протока новорожденных 2-й группы, окраска гематоксилином и эозином. а — формирующаяся интимальная подушка, ×400; б — скопление мукоидного вещества в виде небольших озер, ×400. Составлено авторами.**
Fig. 2. **Histological preparations of the arterial duct of newborns of the second group, staining with hematoxylin and eosin. a — formation of an intimale cushion, ×400; б — accumulation of mucoid substance in the form of small lakes, ×400.**

рации в ряде случаев. Стенка протока представлялась неравномерно утолщенной за счет многорядного расположения эндотелиоцитов и формирования интимальных подушек, выступающих в просвет сосуда (рис. 2, а). Отмечено очаговое отслоение эндотелиоцитов от внутренней эластической мембраны и ее частичное расщепление и фрагментация. Медиа была представлена малым количеством эластических волокон, в ней отмечалось скопление мукоидного вещества в виде небольших озер (рис. 2, б). Субэндотелиальный слой был утолщен за счет миграции гладкомышечных клеток. В единичных случаях отмечен фокальный некроз гладкомышечных волокон, очаговая пролиферация интимы и спазм гладкомышечных волокон с утолщением мышечного слоя.

При иммуногистохимическом исследовании у новорожденных с функционирующим артериальным протоком выявлена умеренная экспрессия PTGER2. DAB-позитивные включения определялись преимущественно в интиме и медии протока. Индекс экспрессии составил 1,95 [1,8; 2,2] усл. ед. В группе детей без функционирующего артериального протока отмечено значительное снижение экспрессии PTGER2 до 1,08 [0,8; 1,2] усл. ед. вплоть до ее полного отсутствия в участках некроза гладкомышечных клеток. Согласно данным литературы простагландин E_2 через повышение секреции гиалуроновой кислоты и белка CCN3 ингибирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, тем самым способствуя поддержанию артериального протока открытым [19].

При проведении корреляционного анализа в группе детей с функционирующим артериальным протоком выявлена положительная связь между показателями газового состава крови ребенка и толщиной стенки артериального протока: pO_2/толщина стенки: r=0,46 (p=0,011) и сатурация кислорода/толщина стенки: r=0,48 (p=0,015), что подтверждает значение кислорода в функционировании артериального протока. Таким образом, имеется связь между клиническими параметрами состояния недоношенного новорожденного ребенка и морфологическими особенностями функционирующего артериального протока, что целесообразно учитывать при оценке параметров кислотно-основного состояния и газового состава крови при назначении и проведении респираторной терапии.

Заключение

Прогноз для жизни и здоровья глубоконедоношенных детей во многом зависит от гемодинамических нарушений, обусловленных функционирующим артериальным протоком. Факторами риска функционирования артериального протока у недоношенных новорожденных служат возраст матери старше 35 лет, угроза прерывания беременности, дородовое излитие околоплодных вод, гестационный сахарный диабет, фетоплацентарная недостаточность и тяжелая асфиксия при рождении. Функционированию артериального протока способствуют низкие показатели парциального давления и уровня насыщения крови кислородом, что подтверждается положительной корреляцией между показателями газового состава крови ребенка и толщиной стенки артериального протока. Определены морфологические характеристики ремоделирования артериального протока в виде утолщения эндотелиального слоя с образованием интимальных подушек, фрагментации и фокального некроза внутренней эластической мембраны с накоплением мукоидного вещества, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток в субэндотелиальное пространство, а также достоверного снижения экспрессии гена *PTGER2*.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Виноградова И.В., Краснов М.В., Иванова Н.Н.* Опыт ведения глубоконедоношенных детей с персистирующим фетальным кровообращением. Практическая медицина 2011; 54(6): 69–71. [*Vinogradova I.V., Krasnov M.V., Ivanova N.N.* Experience in the management of deeply premature infants with persistent fetal the circulation. Prakticheskaja medicina 2011; 54(6): 69–71. (in Russ.)]
2. *Буров А.А., Дегтярев Д.Н., Ионов О.В., Крючко Д.С., Митупов Д.С., Мовсесян Р.Р. и др.* Открытый артериальный проток у недоношенных детей. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2016; 14(4): 120–128. [*Burov A.A., Degtjarev D.N., Ionov O.V., Krjuchko D.S., Mitupov D.S., Movsesjan R.R. et al.* Patent ductus arteriosus in preterm infants. Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie 2016; 14(4): 120–128. (in Russ.)]
3. *Крючко Д.С., Антонов А.Г., Ленюшкина А.А., Ионов О.В., Балашова Е.Н.* Современные представления об открытом артериальном протоке у новорожденных. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2011; 90(1): 130–136 [*Krjuchko D.S., Antonov A.G., Lenjushkina A.A., Ionov O.V., Balashova E.N.* Modern ideas about the open arterial duct in newborns. Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2011; (90)1: 130–136. (in Russ.)]
4. *Hamrick S.E.G., Sallmon H., Rose A.T., Porras D., Shelton E.L., Reese J. et al.* Patent ductus arteriosus of the preterm infant. Pediatrics 2020; 146(5): e20201209. DOI: 10.1542/peds.2020–1209
5. *Бокерия Е.Л., Дегтярева Е.А.* Открытый артериальный проток — «добро и зло в одном сосуде». Вестник РУДН. серия: медицина. 2017; 21(2): 163–170. [*Bokerija E.L., Degtjareva E.A.* Patent ductus arteriosus — «good and evil in one vessel». Vestnik RUDN. serija: medicina 2017; 21(2): 163–170. (in Russ.)] DOI: 10.22363/2313–0245–2017–21–2–163–170
6. *Звягина Ж.А., Цой Е.Г., Игишева Л.Н., Тронина Д.А.* Современный взгляд на функционирующий артериальный проток у недоношенных детей. Мать и Дитя в Кузбассе 2018; 4(75): 4–12. [*Zvjagina Zh.A., Coj E.G., Igisheva L.N., Tronina D.A.* The modern view on patent ductus arteriosus in preterm infants. Mat' i Ditja v Kuzbasse 2018; 4(75): 4–12. (in Russ.)]
7. *Lee J.A., Sohn J.A., Oh S., Choi B.M.* Perinatal risk factors of symptomatic preterm patent ductus arteriosus and secondary ligation. Pediatr Neonatol 2020; 61(4): 439–446. DOI: 10.1016/j.pedneo.2020.03.016
8. *Спивак Е.М., Николаева Т.Н., Климачев А.М.* Особенности клинических проявлений открытого артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(1): 51–55. [*Spivak E.M., Nikolaeva T.N., Klimachev A.M.* Specific features of the clinical manifestations of patent ductus arteriosus in extremely premature newborns. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2016; 61(1): 51–55. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–1–51–55
9. *Hung Y.C., Yeh J.L., Hsu J.H.* Molecular Mechanisms for Regulating Postnatal Ductus Arteriosus Closure. Int J Mol Sci 2018; 19(7): 1861. DOI: 10.3390/ijms19071861
10. *Yokoyama U.* Prostaglandin E-mediated molecular mechanisms driving remodeling of the ductus arteriosus. Pediatr Int 2015; 57(5): 820–827. DOI: 10.1111/ped.12769
11. *Lin T.Y., Yeh J.L., Hsu J.H.* Role of extracellular matrix in pathophysiology of patent ductus arteriosus: emphasis on vascular remodeling. Int J Mol Sci 2020; 21(13): 4761. DOI: 10.3390/ijms21134761
12. *Фисюк Ю.А., Харламова Н.В., Чаша Т.В., Горожанина Т.З., Будалова А.В.* Клинические факторы риска развития функционирующего гемодинамически значимого артериального протока у недоношенных новорожденных. Вестник Ивановской медицинской академии 2020; 25(1): 20–25. [*Fisyuk Yu.A., Kharlamova N.V., Chasha T.V., Gorozhanina T.Z., Budalova A.V.* Clinical risk factors for the development of functioning hemodynamically significant arterial duct in prematured newborns. Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii 2020; 25(1): 20–25. (in Russ.)]
13. *Yokoyama U., Minamisawa S., Ishikawa Y.* The multiple roles of prostaglandin E_2 in the regulation of the ductus arteriosus. In: etiology and morphogenesis of congenital heart disease: from gene function and cellular interaction to morphology. Editors: T. Nakanishi, R.R. Markwald, H.S. Baldwin, B.B. Keller, D. Srivastava, H. Yamagishi Springer: Tokyo, 2016; 253–258
14. *Брыксин В.С.* Особенности сочетанного влияния пневмонии и открытого артериального протока на параметры респираторной терапии. Символ науки 2016; 12(3): 144–147. [*Bryksin V.S.* Features of the combined influence of pneumonia and patent ductus arteriosus on parameters of respiratory therapy. Simvol nauki 2016; 12(3): 144–147. (in Russ.)]
15. *Егорская Л.Е., Прахов А.В.* Становление кровообращения у новорожденных детей различного гестационного возраста с перинатальной гипоксией и респираторным дистресс-синдромом. Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского 2013; 92(2): 150–155. [*Egorskaja L.E., Prahov A.V.* Circulation formation in neonates with different gestational age, perinatal hypoxia and respiratory distress-syndrome. Pediatrija. Zhurnal im. G.N.Speranskogo 2013; 92(2): 150–155. (in Russ.)]
16. *Алекси-Месхишвили В.В., Козлов Ю.А.* Открытый артериальный проток у недоношенных детей. Педиатрия 2019; 98(2): 147–157. [*Aleksi-Meshishvili V.V., Kozlov Yu.A.* An open arterial duct in premature infants. Pediatriya 2019; 98(2): 147–157. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X-2019–98–2–147–157
17. *Биянов А.Н., Породиков А.А.* Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток у новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела: современный взгляд на хирургическое лечение. Педиатрия 2018; 97(5): 141–145. [*Biyanov A.N., Porodikov A.A.* Hemodynamically significant functioning arterial duct in newborns with extremely low and very low body weight: a modern view on the surgical treatment. Pediatriya 2018; 97(5): 141–145. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X-2018–97–5–141–145
18. *Polat T.B., Celik I.H., Erdeve O.* Early predictive echocardiographic features of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm VLBW infants. Pediatr Int 2016; 58(7): 589–594. DOI: 10.1111/ped.12915
19. *Iwai K., Nagasawa K., Akaike T., Oshima T., Kato T., Minamisawa S.* CCN3 secreted by prostaglandin E_2 inhibits intimal cushion formation in the rat ductus arteriosus. Biochem Biophys Res Commun 2018; 503(4): 3242–3247. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.138

Поступила: 09.11.2021

Received on: 2021.11.09

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.

Особенности тромбоцитарного и плазменного гемостаза у глубоконедоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями

А.В. Будалова, Н.В. Харламова, Г.Н. Кузьменко, И.Г. Попова, С.Б. Назаров

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

Features of platelet and plasma hemostasis in premature infants with hemorrhagic disorders

A.V. Budalova, N.V. Kharlamova, G.N. Kuzmenko, I.G. Popova, S.B. Nazarov

Gorodkov Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia

В ходе работы выявлены особенности тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза у детей, рожденных до 32 нед гестации с геморрагическими нарушениями в раннем неонатальном периоде, разработан способ прогнозирования развития внутрижелудочковых кровоизлияний.

Материал и методы. Обследованы 132 недоношенных новорожденных, на 1–3-и сутки жизни выполнены развернутый клинический анализ крови, коагулограмма с определением активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, тромбинового времени, протромбинового индекса, содержания фибриногена, D-димера. Основную группу составили 58 детей с геморрагическими нарушениями, в группу сравнения вошли 74 ребенка без геморрагических нарушений.

Результаты. Установлены факторы риска формирования геморрагических нарушений в раннем неонатальном периоде: более ранний гестационный возраст ребенка, более низкие оценки по шкале Апгар в конце 1-й и 5-й минут жизни, потребность в введении экзогенного сурфактанта, использование более высоких концентраций кислородно-воздушной смеси при проведении респираторной терапии. Выявлены особенности показателей гемостаза у глубоконедоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями в раннем неонатальном периоде: более низкое количество тромбоцитов в крови и более высокие показатели гранулярности тромбоцитов, в большей степени увеличенное активированное частичное тромбопластиновое время и сниженный протромбиновый индекс. На основании полученных данных предложен новый способ прогнозирования внутрижелудочкового кровоизлияния у глубоконедоношенных новорожденных, основанный на определении в крови концентрации общего Ca^{2+} и средней концентрации компонентов тромбоцитов. Результаты данного исследования могут быть использованы в отделениях реанимации и интенсивной терапии для новорожденных.

Заключение. Внедрение полученных результатов в практику поможет своевременно оценить состояние гемостаза у глубоконедоношенных новорожденных для прогнозирования развития внутрижелудочковых кровоизлияний в раннем неонатальном периоде.

Ключевые слова: *глубоконедоношенные новорожденные, гемостаз, тромбоциты, факторы свертывания крови.*

***Для цитирования*:** *Будалова А.В., Харламова Н.В., Кузьменко Г.Н., Попова И.Г., Назаров С.Б. Особенности тромбоцитарного и плазменного гемостаза у глубоконедоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 41–47. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–41–47*

The research revealed features of platelet and plasma hemostasis indicators in children born before 32 weeks with hemorrhagic disorders in the early neonatal period, a method for predicting the development of intraventricular hemorrhage was developed.

Material and methods. 132 premature newborns were examined, a detailed clinical blood test, a coagulogram with the determination of: activated partial thromboplastin time, prothrombin time, thrombin time, prothrombin index, fibrinogen content, D-dimer were performed on 1–3 days of life. The main group consisted of 58 children with hemorrhagic disorders, the comparison group included 74 children without hemorrhagic disorders.

Results. Risk factors for the formation of hemorrhagic disorders in the early neonatal period were established: a lower gestational age of the child, lower Apgar scores at the end of the first and fifth minutes of life, the need for the introduction of an exogenous surfactant, and the use of higher concentrations of oxygen-air mixture during respiratory therapy. The features of hemostasis indicators in deep-premature newborns with hemorrhagic disorders in the early neonatal period were revealed: a lower number of platelets in the blood and higher platelet granularity, higher activated partial thromboplastin time, and a decrease in the prothrombin index. Based on the data obtained, a new method for predicting the formation of intraventricular hemorrhage in deeply premature newborns is proposed based on determining the concentration of total Ca2+ in the blood and the average concentration of platelet components. The results of this study can be used in intensive care units for newborns.

Conclusion. The implementation of the obtained results in practice will help timely assess the state of hemostasis in deeply premature newborns to predict the development of intraventricular hemorrhages in the early neonatal period.

Key words: *premature infants, hemostasis, platelets, blood clotting factors.*

***For citation*:** *Budalova A.V., Kharlamova N.V., Kuzmenko G.N., Popova I.G., Nazarov S.B. Features of platelet and plasma hemostasis in premature infants with hemorrhagic disorders. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 41–47 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–41–47*

Тромбоциты — небольшие дисковидные безъядерные клетки крови, образующиеся в красном костном мозге из мегакариоцитов. Продолжительность жизни тромбоцита в среднем составляет от 5 до 11 дней. Они разрушаются в клетках системы макрофагов. В структуре тромбоцита имеются четыре зоны: гликокаликс, мембрана, гранула — центр, в котором находятся гликоген и факторы свертывания крови, и гиаломер — периферическая часть, состоящая из эндоплазматического ретикулума, в котором депонируются ионы Ca^{2+}. При активации тромбоцитов происходит высвобождение содержимого гранул, таким образом, гранулярность тромбоцитов косвенно отражает их функциональную

активность [1–3]. Тромбоциты участвуют во многих физиологических и патологических процессах, происходящих в организме человека, в том числе в поддержании тонуса сосудов и процессах свертывания крови [4]. Использование в современных условиях в лабораторной диагностике автоматических гематологических анализаторов позволяет дополнительно к концентрации тромбоцитов определять такие показатели, как тромбокрит, средний объем тромбоцита, ширина распределения тромбоцитов по объему, количество больших форм тромбоцитов, средняя концентрация компонентов тромбоцитов, средняя сухая масса тромбоцитов. Изучение этих показателей позволяет детализировать состояние тромбоцитарного звена гемостаза, что особенно необходимо для диагностики и прогнозирования нарушений у новорожденных детей, находящихся в критическом состоянии [5].

В настоящее время актуальной остается проблема повышения качества жизни глубоконедоношенных новорожденных, снижения инвалидности и смертности среди данной категории пациентов [6, 7]. В связи с этим проводится поиск новых способов прогнозирования состояний, определяющих тяжесть течения неонатального периода у недоношенных новорожденных. Среди этих состояний на одном из первых мест остаются перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС), немаловажный вклад в развитие которых вносят внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени тяжести [8].

Параметры тромбоцитов широко используют для прогнозирования различных заболеваний у взрослых [9, 10]. Ряд авторов выделяют особенности параметров тромбоцитов при таких состояниях у недоношенных новорожденных, как некротизирующий энтероколит, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных [11–14]. Часто в данных исследованиях параметры тромбоцитов представлены небольшим количеством показателей. При этом, согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», всем детям, рожденным преждевременно, необходимо в первые 24 ч жизни выполнить развернутый клинический (общий) анализ крови, в том числе с определением индексов тромбоцитов [15]. Состояние плазменного звена гемостаза у глубоконедоношенных новорожденных описано в полном объеме [16, 17].

Цель исследования: выявление особенностей показателей тромбоцитарного и плазменного звена гемостаза у глубоконедоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями в раннем неонатальном периоде для разработки новых способов прогнозирования развития внутрижелудочковых кровоизлияний.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены 132 ребенка, родившиеся до 32 нед гестации, проходившие обследование и лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова с ноября 2019 г. по июль 2021 г. В зависимости от наличия в раннем неонатальном периоде геморрагических нарушений, в том числе внутрижелудочковых кровоизлияний, все новорожденные были разделены на две группы. Основную (1-ю) группу составили 58 новорожденных, у которых в течение раннего неонатального периода развились геморрагические нарушения. Согласно Международной классификацией болезней десятого пересмотра были выделены следующие геморрагические нарушения: легочные кровотечения, возникшие в перинатальном периоде (P26.9) — у 8 (13,8%) детей, желудочно-кишечное кровотечение у новорожденного (P54.3) — у 12 (20,7%), P52.0 — внутрижелудочковое кровоизлияние (нетравматическое) I степени — у 18 (31,0%), P52.1 — внутрижелудочковое кровоизлияние (нетравматическое) II степени — у 18 (31,0%), P52.2 — внутрижелудочковое кровоизлияние (нетравматическое) III степени — у 2 (3,5%). Группа сравнения (2-я) сформирована из глубоконедоношенных новорожденных, у которых геморрагические нарушения в раннем неонатальном периоде отсутствовали (74 ребенка). Критериями невключения в исследование были: наличие у новорожденных гемолитической болезни, хромосомных заболеваний, врожденных пороков развития, травматических повреждений ЦНС и наличие этапа транспортировки ребенка из других учреждений.

Диагностику геморрагических нарушений проводили на основании данных клинической картины, путем ежедневного осмотра глубоконедоношенных новорожденных и данных дополнительных, в том числе ультразвуковых, методов исследования.

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Будалова Анастасия Владимировна — асп. кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского Научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0003–0499–9440
e-mail: a.budalova@yandex.ru

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

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

Попова Ирина Геннадьевна — к.м.н., науч. сотр. лаборатории клинической биохимии, врач клинической лабораторной диагностики Ивановского Научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0003–1836–3523

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

153045 Иваново, ул. Победы, д. 20

Обследование и лечение недоношенных новорожденных, вошедших в исследование, проведено в соответствии с клиническими рекомендациями, критериями качества и стандартами оказания медицинской помощи недоношенным новорожденным.

В ходе исследования всем новорожденным на 1–3-и сутки жизни выполнен развернутый клинический анализ крови с определением следующих показателей тромбоцитов: количество тромбоцитов — PLT ($\cdot 10^3$/мкл), тромбокрит — PCT (%), средний объем тромбоцита — MPV (фл), ширина распределения тромбоцитов по объему — PDW (%), количество больших форм тромбоцитов — Large Plt ($\cdot 10^3$/мкл), средняя концентрация компонентов тромбоцитов — MPC (г/дл), средняя сухая масса тромбоцитов — MPM (пг). Материалом для исследования служила венозная кровь объемом 0,2 мл, собранная в одноразовые пластиковые пробирки с K2ЭДТА (Greiner Bio-One, Австрия), выполнен автоматический анализ на гематологическом анализаторе экспертного класса ADVIA 2120i (Siemens Health care Diagnostics Inc., США).

С целью изучения состояния плазменного звена гемостаза в 1-е сутки жизни проведено исследование венозной крови объемом 1,0 мл собранной в одноразовые пластиковые пробирки AQUISEL с 9NC/CITRATE 3Na на анализаторе STA Compact (Diagnostica Stago-D. Stago, Франция) с использованием реагентов той же фирмы с определением активированного частичного тромбопластинового времени, (с), протромбинового времени (с), тромбинового времени (с), протромбинового индекса (%), содержания фибриногена (г/л) (Diagnostika Stago), D-димера (мг/мл), с использованием метода латексной агглютинации.

Обработку полученных данных выполняли с использованием программы Statistica-13.0, электронных таблиц Microsoft Office Excel 2007. При оценке данных использовали непараметрические критерии: Манна–Уитни, Вальда–Вольфовица, Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в формате медиана (*Me*), интерквартильные интервалы [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Различия при $p<0,05$ считали статистически значимыми. При построении прогностических моделей использовали дискриминантный анализ.

Результаты и обсуждение

Все обследованные новорожденные были рождены до 32 нед: срок гестации менее 28 нед имели 7,6% детей, 29–30 нед — 45,5%, 31 нед—31 нед 6 дней — 46,9%. С экстремально низкой массой тела родились 26 (19,7%) детей, с очень низкой массой тела — 80 (60,6%), низкая масса тела зарегистрирована у 26 (19,7%). Клиническая характеристика новорожденных, вошедших в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1. **Клиническая характеристика глубоконедоношенных новорожденных в зависимости от развития геморрагических нарушений в раннем неонатальном периоде**

Table 1. **Clinical characteristics of premature infants on the development of hemorrhagic disorders in the early neonatal period**

Показатель	Новорожденные с геморрагическими нарушениями (1-я, или основная, группа; *n*=58)	Новорожденные без геморрагических нарушений (2-я группа, или группа сравнения; *n*=74)	*p*
Гестационный возраст, нед	29,0 [28,0; 31,0]	31,0 [30,0; 31,0]	0,02
Масса тела при рождении, г	1250,0 [987,0; 1478,0]	1450,0 [1220,0; 1490,0]	0,08
Длина тела при рождении, см	38,0 [35,0; 41,0]	40,0 [37,0; 41,0]	0,167
Окружность головы, см	27,0 [26,0; 28,0]	29,0 [27,0; 30,0]	0,04
Окружность груди, см	24,0 [23,0; 26,0]	25,0 [24,0; 26,0]	0,08
Оценка по шкале Апгар, баллы			
в конце 1-й минуты жизни	4,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,02
в конце 5-й минуты жизни	5,0 [5,0; 6,0]	6,0 [6,0; 7,0]	0,03
Оценка по шкале Сильверман при рождении, баллы	4,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 5,0]	0,02
Концентрация O_2, используемая в родильном зале при стабилизации состояния, %	21,0 [21,0; 40,0]	21,0 [21,0; 25,0]	0,569
Длительность ИВЛ в ОРИТН, ч	120,0 [75,0; 168,0]	106,0 [28,0; 218,0]	0,367
Длительность CPAP в ОРИТН, ч	86,0 [48,0; 121,0]	60,0 [47,0; 96,0]	0,149
Концентрация O_2 при проведении респираторной терапии в ОРИТН, %	30,0 [25,0; 40,0]	25,0 [22,0; 33,0]	0,01

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных; CPAP — постоянное положительное давление в дыхательных путях.

Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома проведена 44,8% новорожденных основной группы и 51,3% детей группы сравнения (p=0,494). Оценка по шкале Апгар у новорожденных 1-й группы была достоверно ниже, чем у детей 2-й группы (см. табл.1). В состоянии тяжелой асфиксии родились 10 (17,2%) детей с геморрагическими нарушениями, при этом оценка 1 балл у данных детей не зарегистрирована, тогда как в группе сравнения было 2 (2,7%) ребенка с такой оценкой (p=0,115). Оценка по шкале Апгар 2 балла в конце 1-й минуты жизни зарегистрирована только у детей основной группы (4 ребенка — 6,9%), дети с оценкой 2 балла во 2-й группе отсутствовали (p=0,022). Асфиксию средней степени тяжести имели 48 (82,7%) детей основной группы. У недоношенных новорожденных без геморрагических нарушений тяжелая асфиксия регистрировалась в 10,8% случаев (p=0,320), среднетяжелая — в 89,1% (p=0,320). Стабилизация и реанимация новорожденных в родильном зале проводились согласно методическому письму «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале» [18]. Большинству детей обеих групп (72,4% в основной группе и 83,8% в группе сравнения) для стабилизации состоянии в родильном зале потребовалось проведение CPAP; искусственная вентиляция легких в качестве стартовой респираторной терапии потребовалась 16 (27,5%) детям основной группы и 12 (16,2%) детям группы сравнения (p=0,096).

Все новорожденные, включенные в исследование, при рождении имели дыхательные нарушения различной степени тяжести. Однако недоношенные новорожденные группы сравнения имели более высокую оценку по шкале Сильверман при рождении (p=0,02), что, вероятно, было связано с тяжелой дыхательной недостаточностью у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом, не получивших курса антенатальной профилактики. Врожденная пневмония диагностирована у 46 (79,3%) новорожденных основной группы и у 50 (67,6%) новорожденных группы сравнения (p=0,128). Респираторный дистресс-синдром наблюдался у 12 (20,7%) детей основной группы и у 24 (32,4%) группы сравнения (p=0,160). Новорожденным основной группы статистически значимо чаще требовалось введение экзогенного сурфактанта, по сравнению с новорожденными группы сравнения, — 68,9 и 40,5% соответственно (p=0,001). При этом новорожденные с геморрагическими нарушениями чаще получали сурфактант методом INSURE — 20 (34,5%) детей, чем новорожденные без геморрагических нарушений — 10 (13,5%; p=0,004). Статистической значимости между частотой использования метода LISA не зарегистрировано: 4 (6,9%) ребенка основной группы и 8 (10,8%) детей группы сравнения (p=0,432). Из других заболеваний, характерных для глубоконедоношенных новорожденных, у детей обеих групп регистрировались некротизирующий энтероколит — у 6 (10,3%) в основной группе, у 2 (2,7%) — в группе сравнения (p=0,971), бронхолегочная дисплазия — у 6 (8,1%) детей в основной группе и у 14 (24,1%) — в группе сравнения (p=0,011), ретинопатия недоношенных — у 12 (20,7%) детей основной группы и 0 — в группе сравнения (p=0,001).

Таким образом, глубоконедоношенные новорожденные, имеющие в раннем неонатальном периоде геморрагические нарушения, значительно чаще имели при рождении меньший гестационный возраст, более низкую оценку по шкале Апгар к концу 1-й и 5-й минут, статистически значимо чаще нуждались во введении экзогенного сурфактанта и больших концентраций кислорода во вдыхаемой смеси при проведении респираторной терапии, при этом имели значительно меньшую степень дыхательной недостаточности.

При оценке параметров тромбоцитов нами были получены следующие данные: у глубоконедоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями в раннем неонатальном периоде отмечено статистически значимо меньшее количество тромбоцитов в крови по сравнению с глубоконедоношенными новорожденными без геморрагических нарушений, а также повышенное содержание тромбоцитов с большей средней концентрацией компонентов (табл. 2).

При анализе данных коагулограмм установлено, что у недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями в 1-е сутки жизни наблюдались статистически значимое увеличение активированного частичного тромбопластинового времени и более низкие показатели протромбинового индекса (табл. 3). Указанные изменения наряду с изменениями в тромбоцитарном звене гемостаза послужили предиктором развития геморрагических нарушений. При этом не было получено достоверных различий в показателях тромбоцитов и данных гемостазиограммы у детей в зависимости от внутрижелудочковых кровоизлияний и их тяжести. По-видимому, для развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных имеются какие-либо дополнительные факторы.

Оценивая показатели биохимического анализа, проведенного всем новорожденным в 1-е сутки жизни, мы установили статистически значимые различия в концентрации общего кальция (Ca^{2+}) в крови у глубоконедоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями — 2,2 [2,1; 2,4] ммоль/л в сравнении с детьми без геморрагических нарушений — 2,0 [1,7; 2,2] ммоль/л (p=0,008).

Известно, что кальций необходим для агрегации тромбоцитов и секреции в них цитоплазматических гранул. Кальций (Ca^{2+}) содержится в плотной системе канальцев тромбоцита, высвобождается в цитоплазму после его активации [19, 20]. Мы предполагаем,

что большие концентрации кальция в крови у глубоконедоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями могут быть связаны с нарушением его поступления в тромбоциты, что, возможно, приводит к снижению их функциональной активности и способствует нарушению гемостаза и развитию геморрагических нарушений, в том числе внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных.

Проведена обработка данных с использованием дискриминантного анализа, в результате предложен способ прогнозирования развития внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных данной категории с учетом гестационного возраста, концентрации в крови общего кальция (Ca^{2+}) и средней концентрации компонентов тромбоцитов (MPC) в 1–3-и сутки жизни. При анализе данных нами получен прогностический индекс D, который вычисляется по формуле: D = –28,943 –0,054·A1 +3,754·A2 +0,908·A3, где, A1 — срок гестации в полных акушерских неделях, A2 — концентрация общего кальция (Ca^{2+}) в ммоль/л, A3 — средняя концентрация компонентов тромбоцитов (MPC) в г/дл, –28,943 — константа. При значении индекса D более 0 с точностью 88%, чувствительностью 81,8% и специфичностью 92,8% у глубоконедоношенного ребенка прогнозируется развитие внутрижелудочкового кровоизлияния в раннем неонатальном периоде, а при D менее 0 судят об отсутствии внутрижелудочкового кровоизлияния в раннем неонатальном периоде.

Преимущество данного способа прогнозирования риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния у глубоконедоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде заключается в том, что параметры, используемые для вычисления прогностического индекса, минимальны, они входят в стандарты оказания медицинской помощи недоношенным новорожденным и выполняются всем детям при поступлении в отделении реанимации и интенсивной терапии. Это, несомненно, снижает число манипуляций взятия образцов крови у недоношенных новорожденных. Внедрение

Таблица 2. **Особенности показателей тромбоцитов у глубоконедоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями в раннем неонатальном периоде**

Table 2. **Features of platelet counts in premature infants with hemorrhagic disorders in the early neonatal period**

Показатель	Новорожденные с геморрагическими нарушениями (1-я, или основная, группа; *n*=58)	Новорожденные без геморрагических нарушений (2-я группа, или группа сравнения; *n*=74)	*p*
PLT, ·10³/мкл	222,0 [165,0; 252,0]	238,5 [213,5; 291,0]	0,002
MPV, фл	9,1 [8,6; 10,7]	9,2 [8,7; 10,1]	0,964
PDW, %	63,8 [58,7; 70,9]	61,9 [60,1; 66,8]	0,617
PCT, %	0,19 [0,15; 0,23]	0,22 [0,17; 0,26]	0,220
MPC, г/дл	25,3 [24,3; 25,8]	23,6 [22,6; 24,8]	0,006
MPM, пг	2,03 [1,94; 2,12]	1,97 [1,91; 2,05]	0,349
LargePlt, ·10³/мкл	6,0 [5,0; 8,0]	7,5 [5,5; 9,0]	0,412

Примечание. PLT — количество тромбоцитов; MPV– средний объем тромбоцита; PDW — ширина распределения тромбоцитов по объему; PCT — тромбокрит; MPC — средняя концентрация компонентов тромбоцитов; MPM — средняя сухая масса тромбоцитов; Large Plt — количество больших форм тромбоцитов.

Таблица 3. **Особенности показателей коагулограммы у глубоконедоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями в раннем неонатальном периоде**

Table 3. **Features of coagulogram indicators in premature infants with hemorrhagic disorders in the early neonatal period**

Показатель	Новорожденные с геморрагическими нарушениями (1-я, или основная, группа; *n*=58)	Новорожденные без геморрагических нарушений (2-я группа, или группа сравнения; *n*=74)	*p*
АЧТВ, с	69,7 [48,0; 85,7]	53,6 [49,2; 60,4]	0,05
ПВ, с	16,3 [12,1; 18,2]	13,6 [11,9; 15,4]	0,396
ТВ, с	21,4 [17,6; 24,3]	20,0 [17,7; 22,3]	0,499
ПТИ, %	75,0 [66,0; 85,0]	78,0 [52,0; 92,0]	0,02
Фибриноген, г/л	2,0 [1,7; 2,2]	2,0 [1,7; 2,2]	0,704
D-димер, нг/мл	550,0 [364,5; 1210,5]	262,5 [173,0; 352,0]	0,164

Примечание. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; ТВ — тромбиновое время; ПТИ — протромбиновый индекс.

этого способа в практику позволит прогнозировать повышенный риск развития внутрижелудочкового кровоизлияния у новорожденных с гестационным возрастом менее 32 нед, что даст возможность своевременно провести профилактические мероприятия, снизить частоту развития внутрижелудочковых кровоизлияний, а значит, инвалидность и смертность.

Заключение

Результаты нашего исследования показали, что геморрагические нарушения в раннем неонатальном периоде регистрируются у 44% детей, родившихся на сроке гестации до 32 нед, из них 65,5% — внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени. Установлены факторы риска формирования геморрагических нарушений в раннем неонатальном периоде: более ранний гестационный возраст ребенка, более низкие оценки по шкале Апгар в конце 1-й и 5-й минут жизни, потребность во введении экзогенного сурфактанта, использование более высоких концентраций кислородно-воздушной смеси при проведении респираторной терапии.

Выявлены особенности показателей гемостаза у глубоконедоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями в раннем неонатальном периоде: у детей данной категории наблюдаются более низкое количество тромбоцитов в крови и более высокие показатели гранулярности тромбоцитов, в большей степени увеличенное активированное частичное тромбопластиновое время и сниженный протромбиновый индекс. У глубоконедоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями, в том числе с внутрижелудочковыми кровоизлияниями в раннем неонатальном периоде, наблюдаются более высокие концентрации общего кальция в крови.

На основании полученных данных предложен новый способ прогнозирования риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных, основанный на определении в крови концентрации общего Ca^{2+} и средней концентрации компонентов тромбоцитов. Результаты проведенного исследования могут быть использованы для персонализации подхода к тактике ведения глубоконедоношенных новорожденных с целью профилактики у них внутрижелудочковых кровоизлияний.

ЛИТЕРАТУРА(REFERENCES)

1. *Demirin H., Ozhan H., Ucgun T., Celer A., Bulur S., Cil H. et al.* Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: Insight from a large epidemiologic study. Thrombos Res 2011; 128(4): 358–360. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.05.007
2. *Flaumenhaft R.* α-Granules: a story in the making. Blood 2012; 120(25): 4908–4909. DOI: 10.1182/blood-2012–10–459115
3. *Heijnen H., Sluijs P.* Platelet secretory behaviour: as diverse as the granules or not? J Thrombos Haemostas 2015; 13: (12): 2141–2151. DOI: 10.1111/jth.13147
4. *Ghoshal K., Bhattacharyya M.* Overview of platelet physiology: its hemostatic and non-hemostatic role in disease pathogenesis. Scientific World J 2013; 2014: 781–785. DOI: 10.1155/2014/781857
5. *Мининкова А.И.* Аналитические возможности гематологических анализаторов в оценке тромбоцитов (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика 2012; 3: 27–34. [*Mininkova A.I.* Analytical capabilities of hematological analyzers in the evaluation of platelets (literature review). Klinicheskaya laboratornaya diagnostika 2012; 3: 27–34. (in Russ.)]
6. *Матвеева Е.А., Малышкина А.И., Филькина О.М.* Состояние здоровья детей, родившихся с массой тела менее 1500 граммов, в неонатальном периоде. Таврический медико-биологический вестник 2017; 20(2): 76–79. [*Matveeva E.A., Malyshkina A.I., Fil'kina O.M.* The state of health of children born with a body weight of less than 1500 grams in the neonatal period. Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik 2017; 20(2): 76–79. (in Russ.)]
7. *Матвеева Е.А., Малышкина А.И., Харламова Н.В.* Региональная модель организации медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(6): 68–74. [*Matveeva E.A., Malyshkina A.I., Harlamova N.V.* Regional model of organization of medical care for children born with very low and extremely low body weight. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2018; 63(6): 68–74. (in Russ.)]
8. *Андреев А.В., Харламова Н.В., Шилова Н. А., Песенкина А.А.* Факторы риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 66(5): 49–55. [*Andreev A.V., Harlamova N.V., Shilova N.A., Pesenkina A.A.* Risk factors for the development of intraventricular hemorrhages in deeply premature newborns with respiratory distress syndrome. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2021; 66(5): 49–55. (in Russ.)]
9. *Zheng Y.G., Yang T., Xiong C.M., He J.G., Liu Z.H., Gu Q. et al.* Platelet distribution wid thand mean platelet volum einidiopathic pulmonary arterial hypertension. Heart Lung Circ 2015; 24: 566–572. DOI: org/10.1016/j.hlc.2014.11.025
10. *Gu X., Fu X., Wang Y., Zhang W., Fan W., Jiang Y. et al.* Comparison of ticagrelor and high-dose clopidogrel on the platelet functions in patients with inadequate response to clopidogrel. Am J Cardiovasc Dis 2017; 17: 1–8
11. *Cekmez F., Tanju I.A., Canpolat F.E., Aydinoz S., Aydemir G., Karademir F. et al.* Mean platelet volume in very preterm infants: a predictor of morbidities? Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17: 134–137
12. *Okur N., Buyuktiryyaki M., Uras N., Oncel M.Y., Ertekin O., Canpolat F.E. et al.* Platelet mass index in very preterm infants: can it be used as parameter for neonatal morbidities? J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 29: 3218–3222. DOI: 10.3109/14767058.2015.1121475
13. *Go H., Ohto H., Nollet K.E., Takano S., Kashiwabara N., Chishiki M. et al.* Using Platelet Parameters to Anticipate Morbidity and Mortality Among Preterm Neonates: A Retrospective Study. Front Pediatr 2020; 8: 90–98. DOI: 10.3389/fped.2020.00090
14. *Go H., Ohto H., Nollet K.E., Kashiwabara N., Chishiki M., Hoshino M. et al.* Perinatal factors affecting platelet param-

eters in late preterm and term neonates. PLoS One 2020; 15(11): 328–336. DOI: 10.1371/journal.pone.0242539

15. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated May 10, 2017 No. 203n «On approval of criteria for assessing the quality of medical care». (in Russ.)] Приказ Минздрава России от 10.05.2017 N 203н»Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». (Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2017 N 46740) (rncrr.ru)/ Ссылка активна на 17.08.2022.
16. *Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., Чемоданов В.В.* Состояние гемостаза у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Иваново: Ивановский издательский дом, 2016; 300. [*Kuz'menko G.N. Nazarov S.B., Chemodanov V.V.* The state of hemostasis in premature newborns with respiratory distress syndrome. Ivanovo: Ivanovskij izdatel'skij dom, 2016; 300. (in Russ.)]
17. *Катюхина А.В.* Гемостаз у недоношенных новорожденных на фоне внутриутробной пневмонии и геморрагическом синдроме. Евразийский союз ученых 2018; 48(3): 48–53. [*Katjuhina A.V.* Hemostasis in premature newborns on the background of intrauterine pneumonia and hemorrhagic syndrome. Evraziiskii soyuz uchenyh 2018; 48(3): 48–53. (in Russ.)]
18. Методическое письмо под ред. Е.Н. Байбариной. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале. М.: 2020. [Methodical letter edited by Baibarina E.N. Resuscitation and stabilization of the condition of newborn children in the delivery room. M.: 2020. (in Russ.)] Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации (rosminzdrav.ru) Ссылка активна на 17.08.2022
19. *Gelman B., Setty B., Chen D. et al.* Impaired Mobilization of Intracellular Calciumin Neonatal Platelets. Pediatr Res 1996; 39: 692–696. DOI: 10.1203/00006450–199604000–00022
20. *Salzman E.W.* Ionized calcium a san intracellular messenger in blood platelets. Prog Hemost Thromb 1989; 9:177–201

Поступила: 13.01.22

Received on: 2022.01.13

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

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

Взаимосвязь молекулярно-генетических предикторов артериальной гипертонии взрослых с развитием и течением артериальной гипотензии у недоношенных новорожденных

П.И. Миронов[1], Н.Н. Мингазов[2], Р.Р. Валиев[3], А.У. Лекманов[4], Д.О. Иванов[5]

[1]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;
[2]ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный центр», Уфа, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» Минобразования России, Уфа, Россия;
[4]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[5]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Associations of molecular genetic predictors of arterial hypertension in adults with the development and course of arterial hypotension in premature newborns

P.I. Mironov[1], N.N. Mingazov[2], R.R. Valiev[3], A.U. Lekmanov[4], D.O. Ivanov[5]

[1]Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;
[2]Republic Perinatal Hospital, Ufa, Russia;
[3]Bashkir State University, Ufa, Russia;
[4]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[5]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Цель исследования. Оценка взаимосвязи развития и клинического течения артериальной гипотензии у недоношенных новорожденных с полиморфизмом генов предрасположенности к артериальной гипертензии.
Материал и методы. Дизайн исследования — проспективное, контролируемое, одноцентровое, нерандомизированное. Изучались образцы геномной ДНК у недоношенных новорожденных (*n*=199), а также популяционной выборки взрослых (*n*=100). Новорожденные с артериальной гипотензией (*n*=23) составили основную группу, пациенты без нее (*n*=100) — группу сравнения. Для анализа были выбраны локусы с известной ассоциацией с развитием артериальной гипертонии и ишемической болезнью сердца: *AGT* (rs4762), *AGTR1* (rs5186), *ACE* (Ins\Del), *ADRB1* (rs1801253), *ADD1* (rs4961), *CYP11B2* (rs1799998), *eNOS* (rs1799983), *eNOS* (rs1549758), *eNOS* (rs2070744). Проводилось сравнение распределения частот аллелей между исследуемыми группами лиц.
Результаты. Недоношенные дети достоверно чаще являются носителями аллеля С гена *AGT*. У новорожденных с артериальной гипотензией нами дополнительно выявлена более высокая частота доминантных аллелей гена *eNOS*, и детям с генотипом СС гена *eNOS* потребовалась более длительная вазопрессорная терапия.
Вывод. Носительство аллелей генов предрасположенности к артериальной гипертензии не только не увеличивает риск развития артериальной гипотензии у недоношенных новорожденных, но и может в случае носительства мутантных аллелей гена *eNOS* rs1549758 способствовать менее длительной вазопрессорной терапии.

Ключевые слова: *недоношенные новорожденные, артериальная гипотензия, полиморфизм генов, предикторы.*

Для цитирования: *Миронов П.И., Мингазов Н.Н., Валиев Р.Р., Лекманов А.У., Иванов Д.О. Взаимосвязь молекулярно-генетических предикторов артериальной гипертонии взрослых с развитием и течением артериальной гипотензии у недоношенных новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 48–54. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–48–54*

Purpose. This study aims at assessing the association of the development and clinical course of arterial hypotension in premature newborns, depending on the polymorphism of the genes of predisposition to hypertension.
Material and methods. The study design is prospective, controlled, single-center, and non-randomized. Genomic DNA samples were studied in premature newborns (*n* = 199), as well as a population sample of adults (*n* = 100). Newborns with arterial hypotension (*n* = 23) formed the study group, patients without it (*n* = 100) formed the comparison group. Loci with already known association with the development of arterial hypertension and coronary heart disease were selected for analysis: *AGT* (rs4762), *AGTR1* (rs5186), *ACE* (Ins\Del), *ADRB1* (rs1801253), *ADD1* (rs4961), *CYP11B2* (rs1799998), *eNOS* (rs1799983), *eNOS* (rs1549758), *eNOS* (rs2070744). The distribution of allele frequencies between the studied groups of individuals was compared.
Results. Premature babies are significantly more likely to be carriers of the allele with the *AGT* gene. In newborns with arterial hypotension, we additionally revealed a more frequent occurrence of dominant alleles of the *eNOS* gene, and children with the SS genotype of the *eNOS* gene required longer vasopressor therapy.
Conclusion. The carriage of risky alleles of genes predisposing to arterial hypertension, not only does not increase the risk of arterial hypotension in premature newborns, but also may, in the case of carriage of mutant alleles of the *eNOS* rs1549758 gene, contribute to less prolonged vasopressor therapy.

Key words: *premature newborns, arterial hypotension, gene polymorphism, predictors.*

For citation: *Mironov P.I., Mingazov N.N., Valiev R.R., Lekmanov A.U., Ivanov D.O. Associations of molecular genetic predictors of arterial hypertension in adults with the development and course of arterial hypotension in premature newborns. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 48–54 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–48–54*

Исходя из приоритетной концепции отечественного здравоохранения о профилактическом, превентивном подходе к лечению больного важным представляется выявление ранних предикторов угрожающих состояний, которые могут привести к необратимому поражению органов и систем [1]. Известно, что одну из ведущих ролей в патогенезе развития и прогрессировании критических состояний новорожденных различного гестационного возраста играет артериальная гипотония [2]. Однако тонкие механизмы развития данного состояния остаются недостаточно изученными. Очевидно, что это связано с комбинацией разных факторов, действующих на плод, в том числе с факторами наследственной предрасположенности.

В настоящее время практически нет работ, как отечественных, так и зарубежных исследователей, посвященных проблеме генетике артериальной гипотензии у недоношенных новорожденных. Известно, что у новорожденных с низкой массой тела (≤2500 г) существенно увеличены коронарный риск, летальность от ишемической болезни сердца и носительство генов предрасположенности к артериальной гипертонии по сравнению с таковым у новорожденных, родившихся с большей массой тела [3, 4]. В то же время некоторые исследователи указывают на взаимосвязь носительства генов предрасположенности к артериальной гипертензии взрослых с выживаемостью новорожденных с артериальной гипотензией. Это предположительно связано с более значимым ответом организма на введение катехоламинов [5, 6].

Цель исследования: оценка взаимосвязи развития и клинического течения артериальной гипотензии у недоношенных новорожденных с полиморфизмом генов предрасположенности к артериальной гипертонии.

Характеристика детей и методы обследования

Дизайн исследования — проспективное, контролируемое, одноцентровое, нерандомизированное. Для исследования собраны образцы геномной ДНК у недоношенных новорожденных (n=199) с гестационным возрастом менее 34 нед и более 27 нед (95 пациентов с экстремально низкой массой тела), а также популяционной выборки взрослых из Республики Башкортостан (n=100, контроль). Погибли 12 (6,03%) новорожденных. У всех обследуемых имелась симптоматика респираторного дистресс-синдрома новорожденных.

Артериальную гипотензию у исследуемых недоношенных новорожденных констатировали при абсолютных значениях среднего артериального давления меньше, чем абсолютные значения, характерные для данного гестационного возраста в неделях, в соответствии с изменением цвета кожных покровов, временем заполнения капилляров более 3 с, диурезом менее 1 мл/кг/ч и уровнем сывороточного лактата более 3 ммоль/л. Артериальное давление измеряли неинвазивным путем [1]. Артериальная гипотензия выявлена у 23 (11,6%) детей, которые и составили основную группу. Группа сравнения состояла из 176 недоношенных новорожденных, не имевших в процессе наблюдения артериальной гипотензии. Клиническая и демографическая характеристика исследуемых больных представлена в табл. 1. Обе группы больных были сопоставимы по анализируемым параметрам.

Дети были сопоставимы и по тактике лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Коррекцию артериальной гипотонии осуществляли болюсным введением изотонического раствора хлорида натрия (10 мл/кг в течение 30 мин), а затем начинали инфузию допамина в дозе с 5 мкг/кг/мин и последующим ее титрованием до 10 мкг/кг/мин.

Молекулярно-генетические исследования выполнены в Центре молекулярной медицины Башкирского государственного университета г. Уфы. Образцы цельной венозной крови в количестве 1–2 мл брали в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), после чего образцы направляли в лабораторию. Качество и количество выделенной геномной ДНК исследовали при помощи флуориметра Qubit 3.0 (Invitrogen, США). Критерием качества ДНК было отношение поглощения при длинах волн 260 и 280 нм, лежащее в диапазоне значений 1,8–2,0. Необходимое суммарное количество ДНК для исследования составляло 500 нг. ДНК необходимого качества и количества была получена для всех субъектов исследования. Амплификацию проводили с использованием наборов реагентов НПФ («Синтол», Россия). Амплификацию ДНК, последующие регистрацию

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Миронов Петр Иванович — д.м.н., проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования Башкирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–9016–9461
450000 Уфа, ул. Ленина, д. 3
Мингазов Назир Насильевич — глав. врач Республиканского клинического перинатального центра,
ORCID: 0000–0002–6334–8966
450083 Уфа, ул. Авроры, д. 16
Валиев Руслан Радисович — к.б.н., доц., зав. лабораторией ПЦР-анализа, Башкирского государственного университета,
ORCID: 0000–0002–7117–2315
450076 Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32
Лекманов Андершан Умарович — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела хирургии детского возраста научно-исследовательского института клинической хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0003–0798–1625
117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1
Иванов Дмитрий Олегович — д.м.н., проф., зав. кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, глав. внештатный неонатолог Минздрава России, ректор Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета,
ORCID: 0000–0002–0060–4168
194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

и учет результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводили на детектирующем амплификаторе Gene Amp 2700 (Applied Biosystems, США). Все локусы были прогенотипированы методом ПЦР в реальном времени в присутствии флуоресцентных зондов по технологии Taqman по протоколу производителя («Синтол», Россия).

Для анализа были выбраны локусы с известной ассоциацией с развитием артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца: *AGT* (rs4762) — ген ангиотензиногена, *AGTR1* (rs5186) — ген рецептора к ангиотензину II 1-го типа, *ACE* (Ins/Del) — ген ангиотензинпревращающего фермента, *ADRB1* (rs1801253) — ген β1-адренорецептора, *ADD1* (rs4961) — ген альфа-субъединицы белка аддуцина, *CYP11B2* (rs1799998) — ген второго полипептида цитохрома P450, *eNOS* (rs1799983) ген синтазы окиси азота, *eNOS* (rs1549758), *eNOS* (rs2070744).

Статистический анализ проведен по типу случай–контроль. Проводились 2 типа сравнений:

1) сравнение распределения частот аллелей между «выборкой недоношенных новорожденных» и «популяционной выборкой»;

2) сравнение распределения частот аллелей между недоношенными новорожденными с артериальной гипотензией и без нее.

Для всех исследованных полиморфных локусов выполнялись условия равновесия Харди–Вайнберга: как для случаев, так и для контролей. Для подсчета ассоциаций использовали метод χ^2. Наследование оценивали с помощью мультипликативной модели.

Результаты

Результаты анализа распределения частот аллелей и генов предрасположенности к артериальной гипертензии у исследуемых недоношенных новорожденных представлены в табл. 2. При сравнении распределения частот аллелей полиморфных локусов rs5186 в гене *AGTR1*, Ins/Del гена *ACE,* rs1801253 гена *ADRB1,* rs1799983, rs1549758 и rs2070744 в гене *eNOS,* rs4961 в гене *ADD1*, rs1799998 в гене *CYP11B2* между исследуемыми группами статистически значимых различий не выявлено (p>0,05).

Нами установлены статистически значимые различия по распределению частот аллелей (p=0,0002) полиморфного локуса rs4762 (Thr174Met) в гене *AGT* между выборками детей с низкой массой тела и контролем. Проанализировано наличие статистически значимых различий в распределении частот гомозиготного рецессивного генотипа локуса rs4762 в гене *AGT* между исследуемыми группами. Показано, что аллель С и генотип СС (согласно рецессивной модели наследования) достоверно чаще встречаются у детей с низкой массой тела, чем в контрольной группе (см. табл. 2).

Затем мы провели сравнительный анализ распределения частот аллелей этих же генов между выборкой недоношенных новорожденных с артериальной гипотензией (n=23) и без артериальной гипотензии (n=176; табл. 3). При анализе данных табл. 3 можно отметить, что статистически значимые различия между распределениями частот аллелей полиморфных локусов rs4762 (Thr174Met) в гене *AGT* rs5186 в гене *AGTR1*, Ins/Del гена *ACE*, rs1801253 гена *ADRB1*, rs4961 в гене *ADD1* и rs1799998 в гене *CYP11B2* между исследуемыми группами не выявлены (p>0,05). В то же время нами выявлены достоверные различия по распределению частот аллелей в полиморфном локусе rs1549758 в гене *eNOS* между выборками детей с артериальной гипотензией и без нее. Показано, что минорный аллель Т достоверно чаще встречается у новорожденных с артериальной гипотензией. При сравнении распределения частот аллелей полиморфного локуса rs2070744 и rs1799983 в гене *eNOS* между исследуемыми группами статистически значимых различий не выявлено (p>0,05).

Затем мы оценивали молекулярно-генетические предикторы устойчивости к вазопрессорной терапии. На основании медицинской документации была оценена продолжительность инфузии допамина в группе новорожденных с артериальной гипотензией (табл. 4).

Исходя из того, что мы сравнивали выборки численностью менее 16 пациентов, для оценки достоверности различий между генотипами новорожденных

Таблица 1. **Клинико-демографические характеристики исследуемых детей**
Table 1. **Clinical and demographic characteristics of the studied children**

Параметры	Группа сравнения (n=176)	Основная группа (n=23)	Статистика
Масса тела при рождении, г	1382,54±486,31	1196,3±81,0	t=1,973; p>0,05
Гестационный возраст, нед	30,21±2,96	28,73±2,26	t=1,973; p>0,05
Мальчиков, абс. (%)	77 (43,8)	10 (43,5)	χ^2=0,0; p=0,99
Погибло, абс. (%)	9 (5,1)	3 (13,0) *	χ^2=1,89; p=0,17
Респираторный дистресс-синдром, абс. (%)	176 (100)	23 (100)	–
Искусственная вентиляция легких, абс. (%)	176 (100)	23 (100)	–

Таблица 2. **Сравнительный анализ распределения частот аллелей полиморфных локусов генов предрасположенности к артериальной гипертензии у исследуемых недоношенных детей**
Table 2. **Comparative analysis of the frequency distribution of alleles of polymorphic loci of genes predisposing to hypertension in the studied premature infants**

Ген, аллель	Случай *n*=199	Контроль *n*=100	χ^2	*p*	ОШ (95% ДИ)
Ген AGT (rs4762) *Аллель C*	0,847	0,710	14,31	0,0002*	2,17 (1,45–3,26)
Ген AGT (rs4762) *Аллель T*	0,153	0,290			
Ген AGTR1 (rs5186) *Аллель A*	0,785	0,790	0,43	0,51	0,87 (0,58–1,32)
Ген AGTR1 (rs5186) *Аллель C*	0,215	0,210			
Ген ACE (Ins/Del) *Аллель I*	0,525	0,585	1,08	0,3	0,83 (0,59–1,18)
Ген ACE (Ins/Del) *Аллель D*	0,475	0,415			
Ген ADRB1 (rs1801253) *Аллель C*	0,780	0,798	0,01	0,92	1,02 (0,67–1,56)
Ген ADRB1 (rs1801253) *Аллель G*	0,220	0,202			
Ген eNOS (rs1799983) *Аллель G*	0,816	0,750	0,30	0,58	1,12 (0,75–1,66)
Ген eNOS (rs1799983) *Аллель T*	0,184	0,250			
Ген eNOS (rs1549758) *Аллель C*	0,807	0,760	0,01	0,94	1,01 (0,68–1,51)
Ген eNOS (rs1549758) *Аллель T*	0,193	0,240			
Ген eNOS (rs2070744) *Аллель T*	0,686	0,725	1,51	0,22	0,79 (0,54–1,15)
Ген eNOS (rs2070744) *Аллель C*	0,314	0,275			
Ген ADD1 (rs4961) *Аллель G*	0,782	0,835	2,96	0,09	0,68 (0,43–1,06)
Ген ADD1 (rs4961) *Аллель T*	0,218	0,165			
Ген CYP11B2 (rs1799998) *Аллель T*	0,518	0,515	0,27	0,6	0,91 (0,65–1,28)
Ген CYP11B2 (rs1799998) *Аллель C*	0,482	0,485			

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

мы применили рекомендуемый для таких ситуаций точный тест Фишера [7]. Полученные нами данные свидетельствуют, что индивидуумы с генотипом CC гена *eNOS* rs1549758 достоверно чаще нуждаются в более длительном применении допамина при развитии у них артериальной гипотензии. В то же время очень незначительный объем наблюдений позволяет только предполагать наличие такой возможности. Вполне вероятно, что в будущем на основании более масштабного определения полиморфизма гена *eNOS* rs1549758 мы будем способны прогнозировать устойчивость недоношенных новорожденных к терапии артериальной гипотензии.

Обсуждение

В своей работе мы стремились определить, может ли повышенная частота носительства генов предрасположенности к артериальной гипертензии модифицировать частоту развития или течение артериальной гипотензии у недоношенных новорожденных.

Таблица 3. **Сравнительный анализ распределения частот аллелей полиморфных локусов генов предрасположенности к артериальной гипертензии у исследуемых недоношенных детей в зависимости от развития гипотензии**
Table 3. **Comparative analysis of the frequency distribution of alleles of polymorphic loci of genes predisposing to hypertension in the studied premature infants, depending on the development of hypotension**

Аллель	Гипотензия – (*n*=199)	Гипотензия + (*n*=23)	χ^2	*p*	ОШ (95% ДИ)
Ген *AGT* (rs4762) Аллель C	0,847	0,869	1,99	0,60	0,84 (0,65–1,07)
Ген *AGT* (rs4762) Аллель T	0,153	0,131			
Ген *AGTR1* (rs5186) Аллель A	0,785	0,782	0,03	0,87	1,02 (0,82–1,26)
Ген *AGTR1* (rs5186) Аллель C	0,215	0,218			
Ген *ACE* (Ins/Del) Аллель I	0,525	0,544	0,72	0,40	0,93 (0,78–1,10)
Ген *ACE* (Ins/Del) Аллель D	0,475	0,456			
Ген *ADRB1* (rs1801253) Аллель C	0,780	0,804	1,75	0,19	0,86 (0,70–1,07)
Ген *ADRB1* (rs1801253) Аллель G	0,220	0,196			
Ген *eNOS* (rs1799983) Аллель G	0,816	0,782	2,07	0,15	1,17 (0,94–1,46)
Ген *eNOS*(rs1799983) Аллель T	0,184	0,218			
Ген *eNOS* (rs1549758) Аллель C	0,807	0,717	12,33	<0,001	1,65 (1,34–2,03)
Ген *eNOS* (rs1549758) Аллель T	0,193	0,283			
Ген *eNOS* (rs2070744) Аллель T	0,686	0,652	2,51	0,11	1,17 (0,97–1,40)
Ген *eNOS* (rs2070744) Аллель C	0,314	0,348			
Ген *ADD1*(rs4961) Аллель G	0,782	0,760	0,06	1,37	1,13 (0,92–1,40)
Ген *ADD1* (rs4961) Аллель T	0,218	0,240			
Ген *CYP11B2* (rs1799998) Аллель T	0,518	0,522	0,03	0,86	0,98 (0,83–1,17)
Ген *CYP11B2* (rs1799998) Аллель C	0,482	0,478			

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Мы обнаружили, что недоношенные дети достоверно чаще являются носителями аллеля С гена *AGT*. Ген *AGT* кодирует белок ангиотензиноген — сывороточный глобулин, вырабатываемый клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин I [8]. Однако частота носительства этой аллели гена *AGT* была сопоставимой у сравниваемых нами групп детей.

При этом в нашем исследовании выявлено, что у новорожденных с артериальной гипотензией отмечалась статистически значимая более высокая распространенность доминантной (нормальной) аллели С гена *eNOS*. Ген e*NOS* кодирует фермент — синтазу оксида азота, функция которого — выработка оксида азота (NO). Оксид азота — один из наиболее важных биологических медиаторов, который вов-

Таблица 4. **Различия по частоте распределения аллелей между группами новорожденных с артериальной гипотонией в зависимости от потребности в допамине**
Table 4. **Differences in the frequency of distribution of alleles between groups of newborns with arterial hypotension, depending on the need for dopamine**

Ген	Генотип	Допамин >48 ч (n=13) пациенты, абс. (%)	Допамин <48 ч (n=10) пациенты, абс. (%)	p (точный тест Фишера)
eNOS rs1549758	TT	1 (8,7)	2 (20)	–
	CT	3 (23,1)	3 (20)	–
	CC	9 (69,2)	5 (50)	0,05

лечен в множество физиологических и патофизиологических процессов. В частности, NO участвует в реализации таких физиологических функций, как расслабление гладкой мускулатуры сосудов, регуляция роста сосудов, передача нервных импульсов, уменьшение слипания тромбоцитов, регуляция тонуса гладких мышц, иммунные реакции, состояние памяти и др. Ингибирование NO-синтазы приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной артериальной гипертензии, включая атеросклероз и сосудистые органные поражения [8]. Выявленная нами тенденция к менее продолжительному назначению допамина у недоношенных новорожденных с мутантным аллелем T гена *eNOS (rs1549758),* ассоциированного с низкой активностью фермента синтазы оксида азота, может указывать на вероятность лучшей реакции на введение вазопрессоров у этих детей.

Ранее отмечено наличие резистентности к допамину у новорожденных с артериальной гипотонией, ассоциированной с полиморфизмом генов *ADD1*:1378G>T, *ADRA2A*: –1291C>G, *SLC6A2*: –182 T>C и *ACE:287bp* Ins>Del, служащих предикторами развития артериальной гипертонии у взрослых. Наше исследование не подтвердило эти данные, хотя и выявило подобную взаимосвязь для гена *eNOS* rs1549758.

Кроме того, мы имеем основания предполагать, что гомозиготы по доминантной аллели C (лица, не имеющие наследственной предрасположенности к артериальной гипертензии) могут нуждаться в более длительной терапии вазопрессорами (допамин) при развитии у них артериальной гипотензии. Это подтверждает мнение некоторых авторов, что генетическая предрасположенность к высокому артериальному давлению оказывает лишь умеренное влияние на артериальное давление покоя, но может быть спасительным путем повышения реакция на катехоламиновую терапию в опасных для жизни ситуациях [4]. Недавно W. Göpel и соавт. [3] на большом массиве данных (5580 недоношенных новорожденных) показали, что носительство генов предрасположенности к артериальной гипертензии у взрослых способствует повышению выживаемости у недоношенных новорожденных.

Следует подчеркнуть, что наши данные не дают указаний относительно волемической поддержки и сроков назначения вазопрессорной терапии. Хотя мы и отметили некоторую пользу генетической предрасположенности к высокому кровяному давлению, неясно, насколько эффективным может быть восстановление артериального давления у недоношенных детей в зависимости от применяемого катехоламина (дофамин, добутамин, норадреналин). Эти важные вопросы могут быть решены только с помощью нового адекватного клинического проспективного рандомизированного исследования.

Кроме того, наша работа имеет несколько ограничений. Благодаря минимальному эффекту каждого полиморфизма, очень сложно протестировать прямое влияние одиночных полиморфизмов на артериальное давление. При оценке сочетанного действия генов на изучаемый количественный или качественный фенотип можно столкнуться с методической ошибкой при подсчете индекса генетического риска, под которым понимается суммарное число аллелей, ассоциированных с заболеванием [9]. В идеале такие исследования будут давать весомый вклад в анализ мониторинга данных артериального давления и таких эндогенных факторов, как уровень кортизола, и экзогенных воздействий, как дозирование катехоламина. Это, как мы надеемся, приведет к идентификации наиболее важных генетических вариантов, которые могут быть использованы для принятия терапевтических решений. Необходимо также помнить, что возможны различия в индивидуальных клинических особенностях развития артериальной гипертензии у пациентов (средовые факторы). Все это требует дальнейшего подтверждения полученных результатов на более крупной популяции больных.

Заключение

Носительство рисковых аллелей генов предрасположенности к артериальной гипертензии у взрослых, не уменьшает риск развития артериальной гипотензии у недоношенных новорожденных.

Недоношенные новорожденные с артериальной гипотензией достоверно чаще являются носителями доминантного аллеля C гена *eNOS* rs1549758 и, возможно, детям с генотипом CC гена *eNOS* rs1549758 может требоваться более длительная вазопрессорная терапия.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Perak A.M., Lancki N., Kuang A., Labarthe D.R., Allen N.B., Shah S.H.* HAPO Follow-Up Study Cooperative Research Group. Associations of maternal cardiovascular health in pregnancy with offspring cardiovascular health in early adolescence. JAMA 2021; 325(7): 658–668. DOI: 10.1001/jama.2021.0247
2. Руководство по перинатологии. Под ред. Д.О.Иванова. СПб: Информ-Навигатор, 2015; 1216. [Guide to Perinatology. Editor D.O. Ivanov. SPb: Inform-Navigator, 2015; 1216. (in Russ.)]
3. *Crump C., Howell E.A., Stroustrup A., McLaughlin M.A., Sundquist J., Sundquist K.* Association of Preterm Birth With Risk of Ischemic Heart Disease in Adulthood JAMA Pediatr 2020; 76(1): 57–67. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.1327
4. *Risnes K., Bilsteen J.F., Brown P., Pulakka A., Andersen A.-M.N., Opdahl S.* Mortality among young adults born preterm and early term in 4 Nordic nations. JAMA Netw Open 2021; 4(1): e2032779 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.32779
5. *Göpel W., Mirja M., Rabe H., Borgmann J., Rausch T.K., Faust K.* Genetic background of high blood pressure is associated with reduced mortality in premature neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2020; 105: F184–F189. DOI:10.1136/archdischild-2019–317131
6. *Faust K., Härtel C., Preuß M., Rabe H., Roll C., Emeis M.* Short-term outcome of very-low-birth weight infants with arterial hypotension in the first 24 h of life. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015; 100: F388–F392. DOI: 10.1136/archdischild-2014–306483
7. *Петри А., Сэбин К.* Наглядная статистика в медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003; 144. [Petri A., Sabin K. Visual statistics in medicine. M.: GEOTAR-Media, 2003; 144. (in Russ.)]
8. *Кребс Дж., Голдшейн Э., Килпатрик С.* Гены по Льюину. М.: Лаборатория Знаний, 2020; 920. [Krebs Dzh., Goldshejn E., Kilpatrik S. Genes by Lewin. M.: Laboratoriya Znanij, 2020; 920. (in Russ.)]
9. *Muñoz M., Pong-Wong R., Canela-Xandri O., Rawlik K., Chris S., Haley C.S., Tenesa A.* Evaluating the contribution of genetics and familial shared environment to common disease using the UK Biobank. Nat Genet 2016; 48: 980–983. DOI: 10.1038/ng.3618

Поступила: 11.08.22

Received on:2022.08.11

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

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

Нейроспецифические маркеры поражения головного мозга у детей раннего возраста

М.С. Панова[1], А.С. Панченко[1], А.М. Зиганшин[2], В.А. Мудров[1]

[1]ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава Росси, Чита, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Neurospecific markers of brain damage in infants

M.S. Panova[1], A.S. Panchenko[1], A.M. Ziganshin[2], V.A. Mudrov[1]

[1]Chita State Medical Academy, Chita, Russia;
[2]Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Своевременная диагностика поражений головного мозга у детей раннего возраста важна для профилактики развития и прогрессирования неврологических заболеваний.
Цель исследования. Оценка нейроспецифических лабораторных показателей у детей первого года жизни со структурными изменениями головного мозга.
Материал и методы. Проведено клинико-лабораторное обследование 50 детей первого года жизни, рожденных на доношенном сроке. В сыворотке крови определены концентрации нейротрофического фактора роста (BDNF), фракталкина (CX3CL-1), моноцитарного хемотаксического протеина (CCL2), триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках 1-го и 2-го типов (TREM-1, TREM-2), трансформирующего ростового фактора-β1 (TGF-β1), фактора роста нерва бета (β-NGF), визиноподобного белка-1 (VILIP-1), фактора роста сосудов эндотелия (VEGF), рецептора конечных продуктов гликозилирования (sRAGE), интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-18, фактора некроза опухоли альфа (TNF-α).
Результаты. Выявлены предикторы поражения головного мозга у детей раннего возраста, рожденных на доношенном сроке и имеющих в анамнезе анте- и интранатальную гипоксию. Уровень TGFB-1 у детей со структурными изменениями головного мозга превышал таковой в группе контроля в 1,4 [1,1; 1,6] раза, уровень AntiGRIN2A — в 1,6 [1,1; 2,0] раза, что позволяет считать указанные параметры биомаркерами поражения головного мозга.
Заключение. На основании полученных результатов рекомендуется дополнительное лабораторное обследование детей, перенесших анте- и интранатальную гипоксию, включающее определение уровня таких биомаркеров нейроповреждения, как TGFB-1 и AntiGRIN2A. Данное исследование будет способствовать своевременному выявлению нарушений центральной нервной системы и началу терапии с целью предотвращения развития и прогрессирования неврологической патологии в детском возрасте.

Ключевые слова: *дети, нейроповреждение, головной мозг, нейроспецифические маркеры.*

Для цитирования: *Панова М.С., Панченко А.С., Зиганшин А.М., Мудров В.А. Нейроспецифические маркеры поражения головного мозга у детей раннего возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 55–61. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–55–61*

Timely diagnosis of brain lesions in infants is important for preventing the development and progression of neurological diseases.
Purpose. The study aimed at investigation of neurospecific laboratory parameters in children of 1 year of age with structural changes in the brain.
Material and methods. The clinical and laboratory examination of 50 children of 1 year of age, born at full term, was carried out. Serum concentrations of neurotrophic growth factor (BDNF), fractalkine (CX3CL-1), monocytic chemotactic protein (CCL2), trigger receptor expressed on myeloid cells-1, 2 (TREM-1, TREM-2), transforming growth factor-β1 (TGF-β1), nerve growth factor-β (β-NGF), visinin-like protein-1 (VILIP-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), glycosylation end product receptor (sRAGE), interleukin (IL)-6, IL-18, and tumor necrosis factor α (TNF-α).
Results. Predictors of brain damage in full-term infants have been identified. The level of TGFB-1 in children with structural changes in the brain exceeded that of the control group by 1.4 [1.1; 1.6] times, the level of AntiGRIN2A — 1.6 [1.1; 2.0] times, which makes it possible to consider these parameters as biomarkers of brain damage.
Conclusion. Based on the results obtained, an additional laboratory examination of children who have undergone ante- and intranatal hypoxia is recommended, including the determination of the level of neurodamage biomarkers such as: TGFB-1 and AntiGRIN2A. This study will contribute to the timely detection of disorders of the central nervous system and the initiation of therapy to prevent the development and progression of neurological pathology in childhood.

Key words: *children, neurodamage, brain, neurospecific markers.*

For citation: *Panova M.S., Panchenko A.S., Ziganshin A.M., Mudrov V.A. Neurospecific markers of brain damage in infants. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 55–61 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–55–61*

Медицинская помощь беременным женщинам и новорожденным детям в России совершенствуется с каждым годом. По данным последнего статистического анализа, в целом по стране отмечается снижение частоты возникновения патологических состояний плода на 25,5% [1]. Однако анте- и интранатальная гипоксия плода остается одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Последствия перенесенной гипоксии в результате поражения центральной нервной системы (ЦНС) могут проявляться не только в неонатальном периоде, но и в другие периоды детства [2–5]. Поэтому актуальны вопросы как совершенствования терапии, так и профилактики этих состояний.

Одно из основных звеньев патогенеза гипоксического поражения головного мозга — воспалительная реакция с участием цитокинов [4]. С учетом того, что процесс повреждения головного мозга не закан-

чивается периодом новорожденности и нейровоспаление может продолжаться годами, важно катамнестическое наблюдение за детьми с гипоксическим анамнезом с определением нейроспецифических показателей повреждения головного мозга. Многие из таких маркеров не были изучены в детском возрасте. В связи с изложенным представляется интересным изучение маркеров нейровоспаления у детей раннего возраста с гипоксическим анамнезом в анте- и интранатальном периодах.

Цель исследования: оценка нейроспецифических лабораторных показателей у детей 1 года жизни со структурными изменениями головного мозга.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проведено на базе Детского клинического медицинского центра г. Читы в период с 2018 по 2021 г. и включало проспективный анализ 50 амбулаторных карт (ф. 112) детей в возрасте 1 года жизни, оценку маркеров повреждения нервной ткани в сыворотке крови. В ходе исследования дети были разделены на 2 группы: 1-я (контрольная) группа — 30 здоровых детей, не имеющих изменений в головном мозге; 2-я группа — 20 детей со структурными изменениями головного мозга.

Критерии включения в исследование: рождение на доношенном сроке (37–41-я неделя), наличие структурных изменений головного мозга по данным нейросонографии и компьютерной томографии, наличие информированного добровольного согласия родителей на участие в исследовании. Критерии исключения: недоношенность (срок гестации менее 37 нед), воспалительные заболевания, хромосомные, генетические и врожденные заболевания у детей, отсутствие структурных изменений головного мозга по данным нейросонографии и компьютерной томографии, отказ родителей от участия в исследовании.

Нейросонографию осуществляли с помощью системы ультразвукового сканирования SONOLIN Q60 S; электроэнцефалографию — компьютерного 16-канального электроэнцефалографа «Нейрон-Спектр-2» компьютерную томографию головного мозга — аппаратом Aquilion 64 (Toshiba). Среди изменений по данным нейросонографии преобладало расширение наружных ликворных пространств — 35% (7/20). Кисты головного мозга отмечались в 25% (5/20) случаях, дилатация желудочков — в 15% (3/20). По 10% (2/20) случаев приходилось на умеренный перивентрикулярный отек и повышение индекса резистентности артериального кровотока. Другие изменения встречались в единичных случаях (по 5%): наружная гипертензия (1/20), лентикулярная васкулопатия (1/20), внутренняя гидроцефалия (1/20) и снижение индекса резистентности артериального кровотока (1/20). По данным компьютерной томографии, у 10% (2/20) детей выявлены атрофические изменения головного мозга и у 5% (1/20) — диффузная порэнцефалия, гидроцефалия.

Лабораторное исследование включало определение таких показателей, как нейротрофический фактор роста (BDNF), фракталкин (CX3CL-1), моноцитарный хемотаксический протеин (CCL2), триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1-го и 2-го типов (TREM-1, TREM-2), трансформирующий ростовой фактор-β1 (TGF-β1), фактор роста нерва β (β-NGF), визиноподобный белок-1 (VILIP-1), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептор конечных продуктов гликозилирования (sRAGE), интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-18, фактор некроза опухоли α (TNF-α). Оценку проводили методом проточной флуориметрии на проточном цитометре CytoFLEX (Beckman Coulter, США) с использованием коммерческой тест-системы LEGENDplex TM Human Neuroinflammation Panel 1 (13-plex) (BioLegend, США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Для определения антител к белку NR2 (NMDA) использовали иммуноферментный анализ в сыворотке периферической крови методом твердофазного иммуноферментного анализа («сэндвич»-метод).

Статистический анализ. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. Анализ нормальности распределения количественных признаков с учетом численности исследуемых групп проводили путем оценки критерия Шапиро–Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей: *Me* [Q_1; Q_3]. Сравнение исследуемых групп осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни. Во всех случаях различия при $p<0,05$ считали статистически значимыми. Информативность значимых маркеров определяли с помощью ROC-анализа. Для оценки силы взаимосвязи использовали коэффициент Крамера (V). Статистическую обработку

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Панова Марина Сергеевна — асс. кафедры пропедевтики детских болезней Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000–0003–3144–4889

Панченко Александра Сергеевна — д.м.н., доц., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000–0003–2313–3941

Мудров Виктор Андреевич — к.м.н., доц. кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000–0002–5961–5400
672090 Чита, ул. Горького, д. 39 А

Зиганшин Айдар Миндиярович — к.м.н., доц. кафедры акушерства и гинекологии с курсом дополнительного профессионального образования Башкирского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000–0001–5474–1080
e-mail: Zigaidar@yandex.ru
450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3

полученных данных осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США).

В ходе проведения электроэнцефалографии в исследуемых группах не определено статистически значимых различий: в 1-й группе изменения наблюдались в 10,0% (3/30), во 2-й группе — также в 10,0% (2/20) случаев (χ^2=0,0; df=1; p=1,0). В 2 случаях выявлены несоответствие биоэлектрический активности мозга возрасту и диффузная эпилептиформная активность; по одному случаю пришлось на выраженный гипертензионный синдром, выраженные диффузные изменения биоэлектрический активности с большей заинтересованностью центральных и затылочных отделов и легкий гипертензионный синдром.

Внутриутробную гипоксию/асфиксию в родах перенесли 13 (43,3%) детей 1-й группы, и 16 (80,0%) детей 2-й группы. Таким образом, можно сделать заключение, что внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах увеличивает риск развития структурных изменений в головном мозге к одному году жизни в 5 и более раз (отношение шансов 5,2; 95% доверительный интервал 1,4–19,6; p=0,01). Данное заключение обладает умеренной силой (V=0,36; p=0,01), что подтверждает актуальность поиска методов профилактики последствий внутриутробной гипоксии и асфиксии в родах.

При оценке нервно-психического развития (табл. 1) большинство детей имели I группу. Дети II группы нервно-психического развития имели отставание по таким навыкам, как движения общие, навыки, речь активная. В III группе отмечалось отставание по движениям общим и рукой, навыкам и речи активной. Дети IV и V групп имели отставание по всем критериям. Однако между двумя исследуемыми группами отсутствуют статистически значимые различия в нервно-психическом развитии детей в возрасте 1 года жизни. Это свидетельствует о том, что стандартное клиническое обследование не обладает достаточной информативностью в данный возрастной период.

Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2017 г. N 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» все дети были осмотрены неврологом в 1 год жизни. Неврологический диагноз был выставлен 6 (20,0%) детям 1-й группы и 12 (60,0%) детям 2-й группы (χ^2=8,3; df=1; p=0,004). Структура неврологических диагнозов: перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза — 22,2% (4/18), задержка моторного развития — 16,6% (3/18), эпилепсия — 11,1% (2/18), резидуальная энцефалопатия — 11,1% (2/18), гипервозбудимость — 11,1% (2/18), судорожный синдром — 11,1% (2/18), задержка речевого развития — 11,1% (2/18), детский церебральный паралич — 5,5% (1/18), нарушение сна — 5,5% (1/18), гипертензионно-гидроцефальный синдром — 5,5% (1/18), синдром пирамидной недостаточности — 5,5% (1/18), аноксическое поражение ЦНС с исходом в гидроцефалию, декортикация, децеребрация — 5,5% (1/18), миотонический синдром — 11,1% (2/18).

Таблица 1. **Распределение детей по группам нервно-психического развития (НПР)**
Table 1. **Distribution of children by neuropsychic development groups**

Группа НПР	Исследуемая группа: 1-я (без структурных изменений; n=30)	Исследуемая группа: 2-я (со структурными изменениями; n=20)	Тестовая статистика
I	24 (80,0%)	14 (70,0%)	χ^2=2,7; df=4; p=0,6
II	4 (13,3%)	4 (20,0%)	
III	1 (3,3%)	1 (5,0%)	
IV	1 (3,3%)	0	
V	0	1 (5,0%)	

Расчеты показывают, что вероятность развития неврологического заболевания у детей со структурными изменениями головного мозга возрастает в 6 раз и более (отношение шансов 6,0; 95% доверительный интервал 1,7–21,3; p=0,004). Учитывая, что выявлена достаточная сила связи (V=0,41, p=0,004), можно сделать заключение о целесообразности использования методов нейровизуализации у детей с гипоксическим анамнезом. Применение данного метода диагностики обеспечит принятие своевременных терапевтических мер, что позволит предотвратить прогрессирование неврологической патологии.

Таким образом, у доношенных новорожденных детей, имевших в анамнезе хроническую внутриутробную гипоксию и асфиксию в родах, развивались различные варианты неврологических расстройств в постнатальном периоде, часть из которых подтверждалась результатами проведенных нейровизуализирующих исследований. Однако не все дополнительные инструментальные методы диагностики могут позволить распознать патологический процесс и не всегда нейроповреждение проявляется в раннем возрасте. Для диагностирования возможного нейроповреждения у детей в 1 год жизни был выполнен анализ уровня биохимических нейроспецифических показателей (табл. 2).

Уровень TGF-β1 у детей со структурными изменениями головного мозга превышал таковой у контрольной группы в 1,4 [1,1; 1,6] раза, уровень Anti-GRIN2A — в 1,6 [1,1; 2,0] раза, что позволяет считать данные параметры биомаркерами структурных изменений головного мозга (p<0,05). С учетом того, что структурные изменения головного мозга во много

раз увеличивают риск развития неврологической патологии, проведен анализ достоверности параметров TGF-β1 и AntiGRIN2A (табл. 3), который показал высокую информативность каждого из исследуемых показателей.

Обсуждение

Клетки иммунной системы постоянно взаимодействуют с головным мозгом. Резидентными врожденными иммунными клетками головного мозга является микроглия, составляющая 10–15% от общей глии. Большее количество этих макрофагов сосредоточено в сером веществе. В развивающемся головном мозге ребенка постоянно происходит нейрогенез с формированием большого числа нейронов. В нормальных условиях микроглия влияет на процесс созревания ЦНС. Она фагоцитирует клеточные остатки (в том числе нейронов, подвергшихся апоптозу) и высвобождает трофические факторы, принимает участие в синаптическом формировании. В патологических гипоксических условиях микроглия активируется и возникает миграция периферических макрофагов, моноцитов и нейтрофилов, высвобождаются цитокины и хемокины. Таким образом возникает нейровоспалительный ответ. Воспалительные реакции в ЦНС сопровождают гипоксически-ишемическую энцефалопатию, инфекционный процесс, черепно-мозговую травму, аутоиммунные и нейродегенеративные заболевания [2–4]. Вследствие гипоксии микроглия способствует возникновению цитотоксичности за счет высвобождения протеаз, провоспалительных цитокинов и N-метил-d-аспартата (NMDA)-опосредованной эксайтотоксичности.

Глутамат — медиатор, возбуждающий синаптическую передачу в головном мозге, NMDA-рецепторы стимулируются при воздействии его высоких концентраций [4–6]. Был проведен ряд исследований, включающих как диагностическую роль определения уровня антител к глутаматным рецепторам при ишемии мозга, эпилепсии, аутоиммунном энцефалите, психических расстройствах, нейродегенеративных заболеваниях, так и терапевтическую (например, препаратов для их блокирования) [7–9]. В развивающемся головном мозге плотность глута-

Таблица 2. **Биохимические показатели в исследуемых группах**
Table 2. **The biochemical parameters in the studied groups**

Маркер	Исследуемая группа		Тестовая статистика
	1-я (без структурных изменений; *n*=30)	2-я (со структурными изменениями; *n*=20)	
VLIP-1, пг/мл	**107,6 [97,8; 123,2]**	**115,0 [92,8; 125,9]**	**U=284,0; *p*=0,75**
CCL2, пг/мл	161,1 [156,5; 223,6]	164,0 [148,6; 221,4]	U=297,0; *p*=0,95
TREM-2, пг/мл	823,5 [800,5; 1015,3]	698,0 [687,8; 908,2]	U=237,0; *p*=0,21
DNF, пг/мл	37876,1 [35451,6; 42583,7]	40919,4 [40506,6; 44218,3]	U=232,0; *p*=0,18
TGF-β1, пг/мл	20,0 [19,2; 23,6]	27,1 [25,4; 30,7]	U=175,0; *p*=0,013
VEGF, пг/мл	103,6 [100,3; 107,8]	103,9 [101,5; 111,5]	U=280,0; *p*=0,69
ИЛ-6, пг/мл	6,7 [6,2; 8,3]	5,8 [5,7; 7,6]	U=294,0; *p*=0,91
TREM-1, пг/мл	157,8 [135,3; 175,3]	136,5 [128,1; 187,2]	U=295,0; *p*=0,92
NGF-β, пг/мл	20,3 [19,6; 23,4]	19,9 [19,1; 25,4]	U=297,0; *p*=0,95
ИЛ-18, пг/мл	115,8 [113,8; 144,4]	142,6 [124,2; 182,2]	U=276,0; *p*=0,64
TNF-α, пг/мл	50,9 [47,7; 56,1]	48,0 [46,9; 57,7]	U=290,5; *p*=0,85
sRAGE, пг/мл	15,4 [15,0; 19,6]	12,4 [11,3; 14,8]	U=238,0; *p*=0,22
CX3CL-1, пг/мл	3,0 [2,9; 3,3]	2,8 [2,8; 3,2]	U=282,0; *p*=0,72
AntiGRIN2A, нг/мл	2,5 [2,4; 3,3]	4,1 [3,5; 4,7]	U=180,0; *p*=0,017

Таблица 3. **Оценка информативности значимых биомаркеров в диагностике структурных изменений головного мозга у детей в 1 год**
Table 3. **Evaluation of the information content of significant biomarkers in the diagnosis of structural changes in the children's brain at the age of 1 year**

Маркер	Порог	Se	Sp	Ac	AUC (95% ДИ)	Сила связи Крамера
TGF-β1	≥21,4	0,75	0,63	0,68	0,71 (0,56–0,85)	V=0,38; *p*=0,008
AntiGRIN2A	≥2,43	0,70	0,67	0,68	0,70 (0,55–0,85)	V=0,36; *p*=0,01

Se (Sensitivity) — чувствительность; Sp (Specificity) — специфичность; Ac (Accuracy) — точность, AUC (Area Under Curve) — площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций; ДИ — доверительный интервал.

матных рецепторов высокая, но их роль при активации заключается больше в защите нейронов в отличие от таковой у взрослых людей [8]. Исследование Г.П. Правдухиной и А.П. Скоромец (2012) [7] выявило положительную динамику нервно-психического развития детей при применении нейропептидного биорегулятора. Установлено, что количество антител AntiGRIN2A у детей со структурными изменениями головного мозга, по данным нейровизуализации, было значительно выше, чем у здоровых детей. Таким образом, исследование титра антител к глутаматным рецепторам по настоящее время представляется актуальным и изменение их уровня может использоваться для диагностики процесса нейроповреждения у детей.

Изучая процессы разрушения нервной ткани, для разработки лабораторной патогенетически обоснованной диагностики неврологических заболеваний у детей в первую очередь стоит обратить внимание на вещества, способствующие защите нервной ткани, например нейротрофины. Они регулируют выживание нейронов и нейрогенез, обеспечивая внутри- и внеутробное развитие ЦНС и соответственно играют важную роль при развитии неврологической патологии [9–16]. Исследование VEGF у детей с ишемическим поражением ЦНС показало его высокие концентрации в острую фазу. Чем тяжелее неврологические проявления, тем выше были уровни этого маркера [10, 11]. Нейротрофин BDNF экспрессируется в развивающемся, зрелом мозге и синтезируется в нейронах, астроцитах, клетках микроглии, эндотелия и др. Его концентрация также зависит от фазы патологического процесса: в острую фазу гипоксического поражения он повышается, в отсроченные (особенно с тяжелой неврологической патологией) — уменьшается [12, 13]. В процессах выживания и гибели клеток, ангиогенеза, воспаления и ремоделирования тканей немаловажную роль играет NGF. Он может быть надежным диагностическим маркером степени выраженности неврологического дефицита у детей первого года жизни. У детей с неврологическими заболеваниями отмечалось снижение этого показателя, а после терапии и реабилитации он повышался [14]. Концентрации перечисленных нейротрофинов статистически значимо не различались в исследуемых нами группах.

Положительный результат показал TGF-β, который также принимает участие в нейрогенезе, выживании и миграции нейронов, фиксации радиального глиального слоя, формировании гематоэнцефалического барьера. Дефицит этого фактора ассоциируется с гибелью нейронов [15, 16]. У больных с аутизмом на фоне снижения неврологического дефицита наблюдалось увеличение концентрации TGF-β [16]. Результаты настоящего исследования позволяют судить о TGF-β как о маркере повреждения нервной ткани, поскольку у детей со структурными изменениями головного мозга его уровень был выше, чем у детей без патологии.

Нейрохимокины также изучаются не только при патологии ЦНС, но и при физиологических процессах [17–19]. Хемокин CX3CL1 (фракталкин) и его рецептор CX3CR1 экспрессируются нейронами в ЦНС и защищают головной мозг в ишемических условиях, активируя нейропротецию, сдерживая тем самым воспалительный процесс. Высокие уровни данного маркера постоянно продуцируются нейронами в пределах конечного и промежуточного мозга, в коре головного мозга, гиппокампе, миндалине, базальных ганглиях и обонятельной луковице [17]. Другой хемокин — CCL2 — секретируется моноцитами, макрофагами и дендритными клетками, фибробластами, эндотелиоцитами и другими клетками, вовлекаясь как в патогенез нейродегенеративных заболеваний (в том числе наследственных — болезнь Сандхоффа, Фарбера и Гоше), так и в процесс перинатального ишемического инсульта [18, 19]. Данное исследование значимых результатов в отношении хемокинов не показало.

Различия по уровням других цитокинов между сравниваемыми группами также не были статистически значимыми. ИЛ-6 может потенциально оказывать как протективный, так и повреждающий эффекты. В острых гипоксических состояниях его уровень повышается, что оказывает повреждающее действие на ЦНС; в отсроченных фазах формируется нейропротективный эффект [3, 4]. ИЛ-18 — один из ключевых цитокинов, участвующих в формировании врожденного и приобретенного иммунного ответа, стимулирует выработку многих цитокинов, в том числе TNF-α [20, 21]. Повышенные уровни данного цитокина обнаружены у детей с гипоксическим поражением головного мозга [22].

Был исследован также ряд специфических маркеров: VILIP-1, TREM-1, TREM-2, sRAGE. У взрослого населения обнаруживались их повышенные уровни при различных неврологических заболеваниях, в том числе нейродегенеративных. Настоящее исследование не дало положительных результатов для этих маркеров [23–26].

Таким образом, маркеры TGF-β и AntiGRIN2A информативны у детей раннего возраста и могут быть использованы в качестве независимых показателей повреждения головного мозга.

Выводы

1. У детей первого года жизни из группы риска развития заболеваний ЦНС целесообразно определять уровни специфических нейромаркеров.

2. Определение концентраций TGF-β и AntiGRIN2A в крови может послужить дополнительным методом диагностики, позволяющим предупредить прогрессирование неврологической патологии у детей за счет своевременно начатой терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Голубев Н.А., Огрызко Е.В., Залевская О.В., Капустина М.В.* Заболеваемость и патологические состояния беременных в Российской Федерации. Российский вестник акушера-гинеколога 2021; 21(3): 11–19. [*Golubev N.A., Ogryzko E.V., Zalevskaya O.V., Kapustina M.V.* Morbidity and pathological conditions of pregnant women in the Russian Federation. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa 2021; 21(3):11–19. (in Russ.)] DOI: 10.171 16/rosakush20212103111
2. *Janowska J., Sypecka J.* Therapeutic strategies for leukodystrophic disorders resulting from perinatal asphyxia: focus on myelinating oligodendrocytes Mol Neurobiol 2018; 55(5): 4388–4402. DOI: 10.1007/s12035–017–0647–7
3. *Moral Y., Robertson N.J., Goni-de-Cerio F., Alonso-Alconada D.* Neonatal hypoxia-ischemia: cellular and molecular brain damage and therapeutic modulation of neurogenesis. Rev Neurol 2019; 68(1): 23–36.
4. *Riljak V., Kraf J., Daryanani A., Jiruska P., Otahal J.* Pathophysiology of perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy — biomarkers, animal models and treatment perspectives. Physiol Res 2016; 65(5): 533–545. DOI: 10.33549/physiolres.933541
5. *Чувакова Т.К., Карин Б.Т.* Нейрохимические нарушения при гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей. Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan 2017; 45(3): 141–144. [*Chuvakova T.K., Karin B.T.* Neurochemical disorders in hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan 2017; 45(3): 141–36. (in Russ.)]
6. *Placha K., Luptakova D., Baciak L., Ujhazy E., Juranek I.* Neonatal brain injury as a consequence of insufficient cerebral oxygenation. Neuro Endocrinol Lett 2016; 2(37): 79–96
7. *Правдухина Г.П., Скоромец А.П.* Влияние нейропептидного биорегулятора на динамику неврологических и нейроиммунологических изменений у детей 1-го года жизни с перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатией. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова 2012; 4: 78–83. [*Pravdukhina G.P., Skoromets A.P.* Influence of a neuropeptide bioregulator on the dynamics of neurological and neuroimmunological changes in children of the 1st year of life with perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova 2012; 4: 78–83. (in Russ.)]
8. *Моргун А. В., Кувачева Н. В., Таранушенко Т. Е., Хилажева Е. Д., Малиновская Н.А., Горина Я.В. и др.* Современные представления о патогенезе перинатального ишемического повреждения клеток нейроваскулярной единицы головного мозга: молекулы-мишени для нейропротекции. Вестник РАМН 2013; 12: 26–35 [*Morgun A.V., Kuvacheva N.V., Taranushenko T.E., Khilazheva E.D., Malinovskaya N.A., Gorina Ya.V. et al.* Modern ideas about the pathogenesis of perinatal ischemic damage to cells of the neurovascular unit of the brain: target molecules for neuroprotection. Vestnik RAMN 2013; 12: 26–35. (in Russ.)]
9. *Gardoni F., Stanic J., Scheggia D., Benussi A., Borroni B., Di Luca M.* NMDA and AMPA Receptor Autoantibodies in Brain Disorders: From Molecular Mechanisms to Clinical Features. Cells 2021; 10(1): 77. DOI: 10.3390/cells10010077
10. *Cardenas-Rivera A., Campero-Romero A.N., Heras-Romero Y., Penagos-Puig A., Rincon-Heredia R., Tovar-Y-Romo L.B.* Early Post-stroke Activation of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 Hinders the Receptor 1-Dependent Neuroprotection Afforded by the Endogenous Ligand. Front Cell Neurosci 2019; 270(13): 270. DOI: 10.3389/fncel.2019.00270
11. *Sprincean M., Hadjiu H., Calcii C., Lupusor N., Griu C., Feghiu L. et al.* Vascular endothelial growth factor: an important biomarker in pediatric ischemic stroke. Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine (scientific journal) 2019; 3(1): 76–77. DOI: 10.29256 /v.03.01.2019. escbm49
12. *Пономаренко Ю.Н.* Нейротрофины в санаторно-курортной реабилитации детей с детским церебральным параличом. Вестник физиотерапии и курортологии 2019; 1: 78–83. [*Ponomarenko Yu.N.* Neurotrophins in the health resort rehabilitation of children with cerebral palsy. Vestnik fizioterapii i kurortologii 2019; 1: 78–83. (in Russ.)]
13. *Коробцов А.В., Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю.* Характеристика нейротрофинов и их локализация в неокортексе крыс при острой экспериментальной ишемии. Вестник новых медицинских технологий: электронный журнал 2018; 4: 235–241. [*Korobtsov A.V., Kalinichenko S.G., Matveeva N.Yu.* Characteristics of neurotrophins and their localization in the neocortex of rats in acute experimental ischemia. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy: elektronnyy zhurnal 2018; 4: 235–241. (in Russ.)]
14. *Голубова Т.Ф., Цукурова Л.А., Нуволи А.В., Власенко С.В.* Оценка состояния опиоидной системы у детей с аутизмом и динамика ее показателей в процессе дельфинотерапии. Вестник физиотерапии и курортологии 2017; 23(4): 83–87. [*Golubova T.F., Tsukurova L.A., Nuvoli A.V., Vlasenko S.V.* Assessment of the state of the opioid system in children with autism and the dynamics of its indicators in the process of dolphin therapy. Vestnik fizioterapii i kurortologii 2017; 23(4): 83–87. (in Russ.)]
15. *Araujo A.P., Diniz L.P., Eller C.M., de Matos B.G., Martinez R., Gomes F.C.* Effects of Transforming Growth Factor Beta 1 in Cerebellar Development: Role in Synapse Formation. Front Cell Neurosci 2016; 10: 104. DOI: 10.3389/fncel.2016.00104
16. *Al-Ayadhi L., Alhowikan A.M., Halepoto D.M.* Impact of Auditory Integrative Training on Transforming Growth Factor-beta1 and Its Effect on Behavioral and Social Emotions in Children with Autism Spectrum Disorder. Med Princ Pract 2018; 27 (1): 23–29. DOI: 10.1159/000486572
17. *Lauro C., Chece G., Monaco L., Antonangeli F., Peruzzi G., Rinaldo S. et al.* Fractalkine Modulates Microglia Metabolism in Brain Ischemia. Front Cell Neurosci 2019; 13: 414. DOI: 10.3389/fncel.2019.00414
18. *Колотов К.А., Распутин П.Г.* Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине. Пермский медицинский журнал 2018; 35 (3): 99–105 [*Kolotov K.A., Rasputin P.G.* Monocytic chemotactic protein-1 in physiology and medicine. Permskiy meditsinskiy zhurnal 2018; 35 (3) 99–105. (in Russ)]
19. *Zhao Y.C., Hu T., Chen Y., Du K.T.* Elevated Serum Levels of Monocyte Chemotactic Protein-1/Chemokine C-C Motif Ligand 2 are Linked to Disease Severity in Patients with Fibromyalgia Syndrome. Balkan Med J 2019; 36 (6): 331–336. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2019.2019.6.47
20. *Симбирцев А.С.* Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. Санкт-Петербург; Фолиант, 2018; 512 [*Simbirtsev A.S.* Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. St. Petersburg; Foliant, 2018; 512. (in Russ)]
21. *Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Гугуева А.В., Оксенюк О.С., Машкина Е.В., Дмитриева М.П.* Полиморфизм гена интерлейкина-18 у беременных с преждевременными родами. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова 2020; 2: 85–88. [*Kuznetsova N.B., Bushtyreva I.O., Gugueva A.V., Oksenyuk O.S., Mashkina E.V., Dmitrieva M.P.* Polymorphism of the interleukin-18 gene in pregnant women with preterm labor. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N. I. Pirogova 2020; 2: 85–88. (in Russ)]

22. *Massaro A.N., Wu Y.W., Bammler T.K., Comstock B., Mathur A., McKinstry R.C. et al.* Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxicischemic encephalopathy. J Pediatr 2018; 194: 67–75. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.10.060
23. *Ulland T.K., Song W.M., Huang S.C., Ulrich J.D., Sergushichev A., Beatty W.L. et al.* TREM2 Maintains Microglial Metabolic Fitness in Alzheimer's Disease. Cell 2017; 170 (4): 649–663. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.023
24. *Xu P., Zhang X., Liu Q., Xie Y., Shi Xia, Chen J. et al.* Microglial TREM-1 receptor mediates neuroinflammatory injury via interaction with SYK in experimental ischemic stroke. Cell Death Dis 2019; 10 (8): 555. DOI: 10.1038 / s41419–019–1777–9
25. *Шевцова А.И., Ткаченко В.А.* Конечные продукты гликирования и их рецепторы при сердечно-сосудистых заболеваниях. Журнал ГрГМУ 2019; 1: 11–16. [*Shevtsova A.I., Tkachenko V.A.* End products of glycation and their receptors in cardiovascular diseases. Zhurnal GrSMU 2019;1: 11–16 (in Russ)]
26. *Dulewicz M., Kulczyńska-Przybik A., Mroczko B.* Neurogranin and VILIP-1 as Molecular Indicators of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Mol Sci 2020; 21 (21): 8335. DOI: 10.3390/ijms21218335

Поступила: 07.04.22

Received on: 2022.04.07

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

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

Ранняя диагностика и оперативное лечение краниосиностоза

В.П. Иванов[1], Л.В. Сахно[2], А.М. Щетинина[1], А.В. Ким[1], С.В. Трущелева[1]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Early diagnosis and surgical treatment of craniosynostoses

V.P. Ivanov[1], L.V. Sakhno[2], A.M. Shchetinina[1], A.V. Kim[1], S.V. Trushcheleva[1]

[1]Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia;
[2]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Краниосиностоз — заболевание, характеризующееся преждевременным закрытием черепных швов. При этом каждому шву и их сочетанию соответствует определенный тип деформации.
Цель исследования. Выявление трудностей ранней диагностики различных форм краниосиностозов и оценка качества лечения пациентов с данной патологией в зависимости от возраста ребенка.
Материал и методы. Проведено анкетирование родителей пациентов с краниосиностозами, проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в 2018–2019 гг. В опросе приняли участие родители 107 детей. Основными задачами исследования были оценка своевременности выявления краниосиностоза в учреждениях первичного звена по месту жительства, сравнение методов верификации диагноза и представления результатов субъективной оценки родителями, результатов хирургического лечения в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.
Результаты. Средний возраст ребенка, при котором установлен диагноз «краниосиностоз» среди опрошенных, составил 5 мес, средний возраст пациентов, при котором выполнялось оперативное лечение, — 16 мес. Средняя длительность катамнеза 6 мес. Выявлено, что предварительный диагноз устанавливался неврологом и педиатром только в 21% случаев. Лишь в 28% случаев детей направляли к нейрохирургу, который подтвердил диагноз. В 38 (35,3%) случаях родители самостоятельно обращались за консультацией. Верификация диагноза при помощи компьютерной томографии была проведена у 55% пациентов.
Заключение. Наиболее важная проблема, на которую, на наш взгляд, следует обратить внимание — длительный период времени до обращения родителей пациентов к нейрохирургу в силу низкой осведомленности ряда специалистов первичного звена о диагностике краниосиностозов и попытки длительного наблюдения и консервативного лечения пациентов. Своевременность выявления краниосиностозов в периоде новорожденности и на первых месяцах жизни может значительно улучшить косметические и функциональные исходы заболевания.

Ключевые слова: *дети, краниосиностоз, скафоцефалия, тригоноцефалия, плагиоцефалия.*

Для цитирования: *Иванов В.П., Сахно Л.В., Щетинина А.М., Ким А.В., Трущелева С.В. Ранняя диагностика и оперативное лечение краниосиностоза. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 62–67. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–62–67*

Craniosynostosis is a craniofacial anomaly, characterized by premature fusion of one or more of the cranial sutures. Each suture and their combination correspond to a special type of deformation.
Purpose. The study aimed at indicating the difficulties of early diagnostics of various forms of the craniosynostosis and evaluating the quality of treatment of patients with this disease depending on their age.
Material and methods. A survey of parents with craniosynostosis who were treated at the Almazov National Medical Research Centre in 2018–2019 was conducted. The parents of 107 patients were surveyed. The main objectives of our research were: to evaluate the timeliness of diagnosis of craniosynostosis at primary health care at patient's place of residence; to compare the methods of diagnosis verification and to present the results of the parents' subjective assessment of the results of surgical treatment at the early and long-term postoperative period.
Results. The median age of children when they were diagnosed with craniosystosis was 5 months, the median age of patients when they underwent a surgical treatment was 16 months. The median duration of the catamnesis was 6 months. We revealed that the preliminary diagnosis was established by a neurologist and pediatrician only in 21% of cases. Only at 28% of cases, children were directed to neurosurgeon, who confirm the diagnosis. In 38 (35.3%) cases, patient's parents independently sought medical advice. The diagnosis was verified by the results of the computer tomography in 55% of patients. on because primary care specialists due to the lack of primary care specialists' awareness about the diagnosis of craniosynostoses and attempts at long-term monitoring and conservative treatment. The timeliness of detection of craniosynostosis in the newborn period and in the≈first month of life can significantly improve the cosmetic and functional outcomes of the disease.

Key words: *children, craniosynostosis, scaphocephaly, trigonocephaly, plagiocephaly.*

For citation: *Ivanov V.P., Sakhno L.V., Shchetinina A.M., Kim A.V., Trushcheleva S.V. Early diagnosis and surgical treatment of craniosynostoses. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 62–67 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–62–67*

Краниосиностоз — группа заболеваний, характеризующаяся преждевременным закрытием одного или нескольких швов костей черепа [1, 2]. Известно, что свод черепа человека состоит из нескольких костей, соединенных эластичными швами. Эти швы обеспечивают мобильность костей черепа при прохождении по родовым путям, а также его интенсивный рост в первые 2 года жизни — в период наибольшего увеличения интракраниального объема [3]. При преждевременном закрытии

черепного шва рост черепа перпендикулярно пораженному шву замедляется или остановливается, что приводит к формированию специфической деформации черепа и дальнейшему развитию краниоцеребральной диспропорции [4].

В соответствии с основными швами свода черепа выделяют несколько видов краниосиностоза: сагиттальный, метопический, коронарный, лямбдовидный. В некоторых случаях, чаще при синдромальном характере заболевания, возможно сочетание поражения нескольких швов. В редких случаях встречается синостоз чешуйчатых швов и швов основания черепа [5, 6]. В соответствии с пораженным швом выделяют несколько типичных краниальных деформаций: скафоцефалическая, тригоноцефалическая, плагиоцефалическая (передняя и задняя; рис. 1). При полисутуральном характере синостоза возможно сочетание отдельных видов деформаций. В данном случае стоит прибегать к нейровизуализационным методам диагностики и исключать синдромальный характер краниосиностоза.

Одной из актуальных проблем остается отсутствие согласия среди специалистов в отношении критериев диагностики краниосиностоза, показаний к хирургическому лечению и определению оптимального возраста для его проведения. Нередко неонатологи, педиатры и неврологи не осведомлены о необходимости направления ребенка с деформацией черепа к нейрохирургу для консультации, что приводит к запоздалой диагностике, плохому результату лечения и инвалидизации пациентов. Для определения возможных факторов, влияющих на несвоевременную диагностику краниосиностозов, а также оценки результатов лечения пациентов с данной патологией в зависимости от возраста ребенка было решено провести анкетирование среди родителей детей с краниосиностозами, получивших хирургическое лечение в нашей клинике.

Цель исследования: выявление трудностей ранней диагностики различных форм краниосиностозов и оценка качества лечения пациентов с данной патологией в зависимости от возраста ребенка

Характеристика детей и методы исследования

В опросе принимали участие родители 107 пациентов с краниосиностозами, находившихся на лечении в Национальном медицинского исследовательском центре им. В.А. Алмазова в 2018–2019 гг. В анкетах содержались вопросы о течении беременности, приеме препаратов, наличии у родителей вредных привычек, семейном анамнезе и наличии родственников с деформациями черепа. Следующая часть вопросов относилась к течению дооперационного периода: характер деформации, ее прогрессирование, наблюдение пациентов медицинскими работниками, методы диагностики, использованные при верификации диагноза. Заключительная часть анкеты содержала данные о течении послеоперационного периода: наличии отеков на лице, нарушениях сна, косметических результатов лечения.

Все родители подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Результаты и обсуждение

Среди 107 пациентов с краниосиностозами было 36 (33,6%) девочек и 71 (66,4%) мальчик. Сагиттальный краниосиностоз диагностирован у 53 (49,7%), метопический краниосиностоз — у 40 (37,2%), коронарный краниосиностоз — у 12 (11,2%) и сочетанные (в том числе синдромальные) синостозы — у 2 (1,9%) пациентов.

У 45 (42,1%) опрошенных матерей роды первые, у 47 (43,9%) — вторые, у 13 (12,1%) — третьи и у 2 (1,9%) — четвертые. У 39 матерей беременностей было больше, чем родов. Максимальное число беременностей (5) встречалось у 2 пациентов. Среди всей выборки пациентов только у 1 имелся семейный анамнез с наличием подобной деформации у двоюродного брата пациента, что ставит под сомнение наследственную предрасположенность к данной патологии. Примечательно, что среди 280 пациентов, оперированных по поводу краниосиностоза в Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова с 2016 по 2020 г., выявлено 10 случаев семейного анамнеза среди пациентов с изолированным краниосиностозом: 2 случая рождения близнецов с изолированными формами краниосиностозов (сагиттальный и метопический), 6 случаев выявления синостоза у второго ребенка в семье и 2 случая выявления синостоза у родителей ребенка. Имеется также наблюдение 2 случаев близнецов, из которых краниосиностоз имел место только у одного. Каждый из подобных случаев представляет редкость. В русскоязычной литературе нам удалось найти единственную публикацию, описывающую данный феномен [7].

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Иванов Вадим Петрович — врач-нейрохирург детского нейрохирургического отделения Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000–0002–1009–4077
Щетинина Алена Михайловна — врач-педиатр детского нейрохирургического отделения Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000–0002–0963–5315
e-mail: anela1993@mail.ru
Ким Александр Вонгиевич — д.м.н., доц., зав. детским нейрохирургическим отделением Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000–0002–6219–7270
Трущелева Светлана Валерьевна — клинический ординатор кафедры нейрохирургии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000–0002–3622–4976
197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Сахно Лариса Викторовна — врач-педиатр, к.м.н., доц. кафедры педиатрии им. акад. А.Ф. Тура Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000–0002–6818–6695
194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

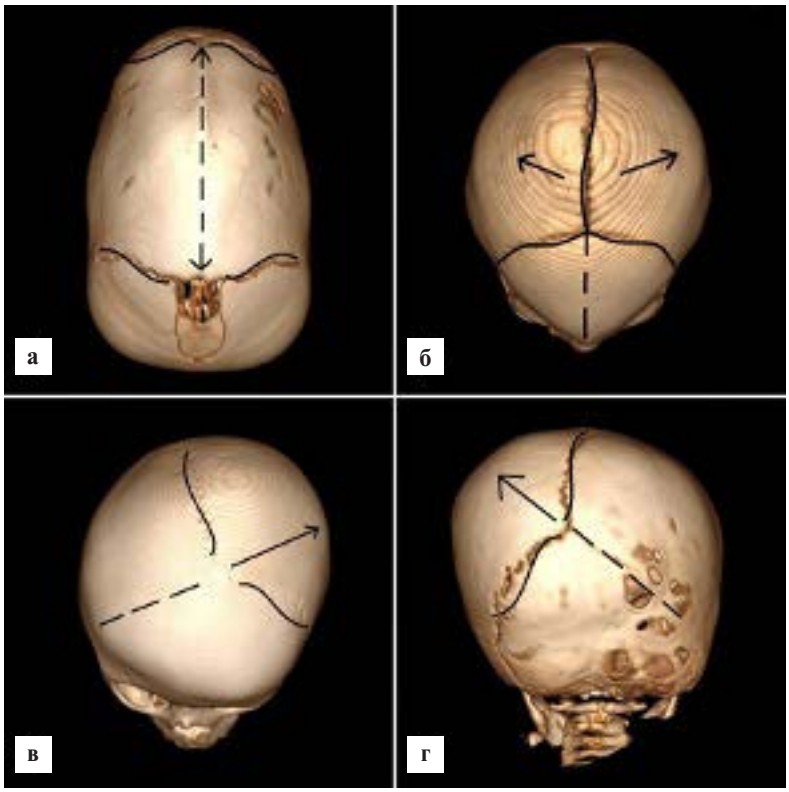

Рис. 1. **Основные деформации черепа в зависимости от пораженного шва.**
а — скафоцефалия (краниосиностоз сагиттального шва); б — тригоноцефалия (краниосиностоз метопического шва); в – передняя плагиоцефалия (краниосиностоз правого коронарного шва); г — задняя плагиоцефалия (краниосиностоз левого лямбдовидного шва). Составлено авторами.
Fig. 1. **The main deformities of the skull depending on the affected suture: a — scaphocephaly (craniosynostosis of the sagittal suture), б — trigonocephaly (craniosynostosis of the metopic suture), в – anterior plagiocephaly (craniosynostosis of the right coronary suture), г — posterior plagiocephaly (craniosynostosis of the left lambdoid suture). (composed by the authors).**

На наличие вредных привычек (курение и употребление алкоголя) указали 7 (6,5%) опрошенных, что не позволяет достоверно предположить этот фактор как причину данной патологии. Вероятно, родители могли недостаточно правдиво ответить на этот пункт анкеты. Имеются данные литературы о влиянии употребления алкоголя и табакокурения на риск мутации в генах *TWIST*, *FGFR2*, *FGFR3*, что может привести к формированию как изолированных, так и синдромальных форм краниосиностозов [8, 9].

На прием медицинских препаратов во время беременности указали 29 (27%) матерей. Наиболее часто такими препаратами были витаминные комплексы для беременных либо отдельные витамины. Отмечены единичные приемы антибактериальных препаратов, нестероидных противовоспалительных средств, что в обсуждаемой выборке пациентов не считается достоверным. Существуют данные литературы о влиянии приема витаминных комплексов на риск формирования краниосиностоза [10].

Обратили внимание на деформацию черепа при рождении 39 (36%) родителей, 18 (17%) проявили беспокойство о наличии деформации после раннего закрытия родничка. Только в 22 (21%) случаях на деформацию черепа синостотического характера при рождении указывали медицинские работники, а именно педиатры и акушеры. Все деформации черепа в нашей выборке пациентов соответствовали пораженному шву и были классическими. К особенностям можно отнести наличие большого родничка при рождении только у 80 (74,8%) пациентов. Средний возраст закрытия большого родничка — 3,8 мес, что является более ранним сроком по сравнению со среднестатистическим показателями у здоровых детей. Родители 61 (57%) пациента указывают на существенное прогрессирование деформации с возрастом.

Помимо деформации, в 48 (45%) случаях возникали другие жалобы: родители 36 (34%) пациентов жаловались на темповую задержку развития, 26 (24%) — на задержку речевого развития, 18 (17%) — на головные боли, 6 (6%) пациентов имели симптомокомплекс гипертензионного синдрома (частые головные боли, срыгивания, рвота, застойные явления на глазном дне). Долгое время наличие краниосиностоза считалось косметической патологией, и имеющиеся у детей жалобы не связывали с формой черепа. Однако в настоящее время имеется множество данных — результаты компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга, данных мониторинга внутричерепного давления,

указывающих на формирование у детей краниоцеребральной диспропорции с манифестацией в виде синдрома внутричерепной гипертензии, психопатологического синдрома и снижения когнитивных функций [11, 12]. Стоит отметить, что для изолированных форм краниосиностоза появление клинических симптомов характерно в позднем возрасте (2–6 лет), что связано с большими компенсаторными возможностями интракраниального комплаенса у детей.

В выборке перенесших оперативное лечение ранее было 8 пациентов. Так, в Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова ранее лечение получили 2 ребенка: один — по поводу краниальной деформации и другой — с сочетанием краниосиностоза и гидроцефалии. Были выполнены малоинвазивная сутурэктомия сагиттального шва и вентрикулоперитонеальное шунтирование соответственно. Кроме того, было 6 (5,5%) пациентов, перенесших оперативное лечение в других медицинских учреждениях и обратившихся в связи с неудовлетворительными результатами лечения.

В анализируемый выборке было 14 (13%) малоинвазивных эндоскопических сутурэктомий, 40 (38%) тотальных реконструкций черепа с применением биодеградируемых пластин, 41 (38%) фронтоорбитальная реконструкция и 12 (11%) вмешательств задней краниальной дистракции. Указанные методы лечения стандартные при различных формах краниосиностозов [13–15]. В настоящее время наиболее предпочтительный метод коррекции — малоинвазивная сутурэктомия. Этот метод дает хорошие косметические и функциональные результаты при сагиттальном краниосиностозе [16, 17]. Такие операции следует выполнять у детей до 4 мес, когда мобильность швов и толщина костей свода черепа позволяют деформации регрессировать после устранения точки фиксации — синостозированного шва. Более того, наилучшие косметические и функциональные результаты лечения можно получить при выполнении любого типа оперативной коррекции краниосиностоза в возрасте ребенка до 1 года [18, 19]. Необходимо учитывать это при планировании обследования и лечения детей с краниосиностозами.

Таким образом, своевременность оперативного лечения пациентов с краниосиностозами напрямую зависит от ранней диагностики. Поздним считалось обращение к нейрохирургу в возрасте более 12 мес. По данным анкетирования и анализа медицинских документов выявлено, что средний возраст ребенка к моменту постановки диагноза достигает 5 мес, средний возраст пациента при проведении оперативного лечения — 16 мес. Увеличение среднего возраста оперативного лечения связано, с одной стороны, с поздним выявлением некоторых форм краниосиностозов, при которых малоинвазивные методы коррекции неэффективны, с другой — с большим периодом консервативного лечения или наблюдения пациентов с установленным диагнозом. По данным анкеты, 12 (12%) пациентов длительно получали лечение у остеопатов без положительного эффекта.

Среди специалистов, выявивших краниосиностоз, были нейрохирурги в 31 (28,8%) случае, невролог — в 27 (25%), педиатр, акушер-гинеколог и рентгенолог — по 3 (2,8%) случая, детский хирург в 1 (0,9%) и мануальный терапевт также в 1 (0,9%) случае. В 38 (35,3%) случаях родители самостоятельно обращались за консультацией непосредственно в амбулаторное отделение федерального центра в связи с прогрессированием деформации.

Нами проведен анализ среднего времени выявления краниосиностоза в соответствии с регионом проживания. Полученные данные изложены в виде карты выявляемости, и среди опрошенных самые поздние сроки выявления краниосиностозов констатированы в Северо-Западном федеральном округе, республиках Крым, Дагестан, Еврейской автономной области, Калининградской и Омской областях (рис. 2).

Инструментальные методы диагностики применялись в 69 (64%) случаях. Компьютерная томография выполнена 41 (59%) пациенту, нейросонография — 14 (21%), рентгенография и магнитно-резонансная томография — по 7 (10%). В настоящее время изолированные формы краниосиностозов при классической картине деформации черепа не требуют дополнительных методов диагностики при общем соматическом и неврологическом здоровье пациента. Применение рентгенографии и компьютерной томографии сопряжено с использованием рентгеновского облучения, которое в последующем может стать причиной развития новообразований [20, 21]. Необходимо избегать подобных методов обследования при постановке диагноза. Тем не менее при сочетанном поражении нескольких швов, подозрении на синдромальную форму краниосиностоза и наличии ассоциирующих патологий (гидроцефалия, мальформация Киари) ценность нейровизуализационных методов обследования значительно возрастает.

В последнее время все больше внимания уделяется нейросонографии как релевантному методу диагностики преждевременного закрытия черепных швов [22, 23]. Нейросонография позволяет оценить как структурное состояние шва, его толщину и соотношение с другими анатомическими структурами, так и морфологическое состояние головного мозга, желудочковой системы.

Изменение формы черепа сразу после оперативного лечения отмечалось у 100 (93%) пациентов. У 7 (7%) пациентов изменения были минимальными в связи с применением малоинвазивных методов коррекции, подразумевающих постепенную коррекцию деформации. Отек области операции отмечался у 96 (90%) пациентов, регрессировал на 3-и сутки. Гипертермия отмечалась у 99 (92%) пациентов, регрессировала на 6-е сутки. Стоит отметить, что признаков инфекционного

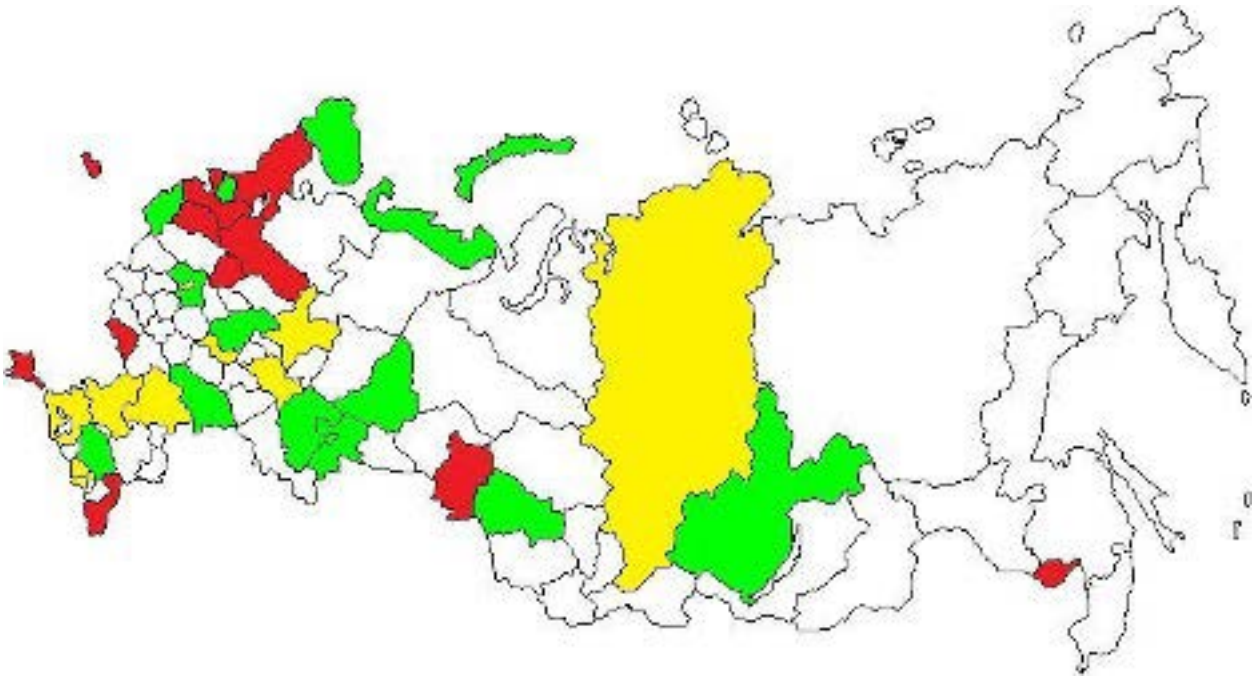

Рис. 2. **Цветовая схема, отражающая время выявления краниосиностоза у детей.**
Зеленым цветом отмечены регионы с возрастом выявления до 3 мес, желтым — от 3 до 12 мес, красным — более 12 мес; белым отмечены регионы, не представленные в данной выборке пациентов. (Составлено авторами).
Fig. 2. **A color scheme reflecting the time of detection of craniosynostosis in children. Regions with the age of detection up to 3 months are marked in green, yellow — from 3 to 12 months, red — more than 12 months. Regions that are not represented in this sample of patients are marked in white. (composed by the authors).**

поражения по данным клинического анализа крови и уровня С-реактивного белка в динамике не отмечалось ни у одного пациента из данной выборки.

Через 6 мес после операции 102 (95%) пациента оценили результаты лечения как отличные, 3 (2,8%) — как хорошие и 2 (2,2%) — как удовлетворительные. Стоит отметить, что оценка косметических результатов является субъективной и в некоторой степени может зависеть от степени деформации черепа до операции. Хорошими оценены результаты малоинвазивных операций, проводимых на сроке, когда деформация еще не затронула основание черепа. Удовлетворительными оценены результаты лечения пациентов старшего возраста, что связано с грубой деформацией основания черепа, препятствующей выполнению радикальной хирургической коррекции [24]. Данный факт подтверждает необходимость своевременного выявления и ранней хирургической коррекции (до 1 года) краниосиностозов у детей.

Заключение

Мы отразили сравнительные результаты обследования и опроса родителей пациентов с краниосиностозами на основных этапах лечения и через 6 мес после нейрохирургической операции. Анкета формировалась с учетом наиболее частых вопросов, задаваемых родителями при госпитализации в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Наиболее значимой проблемой, которая, по нашему мнению, требует особого внимания, является длительный период времени до обращения родителей пациентов к нейрохирургу в силу низкой осведомленности ряда специалистов первичного звена о диагностике краниосиностоза и попытки длительного наблюдения или даже консервативного лечения пациентов. Своевременность выявления краниосиностозов в периоде новорожденности и на первых месяцах жизни может значительно улучшить косметические и функциональные исходы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Blaser S.I., Padfield N., Chitayat D., Forrest C.R.* Skull base development and craniosynostosis. Pediatr Radiol 2015; 45(Suppl 3): S485–496. DOI: 10.1007/s00247–015–3320–1
2. *Kajdic N., Spazzapan P., Velnar T.* Craniosynostosis — Recognition, clinical characteristics, and treatment. Bosn J Basic Med Sci 2018; 18(2): 110–116. DOI: 10.17305/bjbms.2017.2083
3. *Di Ieva A., Bruner E., Davidson J., Pisano P., Haider T., Stone S.S. et al.* Cranial sutures: a multidisciplinary review. Childs Nerv Syst 2013; 29(6): 893–905. DOI: 10.1007/s00381–013–2061–4
4. *Frassanito P., Bianchi F., Pennisi G., Massimi L., Tamburrini G., Caldarelli M.* The growth of the neurocranium: literature

review and implications in cranial repair. Childs Nerv Syst 2019; 35(9): 1459–1465. DOI: 10.1007/s00381–019–04193–1

5. *Tadisina K.K., Lin A.Y.* Squamosal Craniosynostosis: Defining the Phenotype and Indications for Surgical Management. Ann Plast Surg 2017; 79(5): 458–466. DOI: 10.1097/SAP.0000000000001170
6. *Murphy B.D., Ajabshir N., Altman N., Wolfe S.A., Perlyn C.* Squamosal Suture Synostosis: Incidence, Associations, and Implications for Treatment. J Craniofac Surg 2017; 28(5): 1179–1184. DOI: 10.1097/SCS.0000000000003603
7. *Щербаков А.В., Данилин В.Е., Летягин Г.В., Ким С.А.* Эндоскопическое лечение несиндромального сагиттального краниосиностоза у дизиготных близнецов (двойня). Клинический случай и обзор литературы. опросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2019; 83(3): 87–92. [*Shcherbakov A.V., Danilin V.E., Letyagin G.V., Kim S.A.* Endoscopic treatment of nonsyndromic sagittal craniosynostosis in dizygotic twins. A case report and literature review. Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko. 2019; 83(3): 87–92. (in Russ.)] DOI: 10.17116/neiro20198303187
8. *Su P.H., Chen J.Y., Lee I.C., Ng Y.Y., Hu J.M., Chen S.J.* Pfeiffer-like syndrome with holoprosencephaly: a newborn with maternal smoking and alcohol exposure. Pediatr Neonatol 2009; 50(5): 234–238. DOI: 10.1016/S1875–9572(09)60069–3
9. *Carmichael S.L., Ma C., Rasmussen S.A., Honein M.A., Lammer E.J., Shaw G.M.; National Birth Defects Prevention Study.* Craniosynostosis and maternal smoking. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2008; 82(2): 78–85. DOI: 10.1002/bdra.20426
10. *Zeiger J.S., Beaty T.H., Hetmanski J.B., Wang H., Scott A.F., Kasch L. et al.* Genetic and environmental risk factors for sagittal craniosynostosis. J Craniofac Surg 2002; 13(5): 602–606. DOI: 10.1097/00001665–200209000–00002
11. *Bellew M., Chumas P.* Long-term developmental follow-up in children with nonsyndromic craniosynostosis. J Neurosurg Pediatr 2015; 16(4): 445–451. DOI: 10.3171/2015.3.PEDS14567
12. *Brooks E.D., Beckett J.S., Yang J., Timberlake A.T., Sun A.H., Chuang C., Persing J.A.* The Etiology of Neuronal Development in Craniosynostosis: A Working Hypothesis. J Craniofac Surg 2018; 29(1): 49–55. DOI: 10.1097/SCS.0000000000004040
13. *Kajdic N., Spazzapan P., Velnar T.* Craniosynostosis — Recognition, clinical characteristics, and treatment. Bosn J Basic Med Sci 2018; 18(2): 110–116. DOI: 10.17305/bjbms.2017.2083
14. *Klement K.A., Adamson K.A., Horriat N.L., Denny A.D.* Surgical Treatment of Nonsyndromic Craniosynostosis. J Craniofac Surg 2017; 28(7): 1752–1756. DOI: 10.1097/SCS.0000000000003950
15. *Mundinger G.S., Rehim S.A., Johnson O. 3rd, Zhou J., Tong A., Wallner C., Dorafshar A.H.* Distraction Osteogenesis for Surgical Treatment of Craniosynostosis: A Systematic Review. Plast Reconstr Surg 2016; 138(3): 657–669. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002475
16. *Al-Shaqsi S.Z., Lam N.W., Forrest C.R., Phillips J.H.* Endoscopic Versus Open Total Vault Reconstruction of Sagittal Craniosynostosis. J Craniofac Surg 2021; 32(3): 915–919. DOI: 10.1097/SCS.0000000000007307
17. *Bradford P.S., Ishaque M., Shaffrey E., Schaeffer C.V., Jr J.A.J., Syed H., Black J.* Evolution of Surgical Management of Sagittal Synostosis. J Craniofac Surg 2021; 32(1): 155–158. DOI: 10.1097/SCS.0000000000007194
18. *Mandela R., Bellew M., Chumas P., Nash H.* Impact of surgery timing for craniosynostosis on neurodevelopmental outcomes: a systematic review. J Neurosurg Pediatr 2019; 23(4): 442–454. DOI: 10.3171/2018.10.PEDS18536
19. *Utria A.F., Lopez J., Cho R.S., Mundinger G.S., Jallo G.I., Ahn E.S. et al.* Timing of cranial vault remodeling in nonsyndromic craniosynostosis: a single-institution 30-year experience. J Neurosurg Pediatr 2016; 18(5): 629–634. DOI: 10.3171/2016.5.PEDS1663
20. *Brenner D.J., Hall E.J.* Computed tomography — an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med 2007; 357(22): 2277–2284. DOI: 10.1056/NEJMra072149
21. *Brenner D., Elliston C., Hall E., Berdon W.* Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. AJR Am J Roentgenol 2001; 176(2): 289–296. DOI: 10.2214/ajr.176.2.1760289
22. *Hall K.M., Besachio D.A., Moore M.D., Mora A.J., Carter W.R.* Effectiveness of screening for craniosynostosis with ultrasound: a retrospective review. Pediatr Radiol 2017; 47(5): 606–612. DOI: 10.1007/s00247–017–3793–1
23. *Regelsberger J., Delling G., Helmke K., Tsokos M., Kammler G., Kränzlein H., Westphal M.* Ultrasound in the diagnosis of craniosynostosis. J Craniofac Surg 2006; 17(4): 623–6255. DOI: 10.1097/00001665–200607000–00002
24. *Blaser S.I., Padfield N., Chitayat D., Forrest C.R.* Skull base development and craniosynostosis. Pediatr Radiol 2015; 45 (Suppl 3): S485–496. DOI: 10.1007/s00247–015–3320–1

Поступила: 24.02.22

Received on: 2022.02.24

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.

Хронический пиелонефрит у детей с разными диспластическими фенотипами

И.И. Иванова[1], Н.Ю. Коваль[2]

[1]ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;
[2]ГБУЗ Тверской области «Детская городская клиническая больница №1», Тверь, Россия

Chronic pyelonephritis in children with different dysplastic phenotypes

I.I. Ivanova[1], N.Yu. Koval[2]

[1]Tver State Medical University, Tver, Russia;
[2]Children's City Clinical Hospital No. 1, Tver, Russia

Дисплазия соединительной ткани влияет на течение пиелонефрита.
Цель исследования. Выявление особенностей хронического пиелонефрита у детей с разными диспластическими фенотипами.
Материал и методы. В исследование включены 108 детей 6–17 лет с хроническим пиелонефритом и дисплазией соединительной ткани. Они разделены на 3 группы с марфаноподобным, элерсоподобным, неклассифицируемым фенотипами.
Результаты. Показано, что группы различались по частоте и видам структурных нарушений мочевыделительной системы. Это отражалось на потребности в оперативном лечении.
Заключение. Учет диспластического фенотипа позволяет осуществить персонифицированный подход к пациенту.

Ключевые слова: *дети, пиелонефрит, дисплазия соединительной ткани, фенотип.*

***Для цитирования*:** *Иванова И.И., Коваль Н.Ю. Хронический пиелонефрит у детей с разными диспластическими фенотипами. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 68–71. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–68–71*

Connective tissue dysplasia affects the course of pyelonephritis.
Purpose. The study aimed at identifying the features of chronic pyelonephritis in children with different dysplastic phenotypes.
Material and methods. The study included 108 children aged 6–17 years with chronic pyelonephritis and connective tissue dysplasia. They were divided into 3 groups with Marfan-like, Ehlers-like, and unclassifiable phenotypes.
Results. It was shown that the groups differed in the frequency of occurrence and types of structural disorders of urinary system, which affected the need for surgical treatment.
Conclusion. Considering the dysplastic phenotype allows for a personalized approach to the patient.

Key words: *children, pyelonephritis, connective tissue dysplasia, phenotype.*

***For citation*:** *Ivanova I.I., Koval N.Yu. Chronic pyelonephritis in children with different dysplastic phenotypes. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 68–71 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–68–71*

Дисплазию соединительной ткани по современным представлениям определяют как гетерогенную группу заболеваний соединительной ткани полигенно-многофакторной природы, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [1]. Установлено влияние дисплазии соединительной ткани на течение многих соматических заболеваний, в том числе мочевыделительной системы [2–4]. В опубликованных работах говорится о роли дисплазии соединительной ткани в патогенезе хронического пиелонефрита, но не учтен современный тренд исследований в данном направлении — оценка диспластических фенотипов.

© Иванова И.И., Коваль Н.Ю., 2022

Адрес для корреспонденции: Иванова Ирина Игоревна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000–0002–9274–8213
e-mail: drabador@yandex.ru
170100 Тверь, ул. Советская, д. 4
Коваль Наталья Юрьевна — зав. отделением круглосуточного пребывания Детской городской клинической больницы №1 г. Твери,
ORCID: 0000–0002–5679–3869
170000 Тверь, ул. Рыбацкая, д. 7

Цель исследования: выявление особенностей хронического вторичного пиелонефрита у детей с разными диспластическими фенотипами.

Характеристика детей и методы обследования

Обследованы 108 детей в возрасте от 6 до 17 лет с хроническим пиелонефритом и дисплазией соединительной ткани. Выделены следующие группы: 31 пациент с марфаноподобным, 33 — с элерсоподобным и 44 — с неклассифицируемым фенотипами. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и степени выраженности дисплазии соединительной ткани. Диагностика дисплазии соединительной ткани и фенотипов проводилась в соответствии с критериями, представленными в Российских рекомендациях «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения», хронического пиелонефрита — по общепринятым классификациям [1].

Результаты и обсуждение

Хронический пиелонефрит у детей с марфано- и элерсоподобным фенотипами был представлен в основном обструктивной (46 и 48% соответственно)

и смешанной (45 и 52% соответственно) формами, а у пациентов с неклассифицируемым фенотипом — смешанной (43%) и дисметаболической (27%) формами. Возраст дебюта заболевания не различался в разных группах, зависел от характера структурных отклонений и наличия пузырно-мочеточникового рефлюкса. Первые эпизоды патологии мочевыделительной системы возникали обычно на 1–2-м году жизни. Манифестный дебют заболевания был характерен для большинства детей с элерсоподобным (76%) и неклассифицируемым (80%) фенотипами. У пациентов с марфаноподобным фенотипом латентное начало встречалось в 1,5 раза чаще, чем дебют с яркой клинической картиной (58,1 и 41,9% соответственно).

Пациенты разных групп не различались по характеру жалоб, степени интоксикации при обострениях. Основные возбудители — кишечная палочка, клебсиелла, протей, синегнойная палочка. Изменения в анализах крови и мочи были типичными для хронического пиелонефрита. В то же время анемия у детей с элерсоподобным фенотипом наблюдалась в 3 раза чаще, чем в других группах (см. таблицу). Чаще всего причиной анемии был дефицит железа; снижение уровня гемоглобина зафиксировано также на фоне острой респираторной вирусной инфекции, других острых воспалительных заболеваний, при обострении хронического пиелонефрита, после оперативного лечения. Эпизоды гемолиза не наблюдались. При частом рецидивировании хронического пиелонефрита анемия отмечалась у детей и в период ремиссии процесса в почках.

Дети разных групп закономерно различались по признакам, которые служат основой для диагностики разных фенотипов. Так, для пациентов с марфаноподобным фенотипом характерны комплекс малых аномалий развития сердца, миопия, долихостеномелия; для элерсоподобного фенотипа — набор эктодермальных симптомов, сколиоз, воронкообразная деформация грудины, гипермобильность суставов; для неклассифицируемого фенотипа — сколиоз и другие проявления дисплазии соединительной ткани.

У детей с элерсоподобным фенотипом чаще, чем в других группах, встречались кисты, *spina bifida*, перегиб желчного пузыря. Локализация *spina bifida* в пояснично-крестцовом сегменте сопровождалась бóльшими структурными нарушениями в мочевыделительной системе, чем ее локализация в шейном отделе. Эти нарушения были представлены как небольшими изменениями (ветвистые, экстраренально расположенные лоханки), так и более существенными (гипоплазия почки, стриктура мочевыделительных путей на разном уровне), влияющими на уродинамику. Стриктура мочеточников и мочеиспускательного канала и гидронефроз у пациентов с марфаноподобным фенотипом встречалась существенно чаще, чем в других группах; разные варианты удвоения чашечно-лоханочной системы, гидрокаликоз и гипоплазия почек — у детей с элерсоподобным фенотипом. Пиелоэктазия выявлена у 50% пациентов с марфаноподобным фенотипом и у 30% пациентов других групп. Нарушения структуры мочевыделительной системы, даже небольшие, отмечались чаще всего у пациентов с элерсоподобным фенотипом.

Причиной, способствующей хронизации воспалительного процесса в почках, очень часто был

Таблица. **Частота выявления признаков в группах детей с хроническим пиелонефритом и разными диспластическими фенотипами, %**

Table. **The frequency of occurrence of signs in groups of children with chronic pyelonephritis and different dysplastic phenotypes, %**

Признак	МФ	ЭФ	НФ
Анемия	25,8#	78,8*	20,5
Кисты	9,7#	30,3*	13,6
Spina bifida	6,5#	21,2*	9
Перегиб желчного пузыря	15,9#	51,5*	25,8
Стриктура мочевыводящих путей	22,6*#	9,1	6,8
Гидронефроз	32,3*#	0	4,5
Удвоение чашечно-лоханочной системы	9,7	15,2*	4,5
Гидрокаликоз	9,7	24,2*	4,5
Гипоплазия почек	9,7	24,2*	13,6
Пиелоэктазия	48,4*#	30,3	36,4
Нарушения структуры мочевыделительной системы любые	71#	87,9*	50
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс	16,1*#	30,3	40,9
Подъемы артериального давления	16,1*	6,1	4,5

Примечание. МФ — марфаноподобный фенотип; ЭФ — элерсоподобный фенотип; НФ — неклассифицируемый фенотип; * — $p<0,05$ при сравнении групп друг с другом; # — $p<0,05$ при сравнении группы с марфаноподобным фенотипом с двумя другими группами.

пузырно-мочеточниковый рефлюкс разной степени выраженности. По данным микционной цистографии, он выявлен у небольшого числа детей с марфаноподобным фенотипом и достоверно чаще в других группах. У детей с хроническим пиелонефритом и неклассифицируемым фенотипом отмечена склонность к развитию кистозного цистита.

У обследованных детей с хроническим пиелонефритом нередко выявлялось смещение почек, причем для пациентов с марфаноподобным фенотипом был типичен нефроптоз (45,2%), для детей с элерсоподобным фенотипом в большей степени — повышенная подвижность (21,2%) и ротация (9%) почек. В большинстве случаев фиксировались повышенная подвижность и нефроптоз правой почки. Эти явления расценивались как один и тот же процесс, который отличался коэффициентом смещения и стабильностью патологических изменений.

При выраженных нарушениях уродинамики многим пациентам с хроническим пиелонефритом потребовалось оперативное лечение, чаще всего детям с элерсоподобным фенотипом (в 39,4% случаев против 20,5 и 22,6% в других группах; $p<0,05$). Однократного оперативного вмешательства для достижения требуемого результата было достаточно у 57,1% пациентов с марфаноподобным фенотипом, у 23,1% детей с элерсоподобным и 44,4% детей с неклассифицируемым фенотипами. Нередко оперативное вмешательство приходилось повторять в разных вариантах у одного и того же ребенка, особенно у детей с элерсоподобным и неклассифицируемым фенотипами. Так, на 1 прооперированного пациента с марфаноподобным фенотипом в среднем приходилось 1,33 вмешательства, с другими фенотипами — по 2,2 операции.

Виды операций также несколько различались у пациентов разных групп. Индивидуальный анализ историй установил, что у детей с марфаноподобным фенотипом чаще всего выполнялись операции по устранению стеноза мочеточников с помощью стентов и пластика прилоханочных сегментов. Хирургическое вмешательство в 2/3 случаев приводило к устранению имеющихся проблем и не требовало повторения. У пациентов с неклассифицируемым фенотипом 80% операций составляла эндопластика для ликвидации пузырно-мочеточникового рефлюкса, которая в половине случаев выполнялась однократно, в другой половине — 2, 3 и даже 4 раза. У детей с элерсоподобным фенотипом такой вид вмешательств проведен у 50% прооперированных детей. Его однократное применение чаще всего не устраняло нарушения уродинамики, в дальнейшем выполнялись полостные антирефлюксные операции по Коэну, Грегуару. Кроме того, пациентам с элерсоподобным фенотипом проводились и другие хирургические вмешательства: пластика уретры, стентирование мочеточника, наложение временной пиелостомы.

По результатам сцинтиграфии, очаговые и диффузные изменения в паренхиме выявлены у большинства пациентов с хроническим пиелонефритом без существенных различий между группами. Клинически значимые очаги нефросклероза определялись у 9,1–11,4% детей с разными фенотипами. Имелась тенденция к более частым эпизодам подъема артериального давления у пациентов с марфаноподобным фенотипом. Артериальная гипертензия была характерна в первую очередь для пациентов с нефросклерозом. Снижение тубулярных функций в период ремиссии хронического пиелонефрита отмечено у 9,7–9,1% ($p>0,05$) пациентов в разных группах. Подъемы артериального давления и нарушение функции почек были временным явлением и компенсировались на фоне терапии.

Заключение

В результате нашей работы установлено, что пациенты с разными диспластическими фенотипами имеют ряд особенностей строения мочевыделительной системы и течения хронического пиелонефрита. К ним относятся высокая частота выявления при марфаноподобном фенотипе таких структурных отклонений, как пиелоэктазия, нефроптоз, гидронефроз, стриктура мочевыводящих путей на разном уровне, а также тенденция к большей частоте возникновения артериальной гипертензии. По сравнению с пациентами с другими фенотипами при марфаноподобном фенотипе заболевание чаще дебютирует в латентной форме. Для детей с хроническим пиелонефритом и элерсоподобным фенотипом характерны повышенная подвижность почек, иногда сопровождающаяся их ротацией, анатомические нарушения чашечно-лоханочной системы (удвоение, экстраренальное расположение), пузырно-мочеточниковый рефлюкс, гидрокаликоз и гипоплазия почек. У пациентов с хроническим пиелонефритом и элерсоподобным фенотипом имеется выраженная склонность к развитию анемии, что свидетельствует о необходимости регулярного контроля анализов крови. У большинства пациентов с неклассифицируемым и элерсоподобным фенотипами хронический пиелонефрит дебютировал манифестно в раннем возрасте. Главной причиной хронизации воспалительного процесса в почках у пациентов с неклассифицируемым фенотипом служит пузырно-мочеточниковый рефлюкс различной степени выраженности. Дисметаболическая форма хронического пиелонефрита для них характерна в большей степени, чем для представителей других групп. Пациенты с разными диспластическими фенотипами различались по потребностям в оперативном лечении и его видам. Необходимость хирургических вмешательств у детей с элерсоподобным фенотипом в 2 раза выше, в повторных операциях — в 1,5–2 раза больше, чем у пациентов с другими фенотипами.

Современный тренд ведения детей с хроническим пиелонефритом предусматривает обязательный учет наличия дисплазии соединительной ткани и вида диспластического фенотипа. Это помогает осуществить персонифицированный подход к пациенту, выбрать правильную тактику при консервативном и оперативном лечении, прогнозировать характер течения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф., Иванова И.И.* Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. Педиатр 2016; 2: 5–39. [*Abbakumova L.N., Arsent'ev V.G., Gnusaev S.F., Ivanova I.I.* Hereditary and multifactorial disorders of connective tissue in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. Pediatr 2016; 2: 5–39. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED725–39
2. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Коваль Н.Ю. Особенности течения болезней мочевыделительной системы у детей с дисплазией соединительной ткани. Российский педиатрический журнал 2012; 4: 32–35. [*Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Koval' N.Yu.* Features of the course of diseases of the urinary system in children with connective tissue dysplasia. Rossiiskii pediatricheskii zhurnal 2012; 4: 32–35. (in Russ.)]
3. *Калмыкова А.С., Федько Н.А., Бондаренко В.А., Зарытовская Н.В., Галимова О.И., Медведева А.Н.* Дисплазия соединительной ткани как фоновое состояние у детей с заболеваниями органов мочевой системы. Медицинский вестник Северного Кавказа 2017; 12(2): 160–163. [*Kalmykova A.S., Fed'ko N.A., Bondarenko V.A., Zarytovskaya N.V., Galimova O.I., Medvedeva A.N.* Connective tissue dysplasia as a background condition in children with diseases of the urinary system. Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza 2017; 12(2): 160–163. (in Russ.)] DOI: 10.14300/mnnc.2017.12045
4. *Плешкова Е.М., Длин В.В.* Прогностическое значение дисплазии соединительной ткани у детей с инфекцией мочевой системы. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64(6): 68–72. [*Pleshkova E.M., Dlin V.V.* Prognostic value of connective tissue dysplasia in children with urinary system infection. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2019; 64(6): 68–72. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–6–68–72

Поступила: 09.08.22

Received on: 2022.08.09

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.

Опросник количественной оценки приверженности лечению: модификация для подростков 15–17 лет, валидизация и оценка надежности

Н.А. Николаев[1], Ю.П. Скирденко[1], Е.Б. Павлинова[1], К.А. Андреев[1], А.В. Горбенко[1], Т.Д. Захарова[1], М.А. Ливзан[1], Г.М. Усов[1], М.М. Федорин[1], Е.В. Чебаненко[2]

[1]ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;
[2]ООО «Акустические контрольные системы», Москва, Россия

Questionnaire for quantitative assessment of treatment adherence: modification for adolescents aged 15–17 years, validation, and reliability assessment

N.A. Nikolaev[1], Yu.P. Skirdenko[1], E.B. Pavlinova[1], K.A. Andreev[1], A.V. Gorbenko[1], T.D. Zakharova[1], M.A. Livzan[1], G.M. Usov[1], M.M. Fedorin[1], E.V. Chebanenko[2]

[1]Omsk State Medical University, Russia;
[2]Limited Liability Company Acoustic Control Systems, Moscow, Russia

В России для количественной оценки приверженности лечению взрослых пациентов применяется опросник КОП-25 (количественной оценки приверженности лечению). Накопленный опыт его использования позволил выявить несколько когорт респондентов, особенности которых потребовали специальной адаптации формулировок ряда вопросов, в том числе для подростков.
Цель исследования. Модифицировать анкету количественной оценки приверженности лечению для подростков в возрасте 15–17 лет и оценить ее по критериям валидности и мере согласия.
Материал и методы. В описательном одномоментном исследовании с участием 108 учеников старших классов общеобразовательных школ г. Омска определяли уровень приверженности лечению по опроснику КОП-25 с использованием традиционных и альтернативных формулировок отдельных вопросов, с формированием модифицированной шкалы и оценкой ее конструктной и факторной валидности и меры согласия.
Результаты. При различных вариантах тестирования альтернативных вопросов показаны возможность и целесообразность их использования для оценки приверженности лечению подростков, в том числе в раздельно оцененных подвыборках лиц мужского и женского пола. Альтернативные вопросы как «более приемлемые» оценили 94% респондентов, «не заметили существенных различий» 5% респондентов, как «менее приемлемые» оценили в 1% случаев. Модифицированный для подростков опросник КОП-25 продемонстрировал хорошую конструктную и внутреннюю валидность (α=0,818, α_{st}=0,857) при высокой надежности (последовательное исключение пунктов опросника сохраняет его валидность в диапазоне 0,793–0,858) и почти идеальном согласии (κ=1,000).
Заключение. Модифицированный опросник КОП-25 рекомендовано применять для оценки приверженности лечению и потенциальной приверженности лечению подростков, достигших возраста 15 лет, но не достигших 18 лет как в целях научных исследований, так и при принятии решений, связанных с оказанием медицинской помощи и организацией профилактических мероприятий.

Ключевые слова: *подростки, вопросник, количественная оценка приверженности, приверженность, валидность.*

***Для цитирования*:** *Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Павлинова Е.Б., Андреев К.А., Горбенко А.В., Захарова Т.Д., Ливзан М.А., Усов Г.М., Федорин М.М., Чебаненко Е.В. Опросник количественной оценки приверженности лечению: модификация для подростков 15–17 лет, валидизация и оценка надежности. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 72–77. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–72–77*

In Russia, the QAA-25 questionnaire is used to quantify the adherence to treatment of adult patients. The accumulated experience of its use made it possible to identify several cohorts of respondents, including adolescents, whose characteristics required special adaptation of the formulations of a number of questions.
Purpose. The study aimed at modifying the questionnaire for quantitative assessment of treatment adherence QAA-25 for adolescents aged 15–17 years and evaluate it according to the criteria of validity and the measure of consent.
Material and methods. In a descriptive one-stage study with the participation of 108 high school students at secondary schools in Omsk, the level of adherence to treatment was determined according to the QAA-25 scale, using traditional and alternative formulations of individual questions, with the formation of a modified scale and an assessment of its constructive and factor validity and a measure of consent.
Results. Applying various options for testing alternative questions, the possibility and expediency of using them to assess the adherence to treatment of adolescents, including separately evaluated subsamples of male and female individuals, was shown. 94% of respondents rated alternative questions as "more acceptable," 5% of respondents «did not notice significant differences,» and 1% of respondents rated them as «less acceptable.» The QAA-25 scale modified for adolescents demonstrated good structural and internal validity (α = 0.818, a_{st} = 0.857), with high reliability (consistent exclusion of scale items preserves the validity of the questionnaire in the range of 0.793–0.858) and almost perfect agreement (κ = 1.000).
Conclusion. The modified QAA-25 questionnaire is recommended to be used to assess the adherence to treatment and potential adherence to treatment of adolescents who have reached the age of 15 but have not reached the age of 18, both for research purposes and when making decisions related to the provision of medical care and the organization of preventive measures.

Key words: *adolescents, questionnaire, quantitative assessment of adherence, adherence, validity.*

***For citation*:** *Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P., Pavlinova E.B., Andreev K.A., Gorbenko A.V., Zakharova T.D., Livzan M.A., Usov G.M., Fedorin M.M., Chebanenko E.V. Questionnaire for quantitative assessment of treatment adherence: modification for adolescents aged 15–17 years, validation, and reliability assessment. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 72–77 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–72–77*

Одна из отличительных особенностей клинической педиатрической практики состоит в наличии дополнительного участника системы оказания медицинских услуг в лице законного представителя ребенка. При этом роль самого ребенка в формировании коммуникации с врачом и системы принятия решений часто недооценивается. Если в раннем детском возрасте все ключевые запросы формирует родитель, то к 7 годам ребенок и родитель делают это уже в равной степени, а достигнув 11 лет ребенок во время медицинской консультации способен справляться с данной задачей самостоятельно. И если в раннем детстве субъектом оценки приверженности является только законный представитель, то по достижении подросткового периода (12–17 лет) ребенок уже в состоянии формировать картину болезни и принимать рекомендации от специалиста [1].

Значение оценки приверженности лечению в педиатрии очевидна. Однако отечественная научная база по этому вопросу крайне скудна — в национальной библиографической базе данных «Российский индекс научного цитирования» работы, посвященные количественной оценке приверженности детей и подростков, выполненные на достаточном методологическом уровне, единичны. Причем все выявленные публикации посвящены оценке приверженности лекарственной терапии, тогда как работы, изучающие приверженность медицинскому сопровождению и изменению образа жизни, отсутствуют.

Из имеющихся публикаций можно выделить выполненное в 2011 г. в Санкт-Петербурге социологическое исследование приверженности лекарственной терапии, в котором с помощью авторской анкеты были опрошены 295 страдающих аллергодерматозами подростков 13–18 лет и 270 их законных представителей [2]. Оказалось, что безукоризненное следование рекомендациям врача декларировали только 56,4% родителей и 20,2% подростков, при этом в 40% случаев и подростки, и их законные представители предпочитали не сообщать врачу об отхождении от согласованного плана лечения. Большинство прочих российских научных публикаций, в которых обсуждаются проблемы приверженности лечению в педиатрии, используют опыт зарубежных коллег. Работы, выполненные с использованием отечественных опросников, посвященные количественному исследованию приверженности лечению в педиатрии, в последние 5 лет в РИНЦ не регистрировались. Во многом это связано с отсутствием качественных инструментов оценки приверженности лечению для подростков.

В России уже более 10 лет для количественной оценки фактической и потенциальной приверженности лечению взрослых пациентов применяется одобренный Российским научным медицинским обществом терапевтов опросник для количественной оценки приверженности лечению (КОП-25) [3–6]. В 2020 г. на его основе разработаны междисциплинарные клинические рекомендации по управлению лечением [7, 8]. В 2021 г. формулировки ряда вопросов основного опросника КОП-25 были актуализированы, а сам он был оценен по ключевым техническим характеристикам, продемонстрировав хорошую валидность, меру согласия и специфичность, высокую чувствительность и надежность [9]. Вместе с тем накопленный опыт использования опросника КОП 25 позволил выявить несколько когорт респондентов, особенности которых потребовали специальной адаптации формулировок ряда вопросов. Одна из них — подростки.

В соответствии со статьей 54 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», после достижения 15-летнего возраста подросток вправе самостоятельно соглашаться или не соглашаться на медицинское вмешательство, включая анкетирование. Однако в этой возрастной группе личностные изменения часто происходят неравномерно в результате отсутствия выработанных и усвоенных «взрослых» форм поведения, при том что потребность общественного признания собственной взрослости резко возрастает, а формат социальной жизни остается прежним [10]. Такой дисбаланс может приводить к затруднениям при работе с анкетами, предназна-

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Николаев Николай Анатольевич — д.м.н., доц., проф. кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии Омского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000–0002–3758–4930.
Скирденко Юлия Петровна — к.м.н., доц. кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–6225–2444
e-mail: Julija-loseva1@yandex.ru
Павлинова Елена Борисовна — д.м.н., доц., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом дополнительного последипломного образования Омского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000–002–6444–1871
Андреев Кирилл Андреевич — инспектор управления по региональному развитию здравоохранения и медицинской деятельности Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–9976–573X
Горбенко Александр Васильевич — инспектор управления по региональному развитию здравоохранения и медицинской деятельности Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–7610–6659
Захарова Татьяна Дмитриевна — инспектор управления по региональному развитию здравоохранения и медицинской деятельности Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–8999–9727
Ливзан Мария Анатольевна — д.м.н., проф., ректор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–6581–7017
Усов Григорий Михайлович — д.м.н., доц., зав. кафедрой психиатрии, медицинской психологии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–7619–1179
Федорин Максим Михайлович — инспектор управления по региональному развитию здравоохранения и медицинской деятельности Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–0238–4664
644099 Омск, ул. Ленина, д. 12
Чебаненко Евгений Владимирович — инженер-разработчик ООО «Акустические контрольные системы», ORCID: 0000–0002–2572–9194
115598 Москва, ул. Загорьевская, д. 10, кор. 4

ченными для взрослых респондентов, и, как следствие, к ухудшению качества ответов подростков, особенно если вопросы диссонируют с их пониманием приемлемого или ценностными характеристиками. При этом потребность в оценке приверженности лечению в этой возрастной группе пациентов постоянно возрастает.

Поскольку опросник КОП-25 включен в ряд утвержденных Минздравом России клинических рекомендаций: Российского общества психиатров, Национальной ассоциации специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции и др., в том числе предназначенных для лечения детей и подростков, это привело к необходимости адаптировать некоторые формулировки вопросов традиционного опросника [11].

Цель исследования: модифицировать опросник КОП-25 для подростков в возрасте 15–17 лет и оценить его по критериям валидности и мере согласия.

Характеристика детей и методы обследования

Описательное одномоментное исследование, объектом которого были определены ученики старших классов общеобразовательных школ г. Омска, предметом — возможность возрастной адаптации формулировок отдельных вопросов стандартной шкалы оценки потенциальной приверженности лечению опросника КОП-25. Исследование проводилось с 1 сентября по 30 октября 2021 г. в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации на период 2021–2023 гг. «Внедрение технологии пациентоориентированного лечения больных хроническими неинфекционными заболеваниями на основе управления приверженностью» №056–00031–21; одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол №6). В исследовательскую выборку были включены подписавшие информированное согласие и свободно владеющие русским языком 108 респондентов (76 женского и 32 мужского пола) 15–17 лет. Минимальный необходимый размер выборки рассчитывали по R. Lehr при доверительной вероятности 95% [12].

Респонденты были анкетированы по опроснику КОП-25 методом самостоятельного заполнения анкеты, в которую в случайном порядке были дополнительно включены альтернативные (тестируемые) формулировки вопросов, с последующим индивидуальным интервьюированием респондентов. Приверженность лечению рассчитывали в программе для ЭВМ «СКОПА» (свидетельство 2017615773 РФ). Оценивали приверженность лекарственной терапии (C_d), медицинскому сопровождению (C_m), изменению образа жизни (C_c), интегральную приверженность лечению (C) [6].

В полученных после тестирования анкетах оценивали качество их заполнения респондентами (наличие пропусков ответов, иные дефекты), а также выявляли отличия выбранных вариантов ответов на тестовые вопросы от стандартных. После завершения анкетирования интервьюеры выясняли у респондентов их субъективное мнение в отношении того, какая из тестируемых формулировок вопросов — альтернативная или предыдущая — была наиболее приемлема для респондента и почему.

На основании результатов анкетирования был сформирован модернизированный вариант анкеты, надежность которой оценивали путем измерения валидности — конструктной (отражающей степень репрезентации исследуемого конструкта в результатах теста) и факторной (определяющей факторный состав и факторные нагрузки результата теста), а также меры согласия (характеризующей изменчивость зависимой переменной в соответствии с регрессионной моделью). Валидность (альфа Кронбаха, Cronbach's alpha) и меру согласия (каппа Коэна, Cohen's kappa) рассчитывали в программном пакете Microsoft 2010 (язык программирования Python; библиотеки анализа данных Sklearn, NumPy, Pandas) [13].

Интерпретация валидности: $\alpha \leq 0{,}5$ недостаточная валидность (insufficient validity); 0,5–0,6 плохая валидность (bad validity); 0,6–0,7 сомнительная валидность (questionable validity); 0,7–0,8 достаточная валидность (sufficient validity); 0,8–0,9 хорошая валидность (good validity); >0,9 очень хорошая валидность (very good validity). *Интерпретация меры согласия:* к <0 плохое согласие (poor agreement); 0–0,20 незначительное согласие (slight agreement); 0,21–0,40 относительное согласие (fair agreement); 0,41–0,60 умеренное согласие (moderate agreement); 0,61–0,80 существенное согласие (substantial agreement); 0,81–1 почти идеальное согласие (almost perfect agreement).

Различия в несвязанных выборках оценивали методами непараметрической статистики (Вальда–Вулфовица). Нулевую гипотезу отвергали при $p \leq 0{,}05$. Значения количественных признаков приведены в тексте как среднее выборочное (*M*), выборочное стандартное отклонение (std), медиана (*Me*), минимальное (*min*) и максимальное (*max*) значения, 25-й и 75-й процентили. Статистическая обработка материала выполнена в сертифицированном программном пакете Stat Soft Statistica 6.13 for Windows.

Результаты

При контекстном анализе опросника КОП-25 были выделены вопросы, формулировки которых потребовали адаптации, поскольку вызывали у подростков умеренные или значительные затруднения при выборе ответов: «Если у вас есть сексуальная жизнь, насколько важно для вас сохранять ее на привычном уровне?» (вопрос №7), «Хроническая болезнь может привести к инвалидности. Насколько важно для вас получить или подтвердить группу

инвалидности?» (вопрос №10) и «Врач сообщил, что назначенные лекарства могут ухудшать сексуальную жизнь. Будете ли вы после этого принимать такие лекарства?» (вопрос №21). После обсуждения в авторском коллективе, с учетом рекомендаций привлеченных независимых экспертов (специалисты в области когнитивной и медицинской психологии) в стандартный опросник КОП-25 в случайном порядке были включены четыре тестовых альтернативных формулировки вопросов:

– «Насколько важно для вас находиться в личных отношениях, включая эмоциональную или физическую близость?» (альтернативный стандартной формулировке вопрос №7 — вариант 1);

– «Насколько важно для вас иметь личные отношения с другом или подругой?» (альтернативный стандартной формулировке вопрос №7 — вариант 2);

– «Хроническая болезнь может привести к ограничению или утрате трудоспособности. Насколько важно для вас в таком случае получать социальную помощь от государства?» (альтернативный стандартной формулировке вопрос №10);

– «Если врач сообщит вам, что назначенные лекарства могут ухудшать сексуальные возможности, будете ли вы принимать такие лекарства?» (альтернативный стандартной формулировке вопрос №21).

После статистической обработки материала оказалось, что при различных вариантах тестирования (оценка традиционной анкеты с поочередной заменой на один альтернативный вопрос №7 (первый вариант), №10 и №21; с одновременной поочередной заменой пар альтернативных вопросов №7 и №10, №7 и №21, №10 и №21; с одновременно тремя замененными альтернативными вопросами), в полностью заполненных респондентами анкетах использование альтернативных формулировок вопросов статистически значимо не повлияло ни на одну оцениваемую характеристику, в том числе раздельно в подвыборках лиц мужского и женского пола (во всех случаях: запускающий тест Вальда–Вулфовица; $p>0,05$). В то же время при использовании второго варианта альтернативного вопроса №7 его числовые значения статистически значимо отличались как от ответов на традиционный вопрос №7, так и на первый вариант альтернативного вопроса №7, искажая итоговый результат тестирования относительно традиционной шкалы.

В интервью после заполнения анкет альтернативные формулировки как «более приемлемые» оценили 94% респондентов («не заметили существенных различий» — 5%, «менее приемлемые» — 1%). В качестве характеристик лучшей приемлемости респондентами чаще всего использовались определения «легче отвечать», «более понятная», «меньше смущает/вызывает затруднения», «более правильная», «более точная».

Полученная в исследовании база данных была использована для оценки валидности (Cronbach's alpha) и меры согласия опросника (Cohen's kappa). Показатели конструктной и факторной валидности опросника КОП-25 и статистика пунктов по отношению к суммарному баллу при исключении пунктов составили: среднее — 107,88; дисперсия — 224,746; стандартное отклонение — 14,992; альфа Кронбаха (Cronbach's alpha, α) — 0,818; альфа Кронбаха на основе стандартизированных пунктов (Cronbach's alpha, αst) — 0,857. Показатель меры согласия опросника КОП-25: каппа Коэна (Cohen's kappa, κ) — 1,000.

Таким образом, модифицированный вариант опросника КОП-25 продемонстрировал хорошую конструктную и внутреннюю валидность (α=0,818, αst=0,857) при высокой надежности (последовательное исключение пунктов шкалы сохраняет валидность опросника в диапазоне 0,793–0,858) и почти идеальном согласии (κ=1,000).

Обсуждение

В исследовании получены убедительные данные о целесообразности модификации опросника КОП-25 для подростков с включением всех трех изучаемых вопросов в тестируемых формулировках (для вопроса №7 — в варианте 1). Об этом свидетельствует как высокая доля пропущенных ответов на вопросы в ранее применяемых формулировках (25,9% — на вопрос №7, 7,4% — на вопрос №10, 11,1% — на вопрос №10), так и абсолютное преобладание доли респондентов (99%), указавших на возросшую простоту восприятия и точность предложенных формулировок (при этом во всех случаях отсутствовали пропуски ответов на тестируемые вопросы). В наибольшей степени это относится к новой редакции вопроса №7, в котором различие в восприятии формулировок респондентами проявилось наиболее ярко.

Важным фактором, подтверждающим адекватность использования новой формулировки вопроса №7 с позиции сохранности диагностической и прогностической ценности теста, является то, что при сравнении результатов оценки приверженности между респондентами, заполнившими анкету без пропуска ответа на вопрос №7 в старой формулировке, и с ответом на вопрос №7 в новой формулировке отсутствовали статистически значимые различия в полученных результатах по всем шкалам опросника КОП-25 — приверженности лекарственной терапии, медицинскому сопровождению, изменению образа жизни и интегральной приверженности лечению.

На основании результатов исследования был разработан новый вариант опросника КОП-25 для оценки приверженности лечению и потенциальной приверженности лечению лиц старшего подросткового возраста. Это первый отечественный инструмент для количественной оценки приверженности лечению для подростков и единственный, позволяю-

щий единовременно оценить приверженность лекарственной терапии, медицинскому сопровождению и изменению образа жизни.

Авторы также считают важными полученные в исследовании сведения о валидности и мере согласия опросников КОП-25 для подростков. Показатели альфа Кронбаха (0,818) и альфа Кронбаха на основе стандартизированных пунктов (0,832) свидетельствуют о хорошей конструктной и факторной валидности, а степень соответствия контент-анализа каппа Коэна (1,000) — о наличии почти идеального значения меры согласия. С учетом ранее опубликованных сведений о чувствительности (93%), специфичности (78%) и надежности (94%) теста следует отметить, что опросник КОП-25 — один из наиболее математически выверенных отечественных инструментов оценки приверженности пациента [9].

К ограничениям исследования авторы относят потенциальное уменьшение надежности и качества предоставляемых сведений в связи с невозможностью получения объективной системной информации о мнениях, мотивах и ценностях респондентов; возможное смещение выборки, связанное с образовательным уровнем и социальным статусом респондентов; потенциальный риск искажения информации, представляемой респондентами при заполнении анкеты и в личном интервью, связанный с невозможностью дифференцировать совокупность личных представлений, сформировавшихся под влиянием индивидуальной среды и личного опыта, от совокупности личных представлений, сформировавшихся под влиянием социума.

Заключение

Новый вариант опросника КОП-25 рекомендовано применять для оценки приверженности лечению и потенциальной приверженности лечению подростков, достигших возраста 15 лет, но не достигших 18 лет, как в целях научных исследований, так и для учета полученных показателей приверженности, наряду с другими факторами, при принятии решений, связанных с оказанием медицинской помощи и организацией профилактических мероприятий, включая мониторинг проводимого лечения и индивидуальное прогнозирование его эффективности. Хорошие технические параметры опросника (показатели конструктной и факторной валидности, меры согласия, специфичности, чувствительности и надежности) позволяют рекомендовать его в качестве повседневного инструмента для количественной оценки приверженности лекарственной терапии, медицинскому сопровождению, изменению образа жизни и интегральной приверженности лечению в клинической практике. Авторы считают целесообразным максимальное расширение отечественных и международных исследований в области приверженности лечению, в том числе с использованием опросников КОП-25, и готовы оказать организаторам и исполнителям исследований необходимую методологическую помощь.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Чемеков В.П., Шашелева А.В.* Пациент в педиатрии: ребенок, взрослый или оба? Вопросы современной педиатрии 2018; 17(5): 408–412. [*Chemekov V.P., Shasheleva A.V.* Paediatric patient: Child, adult, or both? Vopr Sovrem Pediatr 2018; 17: 408–412. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v17i5.1958
2. *Горланов И.А., Микиртичан Г.Л., Заславский Д.В., Каурова Т.В., Мурашкин Н.Н.* Клинико-социологические проблемы комплаентности в детской дерматологии. Вестник дерматологии и венерологии 2011; 1: 36–40. [*Gorlanov I.A., Mikirtichan G.L., Zaslavskiy D.V., Kaurova T.V., Murashkin N.N.* Clinical and social problems of compliance in pediatric dermatology. Vestnik dermatologii i venerologii 2011; 1: 36–40. (in Russ.)] DOI: 10.25208/vdv937
3. *Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Жеребилов В.В.* Количественная оценка приверженности к лечению в клинической медицине: протокол, процедура, интерпретация. Качественная клиническая практика 2016; 1: 50–59. [*Nikolayev N.A., Skirdenko Yu.P., Zherebilov V.V.* Quantitative assessment of adherence to treatment in clinical medicine: protocol, procedure, interpretation. Kachestvennaya klinicheskaya praktika 2016; 1: 50–59. (in Russ.)]
4. *Николаев Н.А., Скирденко Ю.П.* Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению («КОП-25»). Клиническая фармакология и терапия 2018; 1(27): 74–78. [*Nikolayev N.A., Skirdenko Yu.P.* Russian generic questionnaire for evaluation of compliance to drug therapy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2018; 1(27): 74–78. (in Russ.)]
5. *Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И., Моисеев С.В., Николаев Н.А., Скирденко Ю.П. и др.* Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. Медицинский вестник Северного Кавказа 2018; 13: 259–271. [*Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I., Moiseev S.V., Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P. et al.* The first Russian expert consensus on the quantitative evaluation of the treatment adherence:pivotal issues, algorithms and recommendations. Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza 2018; 13: 259–271. (in Russ.)] DOI: 10.14300/mnnc.2018.13039
6. *Николаев Н.А., Мартынов А.И., Драпкина О.М., Ливзан М.А., Моисеев С.В., Скирденко Ю.П. и др.* Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению (одобрен XII Национальным конгрессом терапевтов — Москва, 22–24 ноября 2017 г.). Терапия 2018; 5: 11–32. [*Nikolaev N.A., Martynov A.I., Drapkina O.M., Livzan M.A., Moiseev S.V., Skirdenko Yu.P. et al.* The first Russian consensus on the quantitative assessment of the adherence to treatment (approved by the XII National congress of physicians — Moscow, 22–24 November 2017). Terapiya 2018; 5: 11–32. (in Russ.)] DOI: 10.18565/therapy.2018.5.11–32
7. *Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П., Анисимов В.Н., Васильева И.А., Виноградов О.И. и др.* Управ-

ление лечением на основе приверженности. Consilium-Medicum 2020; 5: 9–18. [*Nikolaev N.A., Martynov A.I., Skirdenko Yu.P., Anisimov V.N., Vasil'eva I.A., Vinogradov O.I. et al.* Management of treatment on the basis of adherence. Consilium-Medicum 2020; 5: 9–18. (in Russ.)] DOI: 10.26442/20751753.2020.5.200078

8. *Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П., Анисимов В.Н., Васильева И.А., Виноградов О.И. и др.* Управление лечением на основе приверженности: алгоритмы рекомендаций для пациентов. Междисциплинарные рекомендации. Медицинский вестник Северного Кавказа 2020; 15(4): 461–468. [*Nikolaev N.A., Martynov A.I., Skirdenko Yu.P., Anisimov V.N., Vasil'eva I.A., Vinogradov O.I. et al.* Treatment management based on adherence: patient recommendation algorithms. Cross-disciplinary guidelines. Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza 2020; 15(4): 461–468. (in Russ.)] DOI: 10.14300/mnnc.2020.15109
9. *Николаев Н.А., Скирденко Ю.П., Балабанова А.А., Горбенко А.В., Андреев К.А., Федорин М.М. и др.* Шкала количественной оценки приверженности лечению «КОП-25»: актуализация формулировок, конструктная и факторная валидность и мера согласия. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2021; 17(6): 845–852. [*Nikolaev N.A., Skirdenko Yu.P., Balabanova A.A., Gorbenko A.V., Andreev K.A., Fedorin M.M. et al.* The Scale of Quantitative Assessment Adherence to Treatment «QAA-25»: Updating of Formulations, Constructive and Factor Validity and a Measure of Consent. Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii 2021; 17(6): 845–852. (in Russ.)] DOI: 10.20996/1819–6446–2021–12–12
10. *Скоморохова Е.Н.* Психологические особенности подросткового возраста. Будущее науки — 2019. Сборник научных статей 7-й Международной молодежной научной конференции. Изд-во Юго-Западного государственного университета 2019: 275–277. [*Skomorokhova E.N.* Psychological features of adolescence. The future of science — 2019. Collection of scientific articles of the 7th International Youth Scientific Conference. Publishing house of Southwestern State University. 2019: 275–277. (in Russ.)]
11. ВИЧ-инфекция у детей. Клинические рекомендации. 2020 [HIV infection in children. Clinical recommendations 2020. (in Russ.)] https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/459_1./ Ссылка активна на 7.08.2022.
12. *Lehr R.* Sixteen s squared over d squared: a relation for crude-sample size estimates. Statistics in Med 1992; 11: 1099–1102. DOI: 10.1002/sim.4780110811
13. *Landis J.R., Koch G.G.* Share the Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. Biometrics 1977; 1(33): 159. DOI: 10.2307/2529310

Поступила: 05.06.22

Received on: 2022.06.05

Информация о финансировании:
Государственное задание Министерства здравоохранения Российской Федерации на период 2021–2023 гг. «Внедрение технологии пациентоориентированного лечения больных хроническими неинфекционными заболеваниями на основе управления приверженностью» № 056–00031–21 (дизайн, сбор информации, анализ, интерпретация данных).

Funding information:
State assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation for the period 2021–2023 «Implementation of technology for patient-oriented treatment of patients with chronic non-communicable diseases based on adherence management» No. 056–00031–21 (design, information collection, analysis, data interpretation).

Конфликт интересов:
Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interest:
The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest.

Цирроз печени у детей

Л.А. Харитонова, К.И. Григорьев

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

Liver cirrhosis in children

L.A. Kharitonova, K.I. Grigoriev

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Цирроз печени у детей и подростков является следствием разнообразных хронических заболеваний печени, метаболических расстройств и генетических заболеваний. У детей грудного возраста цирроз печени чаще всего обусловлен атрезией желчевыводящих путей и генетико-метаболическими заболеваниями, тогда как у детей более старшего возраста, как правило, возникает в результате аутоиммунного гепатита, болезни Вильсона, дефицита альфа-1-антитрипсина и первичного склерозирующего холангита. Симптомы цирроза печени у детей и подростков малоспецифичны. У педиатрических пациентов первым признаком цирроза печени может быть низкая прибавка массы тела, слабость, потеря аппетита, субфебрилитет, а также более специфические признаки — преходящая желтуха, легкий кожный зуд, носовые кровотечения, тяжесть в правом подреберье, изменение плотности печени при пальпации, гипербилирубинемия, гиперферментемия и др. Осложнения цирроза печени у детей аналогичны тем, которые наблюдаются у взрослых пациентов, и включают желудочно-кишечное кровотечение, вызванное варикозным расширением вен пищевода, асцит и спонтанный бактериальный перитонит. В педиатрической практике особое внимание при циррозе печени следует уделять коррекции питания, поскольку у детей более высокие потребности в белке и микроэлементах для роста и развития. Лечение портальной гипертензии вследствие цирроза печени у детей и подростков основано на методах, разработанных для взрослых. В статье рассмотрены диагностические и дифференциально-диагностические аспекты терминальной стадии заболевания печени у детей. Терапевтическое ведение пациентов с циррозом печени и острой хронической печеночной недостаточностью основано на поддержке различных органных функций. Гемодиализ/плазмаферез могут служить у некоторых пациентов в качестве промежуточной терапии перед трансплантацией печени. Рассмотрены показания к трансплантации печени и проблемы, возникающие после оперативного вмешательства.

Ключевые слова: *дети, цирроз, острая хроническая печеночная недостаточность, портальная гипертензия, диагностика.*

***Для цитирования*:** *Харитонова Л.А., Григорьев К.И. Цирроз печени у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 78–88. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–78–88*

Liver cirrhosis in children and adolescents is a consequence of a variety of chronic liver diseases, metabolic disorders, and genetic diseases. In infants, cirrhosis is most often due to biliary atresia and genetic-metabolic diseases, while in older children it usually occurs as a result of autoimmune hepatitis, Wilson's disease, alpha-1 antitrypsin deficiency, and primary sclerosing cholangitis. Symptoms of cirrhosis in children and adolescents are not specific. In pediatric patients, the first sign of cirrhosis may more often be low weight gain, weakness, loss of appetite, low-grade fever, as well as more specific signs: transient jaundice, mild pruritus, epistaxis, heaviness in the right hypochondrium, changes in liver density on palpation, hyperbilirubinemia, hyperenzymemia, etc. Complications of pediatric cirrhosis are similar to those observed in adult patients and include gastrointestinal bleeding caused by esophageal varices, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. In pediatric practice, special attention should be paid to nutritional correction in liver cirrhosis since children have higher requirements for protein and micronutrients for growth and development. Treatment of cirrhosis-induced portal hypertension in children and adolescents is mainly based on methods developed for adults. The article deals with diagnostic and differential diagnostic aspects of the terminal stage of liver disease in children. The therapeutic management of patients with cirrhosis of the liver and acute renal failure is based on support of various organ functions. Hemodialysis/plasmapheresis may serve in some patients as an interim therapy before liver transplantation. The indications for liver transplantation and problems arising after surgery are considered.

Key words: *children, cirrhosis, acute-on-chronic liver failure, portal hypertension, nutrition.*

***For citation*:** *Kharitonova L.A., Grigoriev K.I. Liver cirrhosis in children. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 78–88 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–78–88*

Цирроз печени — это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры органа с образованием узлов регенерации, развивающихся вследствие некроза гепатоцитов и нарушающих нормальную архитектонику печени. Фиброз предшествует циррозу и имеет четкие морфологические характеристики, под которым понимают очаговое разрастание соединительной ткани при различных поражениях печени: абсцессах, инфильтратах, гранулемах и др. Долгое время

© Харитонова Л.А., Григорьев К.И., 2022

Адрес для корреспонденции: Харитонова Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0003–2298–7427
e-mail: luba2k@mail.ru

Григорьев Константин Иванович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей факультета дополнительного после дипломного образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова,
ORCID: 0000–0002–1741–7246
117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

считалось, что цирроз печени необратим и связан с ограниченной продолжительностью жизни. Однако в настоящее время это считается динамическим состоянием, которое можно при адекватном лечении повернуть вспять [1]. Успехи в диагностических и лечебных технологиях, особенно в хирургии трансплантации печени, внесли значительный вклад в судьбу таких больных. В настоящее время дети с диагнозом цирроза печени, установленным в первые годы жизни, получили возможность расти, развиваться и достигать зрелого возраста.

Заболевания печени — 7–8-я по значимости причина смерти, при этом доминирует цирроз. Если у нас есть данные о хронических заболеваниях печени у детей, то подтвержденные статистические данные о распространенности цирроза печени отсутствуют. Естественное течение цирроза печени у детей имеет тенденцию к бессимптомному клиническому течению, за которым следует дисфункция печени и портальная гипертензия. Риск смерти оценивается на основе альбуминемии, моделей PELD (The Pediatric End-stage Liver Disease, модель терминальной стадии заболевания печени у детей)/MELD (Model for End-stage Liver Disease, модель конечной стадии заболевания печени) / шкалы Чайлд–Пью–Туркотта и индекса массы тела.

Многие хронические заболевания печени могут привести к циррозу печени у детей и подростков (табл. 1). Большинство случаев в клинической практике имеют сходную этиологию. У детей раннего возраста цирроз печени чаще всего обусловлен атрезией желчевыводящих путей и генетико-метаболическими заболеваниями, тогда как у детей более старшего возраста, как правило, возникает в результате аутоиммунного гепатита, болезни Вильсона–Коновалова, дефицита альфа-1-антитрипсина и первичного склерозирующего холангита. Длительное парентеральное питание может вызвать несколько типов повреждения печени, которые могут прогрессировать до цирроза, особенно у пациентов с кишечной недостаточностью [2]. Единый этиологический фактор, вызывающий фиброз печени и цирроз печени у детей, не выявлен. В качестве этиологического фактора, по данным отечественных авторов, доминируют инфекционные агенты (вирусы гепатита B, C, D, G, CMV, EBV, Toxoplasma gondii), а также аутоиммунные болезни печени, муковисцидоз, болезни обмена веществ и др. [3].

Таблица 1. **Заболевания, потенцирующие развитие цирроза печени у детей***
Table 1. **Diseases that potentiate the development of liver cirrhosis in children***

Ранний возраст	Дошкольный и школьный возраст
Билиарная непроходимость: билиарная атрезия кисты холедоха желчные камни стеноз желчных протоков	Аутоиммунный гепатит Аутоиммунные заболевания Болезнь Вильсона–Коновалова
Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз Синдром Алажилля Дефицит FIC1 (ATP8B1) Дефицит BSEP (ABCB11) Дефицит MDR3 (ABCB4) Дефекты синтеза желчных кислот	Первичный склерозирующий холангит Синдром Бадда–Киари Вено-окклюзионная болезнь
Наследственные генетико-метаболические заболевания: дефицит альфа-1-антитрипсина гликогеноз III и IV типа галактоземия фруктоземия тирозинемия 1-го типа	Митохондриальные гепатопатии Муковисцидоз Поздняя кожная порфирия Гемохроматоз Болезнь Вольмана Болезнь Зеллвегера Неалкогольная жировая болезнь печени Лекарственное поражение печени: изониазид метотрексат передозировка витамина А полное парентеральное питание наркотики, алкоголь и токсины
Гепатотропные вирусные инфекции: исход хронического вирусного гепатита B/C в сочетании с Δ-инфекцией (чаще всего) гепатит E неонатальный гепатит Инфекционные поражения печени иной этиологии — CMV-инфекция, токсоплазмоз, EBV-инфекция, Toxoplasma gondii)	Врожденная кардиопатия Хроническая сердечная (правожелудочковая) недостаточность Констриктивный перикардит

Примечание. * — для некоторых заболеваний возрастное деление носит относительный характер.

Течение цирроза печени у детей имеет особенности. При вирусном гепатите цирроз формируется от 3,3 до 5,9 года в зависимости от этиологии и момента инфицирования. Отметим, что цирроз печени при вирусных гепатитах у детей не является исходом хронического гепатита. При таких заболеваниях, как атрезия наружных желчевыводящих путей и аутоиммунный гепатит, цирроз печени также развивается достаточно быстро, в среднем 2,7 мес и 1 год соответственно от появления первых клинических симптомов. Наиболее часто декомпенсацию цирроза печени с развитием печеночной энцефалопатии, расширенной венозной сетью на животе и асцитом отмечают при болезни Вильсона–Коновалова и атрезии наружных желчевыводящих путей.

Классификация. Цирроз можно классифицировать несколькими способами на основе морфологических, гистологических, этиологических и клинических критериев. Поскольку цирроз — конечная стадия нескольких типов прогрессирующего заболевания печени, понимание этиологии часто имеет решающее значение. Несмотря на обширный список возможных причин, в 10–15% случаев этиологию цирроза печени определить не удается. Состояние признается криптогенным. Криптогенный цирроз у детей может быть результатом последствий ряда метаболических синдромов, таких как митохондриальные гепатопатии, аутоиммунные заболевания, прогрессирования жировой болезни печени, различных интоксикаций, муковисцидоза или поражения сердечно-сосудистой системы.

По морфологическим признакам цирроз печени классифицируют:

а) макронодулярный (крупноузловой) — нерегулярно расположенные крупные узлы диаметром менее 5 см, разделенные различной ширины тяжами соединительной ткани;

б) микронодулярный (мелкоузловой) — регулярно расположенные мелкие узлы диаметром 1–3 мм, разделенные сетью рубцовой ткани;

в) микро-макронодулярный (смешанный) [4].

Морфологическая составляющая может быть применена в качестве диагноза, если есть возможность связать ее с причинным фактором. Например:

• билиарный вторичный цирроз печени, развившийся вследствие внутрипеченочной обструкции желчных ходов;

• метаболический цирроз печени, обусловленный генетически при идиопатическом гемохроматозе, гепатоцеребральной дистрофии, болезни Вильсона–Коновалова, врожденных дефектах и др.;

• вирусный B/C в сочетании с Δ-инфекцией цирроз печени.

Клиническая картина. Зависит от основной причины заболевания печени и от того, компенсированный или декомпенсированный процесс. В 40% случаев возможно бессимптомное течение вплоть до момента развития печеночной недостаточности. При прогрессировании хронических заболеваний печени, таких как билиарная атрезия, диагноз становится предсказуем, поскольку это часть естественного течения патологического процесса. Кроме того, цирроз может существовать, когда диагностирован, например, аутоиммунный гепатит. У 44–80% детей с аутоиммунным гепатитом имеется цирроз печени [5].

Симптомы цирроза печени у детей и подростков аналогичны симптомам у взрослых. В начальной стадии цирроз печени протекает с минимальной симптоматикой: тяжесть в правом подреберье, увеличение печени, носовые кровотечения, преходящая субиктеричность склер и кожи, легкий кожный зуд, субфебрилитет. Заболевание может проявляться неспецифическими симптомами, такими как анорексия, утомляемость, мышечная слабость, тошнота и рвота. Часто ранним симптомом цирроза печени служит плохая прибавка массы тела. Боли в животе обычно вызваны гастритом или гастродуоденитом, функциональными дисфункциями желчного пузыря. Печень может быть нормальной или уменьшенной в размерах, твердой консистенции, покрытой участками узловатой ткани.

В стадии выраженных клинических проявлений все перечисленные симптомы прогрессируют, дополнительно появляются желудочно-кишечные расстройства, иногда кровавая рвота, анемия, упорный метеоризм, видимое кровообращение в брюшной полости, пальмарная эритема, телеангиэктазии в виде «звездочек» и «паучков», локализующиеся в области лица и плечевого пояса, лихорадка и др. Характерно наличие асцита, которое имитирует «вздутие» живота. Появление асцита, особенно у детей младшего возраста с терминальной стадией цирроза печени, обычно связывают с грозным прогнозом. Коллатеральные сосуды, наблюдаемые на животе, развиваются при портальной гипертензии. Выделяется ряд типичных синдромов: печеночно-клеточной недостаточности, портальной гипертензии, отечно-асцитический, геморрагический и др. В конечной стадии болезни печень может уменьшаться, а селезенка — увеличиваться (гепатолиенальный синдром с явлениями гиперспленизма или без них) [6].

Классический признак хронического заболевания печени — зуд, который может быть настолько сильным, что влияет на качество жизни, как в случае прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза 2-го типа или синдрома Алажилля. Некоторые эндокринные аномалии также могут быть вызваны отсутствием гормональной конъюгации или изменениями в метаболизме гормонов, например остеодистрофия печени, которая может привести к переломам, рахит из-за дефицита витамина D и аномалии позвоночника [7].

Переход от компенсированного бессимптомного цирроза печени к декомпенсированному варианту происходит со скоростью 5–7% в год. При декомпенсации цирроз становится системным заболеванием с полиорганной/системной дезорганизацией. Декомпенсация — это также прогностический водораздел, поскольку медиана выживаемости снижается с 12 лет при компенсированном циррозе до примерно 2 лет при декомпенсированном циррозе [8].

Декомпенсированный цирроз характеризует каскад прогрессирующих осложнений, таких как желудочно-кишечные кровотечения, асцит и печеночная энцефалопатия. На этой стадии больные становятся крайне восприимчивы к бактериальным инфекциям из-за комбинированной иммунной дисфункции, которая включает нарушения как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

Высока вероятность развития *острой хронической печеночной недостаточности* (ОХПН/ACLF, *acute-on -chronic liver failure*) с высоким риском летального исхода. Этот термин определяет резкое и опасное для жизни ухудшение клинического состояния у пациентов с циррозом или хроническим заболеванием печени. Патофизиология острой хронической печеночной недостаточности тесно связана с интенсивным системным воспалением, поддерживаемым циркулирующими молекулярными паттернами, связанными с патогенными микроорганизмами или повреждением. Как результат тканевой гипоперфузии, прямого иммуноопосредованного повреждения и дисфункции митохондрий развивается органная недостаточность. Кроме того, клинические проявления декомпенсированного цирроза обычно рассматриваются как следствие гемодинамических нарушений и гипердинамического циркуляторного синдрома, который в основном возникает в малом круге кровообращения и которому приписывается расширение периферических артерий.

Глобальные ассоциации по изучению заболеваний печени — Азиатско-Тихоокеанская, Европейская и Американская — предложили ряд определений и диагностических критериев синдрома. Основные разногласия касаются типа острого инсульта (печеночного или внепеченочного), стадии основного заболевания печени (цирроз или хронический гепатит) и сопутствующей внепеченочной недостаточности органов, которые следует учитывать при определении острой хронической печеночной недостаточности [9]. Разнообразие методических подходов привели скорее к затруднению понимания проблемы, чем к ее решению. Например, APASL (Азиатско-Тихоокеанская) подразумевает под острой хронической печеночной недостаточностью обострение хронической печеночной недостаточности, которое может развиваться в отсутствие диагностированного цирроза печени, а EASL/AASLD (Европейская/Американская) — только обострение хронической печеночной недостаточности на фоне компенсированного или декомпенсированного цирроза. Проводятся сравнительные исследования. Например, при учете 30-дневной безтрансплантационной смертности показано, что критерии EASL-CLIF обладают большей чувствительностью для выявления острой хронической печеночной недостаточности, чем критерии NACSELD, и имеют лучшую способность прогнозировать общую и краткосрочную смертность; под наблюдением находились более 10 тыс. пациентов [10]. Необходим более детальный анализ острой хронической печеночной недостаточности, в том числе применительно к детской практике.

С целью клинической оценки тяжести цирроза печени используют шкалу Чайлд–Пью–Туркотта в баллах, в которой, помимо лабораторных показателей (билирубин, снижение уровня альбумина, удлинение протромбинового времени), учитывают наличие асцита и печеночной энцефалопатии. Оценивают 5 признаков по 3-балльной системе, при этом чем выше оценка в баллах, тем тяжелее состояние.

Вспомним об анамнезе. Для первичной диагностики хронических заболеваний печени/цирроза изучению анамнеза ребенка придается особое значение. Осуществляют сбор сведений не только о наличии предшествующего заболевания печени и его динамики, но также и о неонатальных интеркуррентных состояниях, таких как холестаз, инфекции, хирургические вмешательства и длительное парентеральное питание. Нужна информация о переливаниях крови или плазмы, применении лекарственных препаратов. Собирают анамнез с учетом тех заболеваний, который могут вызывать цирроз печени.

Исследуют источник, откуда направлен больной ребенок, поскольку знание региональной распространенности определенных заболеваний может облегчить поиск этиологии цирроза печени. Всегда уточняется материнская история системных заболеваний, таких как гепатит В или С. У подростков уточняют наличие татуировок или пирсинга из-за их связи с инфекцией вирусом гепатита С. У пациентов с воспалительным заболеванием кишечника исключают склерозирующий холангит и/или аутоиммунный гепатит. При изучении анамнеза детей старшего возраста важно выяснить семейный анамнез нервно-психических заболеваний и/или гемолитической анемии. Семейный анамнез таких состояний может вызвать подозрение на болезнь Вильсона–Коновалова, которым чаще страдают дети старше 5 лет [11]. «Светлая» мысль позволяет выйти на генетическое исследование мутаций в гене *ATP7B* с изучением соответствующих аллелей. Необходимо оценить кровное родство и семейные заболевания печени. Наличие в анамнезе желтухи у родственников может свидетельствовать о наличии прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза. У детей с зудом, связанным с холестазом, и нормальным

уровнем гамма-глутамилтрансферазы следует рассматривать прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 1-, 2- или 3-го типа после исключения других распространенных причин холестаза [12].

Недавно была идентифицирована «цирротическая кардиомиопатия» независимо от этиологии цирроза. Увеличение сердечного выброса из-за гипердинамического кровообращения — патофизиологический признак заболевания. Характерная особенность цирротической кардиомиопатии — диастолическая дисфункция с нарушением релаксации и наполнения желудочков. Повышенная жесткость стенки миокарда, вызванная гипертрофией миокарда, фиброзом и субэндотелиальным отеком впоследствии приводит к высокому давлению при наполнении левого желудочка и левого предсердия. Трансплантация печени признана единственным эффективным методом лечения пациентов с терминальной стадией заболевания печени и сопутствующей сердечной недостаточностью [13]. У некоторых пациентов также могут быть структурные аномалии сердца, особенно при билиарной атрезии, синдроме Алажилля, нарушениях накопления гликогена и митохондриальных заболеваниях.

Диагностика. Лабораторное исследование больных с циррозом или подозрением на цирроз печени должно быть комплексным и направлено на выявление как инфекционных, так и генетико-метаболических причин заболевания. Первичным методом обследования печени, независимо от этиологии цирроза, практически всегда служит ультразвуковое исследование, при котором выявляются неоднородность, повышение эхогенности ткани печени, спленомегалия, расширение вен портальной системы и признаки внутрипеченочной портальной гипертензии при ультразвуковой допплерографии. Компьютерная и магнитно-резонансная томографии используются на более поздних стадиях заболевания. Они не чувствительны для выявления фиброза печени.

Для выявления фиброза у пациентов с хроническими заболеваниями печени обычно используют транзиентную эластографию (метод диагностики, который отображает упругие свойства и жесткость мягких тканей) с помощью фиброскана. Исследования у детей дали положительные результаты применения этой методики. Метод обладает хорошей способностью различать варианты фиброза (F1–3) и цирроз (F4), где F0 — здоровая печень. Уже начали использовать детскую магнитно-резонансную эластографию (МРЭ/MRE), включая последний вариант — 3T спин-эхо-эхо-плоскую (3T SE-EPI) визуализацию для определения стадии фиброза печени. 3T SE-EPI MRE демонстрирует высокую воспроизводимость результатов между исследователями, составлены критерии определения стадий фиброза печени с высокой достоверностью [14]. Однако воспроизводимость этой методики еще предстоит оценить у детей с циррозом печени разной этиологии. Ведение хронических заболеваний печени у детей ограничено отсутствием подтвержденных неинвазивных биомаркеров гистологической тяжести. Существуют и возрастные ограничения. Обычная магнитно-резонансная эластография с декартовым градиентным эхом (GRE) требует задержки дыхания, что сложно для детей. Недекартовая радиальная магнитно-резонансная эластография со свободным дыханием служит потенциальным решением этой проблемы [15].

У взрослых «золотым стандартом» диагностики признано измерение градиента давления печеночных вен, что для детей вполне выполнимая процедура. При ее проведении R. Miraglia и соавт. [16] обратили внимание на больных с билиарной атрезией, у которых практически всегда имеются сообщающиеся сосуды между печеночными венами. Это безусловно важное предположение указывает на возможность недооценки уровня портального давления при измерении градиента давления печеночных вен. Отметим, что, к сожалению, определение этого показателя необязательно в ряду допплеровских исследований отечественной педиатрической практики.

Мультидетекторные компьютерная и магнитно-резонансная томография брюшной полости имеют решающее значение для предтрансплантационной оценки состояния у пациентов с билиарной атрезией. Эти методы визуализации позволяют идентифицировать врожденные аномалии или изменения, связанные с циррозом печени (портосистемные шунты, портальный тромбоз), которые могут потребовать модификации хирургического вмешательства. Большинство из этих методов не подверглись широкому изучению у детей из-за их инвазивного характера. Ангиографические исследования обычно проводятся у детей только как часть предоперационной оценки хирургических портосистемных шунтов или трансплантации печени.

Эзофагогастродуоденоскопия считается лучшим методом выявления гастроэзофагеальных варикозов и гипертонической гастропатии/портальной гипертензии, для оценки наличия, размера и распространения варикозно-расширенных вен желудка, пищевода и реже двенадцатиперстной кишки. Гипертоническая гастропатия характеризуется расширением, или эктазией сосудов слизистой оболочки и подслизистой основы в отсутствие воспалительных изменений, выявляемых при эндоскопии или гистологическом исследовании. Обычно такие изменения определяют у 60% детей с диагностированным циррозом печени. Наличие варикозно-расширенных вен желудка связано с повышенным риском желудочно-кишечного кровотечения. Эндоскопия также важна для исключения других причин желудочно-кишечного кровотечения, таких как язва желудка или двенадцатиперстной кишки и разрывы Мэллори–Вейса.

Биопсия печени. Диагностики цирроза невозможна без биопсии печени, которая часто и во многом способствует этиологической расшифровке диагноза заболевания. Лучше, если биопсия печени проводится под ультразвуковым наведением. Биопсия печени до сих пор считается «золотым стандартом» диагностики цирроза печени. При необходимости ее выполняют после лабораторных анализов и применения интраскопических методов визуализации. Образец биопсии должен быть оценен детским гепатологом-морфологом. Интерпретация результатов может быть ограничена, особенно при выполнении аспирационной биопсии, малым размером образца, ошибками отбора проб или фрагментацией образцов биопсии [17].

Морфологическая картина цирроза печени характеризуется основными процессами: дистрофией и некрозом печеночных клеток, их узловой регенерацией, развитием соединительной ткани с образованием септ и формированием ложных долек. Чтобы наиболее точно стадию цирроза определяют по шкале METAVIR, что необходимо для выбора тактики лечения и определения прогноза заболевания [18].

Лабораторные биохимические исследования. Обязательны для оценки функции печени, выявления гиперспленизма и причинных факторов, лежащих в основе заболевания печени (табл. 2). Аминотрансферазы служат чувствительными индикаторами гепатоцеллюлярных поражений. Аланинаминотрансфераза используется в качестве специфического маркера повреждения гепатоцитов. Цирроз печени, в отличие от хронического гепатита, характеризуется гипер-гамма-глобулинемией, гипопротромбинемией, гипотромбоцитемией, соотношение аспартат- и аминотрансферазы превышает единицу. Увеличение протромбинового времени, несмотря на прием витамина К, свидетельствует о нарушении синтеза в печени и декомпенсации гепатоцеллюлярной болезни. Низкий уровень факторов V, VII, XIII или плазминогена характеризует неудовлетворительный прогноз.

Нозологический диагноз. Безусловные трудности для диагностики представляют метаболические наследственные болезни печени: галактоземия, болезнь Вильсона–Коновалова, синдром Алажилля, болезнь Гоше и др., поскольку для их подтверждения требуется выполнение сложных в техническом и методическом отношении диагностических тестов. Тем не менее труд оправдан возможностью выхода на целенаправленную патогенетическую терапию. Варианты сложных диагностических находок: тяжелый неонатальный холестаз, неонатальный печеночный синдром, бессимптомная умеренная гиперферментемия у детей раннего возраста.

Существуют сложности и другого рода. Например, в детском и подростковом возрасте только у 10–15% носителей генетического дефекта альфа-1-антитрипсина с гомозиготной Z мутацией (аллель PIZZ) развиваются клинические признаки болезни, связанные с поражением печени. Причем это может происходить в любом возрасте. Диагностика недостаточности альфа-1-антитрипсина заключается в определении его уровня в крови и фенотипировании. Возможна генетическая диагностика. Отметим, что и лечение при недостаточности альфа-1-антитрипсина остается нерешенной задачей, хотя новые стратегии иногда позволяют влиять на отдельные патологические механизмы, вызывающие поражение печени [19]. Поздняя диагностика наследственных заболеваний опасна неблагоприятным исходом. Единственный выход — ортотопическая трансплантация печени [20].

Исследование асцитической (перитониальной) жидкости. Градиент сывороточного асцитического альбумина, рассчитанный путем вычитания концентрации альбумина в асцитической жидкости из уровня сывороточного альбумина, превышающий 1,1 г/дл, позволяет диагностировать портальную гипертензию с точностью выше 95%. Такие тесты, как определение уровня амилазы, цитология, полимеразная цепная реакция и посев для выявления микобактерий, выполняются в случае диагностической неопределенности или при подозрении на асцит поджелудочной железы, злокачественные опухоли или туберкулез.

Лечение. При острой хронической печеночной недостаточности лечение в настоящее время основано на поддерживающей терапии органной недостаточности, в основном в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Для отдельных пациентов трансплантация печени остается единственным эффективным методом лечения с хорошим долгосрочным прогнозом. Отказ в приеме пациентов с циррозом печени в отделение реанимации и интенсивной терапии из-за наличия основного хронического заболевания печени следует признать неправильным. Несколько исследований показали, что прогноз для пациентов с циррозом печени в отделении реанимации и интенсивной терапии за последние годы улучшился [21]. Прогноз для желудочно-кишечного кровотечения лучше, чем прогноз септического шока. Тем не менее уровень смертности остается высоким.

Диета. Детям или подросткам с циррозом печени, имеющим повышенный риск недоедания, требуется на 20–80% больше калорий, чем здоровым детям того же возраста. Потребление белка не следует ограничивать в отсутствие гипераммониемии [22]. Младенцам с циррозом печени и холестазом требуется потребление белка примерно 2–3 г/кг/сут для достижения нормального роста и эндогенного синтеза. Добавка до 4 г/кг/сут, как правило, безопасна и необходима для поддержания нормального роста и предотвращения чрезмерного катаболизма.

Липиды должны составлять 30–35% от общего количества калорий в рационе, из них 30–50% при-

Таблица 2. **Диагностический алгоритм для выявления и контроля за циррозом и хроническими заболеваниями печени у детей**
Table 2. **Diagnostic algorithm for the detection and management of cirrhosis and chronic liver disease in children**

Тест-системы	Исследуемые параметры
Кровь	Гемоглобин, количество лейкоцитов и тромбоцитов, протромбиновое время. Реакция Кумбса, группа крови, резус-фактор
Биохимия	Билирубин и его фракции. Трансаминазы. Щелочная фосфатаза. Гамма-глутамилтрансфераза. Альбумин и глобулины. 25OH-витамин D, паратгормон, кальций, фосфор, магний. Мочевина, креатинин. Глюкоза крови натощак, мочевая кислота, молочная кислота. Трансферрин, ферритин, церулоплазмин и медь в сыворотке, содержание меди в моче за 24 ч (для детей старше 3 лет)
Иммунология	Определение аутоантител антинуклеарных (ANA), антигладкомышечных (ASMA), антимитохондриальных антител (AMA), LKM1 (антитела к печеночно-почечным микросомам), альфа-1-антитрипсина, церулоплазмина. Маркеры вирусного гепатита (B, C, D, G, TTV), вирусов семейства *Herpesviridae*, энтеровирусов, токсоплазмоза методами ИФА и ПЦР, альфа-фетопротеин. Иммуноглобулины. Серология ВИЧ
Генетико-метаболические заболевания	Метаболический скрининг (аминокислоты мочи и сыворотки, органические кислоты мочи). Генетические тесты (при подозрении на дефицит α1-АТ, синдром Алажилля и др.). Анализ электролитов пота. Анализ мочи и сыворотки на наличие желчных кислот и предшественников кислот (при подозрении на ПСВХ). Исследование костного мозга и посев фибробластов кожи (при подозрении на болезнь накопления гликогена)
При асците	Парацентез (в случае лихорадки или внезапного асцита): Количество клеток, альбумин, общий белок, количество нейтрофилов. Амилаза, цитология, ПЦР и культура микобактерий (по показанию). Сывороточный натрий, калий, бикарбонат, хлорид, мочевина и креатинин. Экскреция натрия с мочой
Другие	Эндоскопия (если рассматривается профилактическое лечение). Ультразвуковое исследование брюшной полости, ультразвуковая допплерография сосудов печени и портальной системы, по показаниям — компьютерная или магнитно-резонансная томография. Морфологическое исследование образцов ткани печени, полученных путем пункционной или интраоперационной биопсии. Электроэнцефалография (при наличии нервно-психических расстройств)

Примечание. ИФА — иммуноферментный анализ; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ПСХВ — прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз.

ходится на долю среднецепочечных триглицеридов, которые всасываются непосредственно эпителием кишечника и не требуют солей желчных кислот для переваривания и всасывания. Триглицериды с длинной цепью также нужны, поскольку эти вещества обеспечивают незаменимые жирные кислоты и способствуют абсорбции жирорастворимых витаминов. Дефицит жирорастворимых витаминов — распространенная проблема у детей с холестазом.

Предпочтение отдают пероральному питанию, хотя при необходимости может потребоваться энтеральное или парентеральное питание. Энтеральные добавки нужны в случае, если пероральный прием обеспечивает менее 60% рекомендуемой потребности в энергии или в случаях тяжелой недостаточности питания.

Инфузионная терапия. Органную недостаточность корригируют внутривенным введением жидкости. Используют кристаллоиды, так как сбалансированные солевые растворы могут снизить риск гиперхлоремического ацидоза и последующих нежелательных реакций почек. Положительный эффект у пациентов с циррозом печени, находящихся в критическом состоянии, продемонстрирован при применении альбумина. Речь не только о восстановлении сниженного количества, но и о восстановлении функции альбумина. Дефект химической структуры приводит к снижению способности связывания с бактериальными продуктами, активными формами кислорода и другими медиаторами, участвующими в развитии острой хронической печеночной недостаточности [17].

Внутривенные вливания альбумина меняют течение болезни. Особое значение имеет применение высококонцентрированного (20%) альбумина хорошего качества. При спонтанном бактериальном перитоните больные нуждаются в трансфузиях альбумина, который потенцирует действие антибиотиков и предупреждает развитие других осложнений, таких как энцефалопатия, прогрессирующая печеночная недостаточность, нарушение функции почек. Комбинация терлипрессин–альбумин служит терапией первой линии у пациентов с гепаторенальным синдромом. Терлипрессин — аналог вазопрессина. Для контроля над цирротическим асцитом показано длительное еженедельное введение альбумина, что снижает частоту развития инфекционных осложнений, эпизоды энцефалопатии у пациентов с декомпенсированным циррозом [23].

Экстракорпоральная поддержка печени. Используют аппараты, действие которых основано на принципе альбуминового диализа. Многоцентровое рандомизированное исследование показало улучшение физиологии холестаза и печеночной энцефалопатии у пациентов с острой декомпенсацией цирроза печени, получавших альбуминовый диализ, но не продемонстрировало преимуществ в отношении 28- и 90-дневной выживаемости [24]. Эти устройства могут быть использованы в качестве промежуточного звена к трансплантации печени или восстановлению.

Вариантами паллиативного лечения можно считать применение плазмафереза для удаления эндотоксинов, медиаторов воспаления и замены альбумина. Регенеративная медицина предлагает использование технологии стволовых клеток, таких как гетерологичные клетки-предшественники, полученные из печени взрослого человека (*HepaStem*) — стратегия, разрабатываемая в настоящее время, в том числе у детей с нарушениями цикла мочевины и синдромом Криглера–Найяра после трансплантации [25].

Трансплантация печени. С учетом неблагоприятного краткосрочного прогноза у пациентов с острой хронической печеночной недостаточностью трансплантация печени достаточно широко используется у больных в критическом состоянии с циррозом печени и внепеченочными обструкциями желчных путей [26]. Замена печени увеличивает шансы на выживание больного, особенно если выполняется в течение 30 дней после помещения в лист ожидания. Методика активно применяется в России. Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова стал лидером по числу трансплантаций печени в год у детей среди аналогичных центров Европы и США [27].

Показания к трансплантации печени в детском возрасте: хронические заболевания печени в стадии декомпенсации (билиарная атрезия, синдром Алажилля, семейный холестаз, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит) и врожденные нарушения метаболизма, а также другие заболевания, протекающие с поражением печени (синдром Бадда–Киари, болезнь Кароли, неонатальный гемохроматоз и т.д.) [28].

Сформировался определенный круг проблем, связанный с трансплантацией печени у детей, касающихся отторжения трансплантата, которые вынуждены решать в каждом медицинском центре, осуществляющем подобные манипуляции. Наиболее опасная: *large-for-size-syndrome* с ее интраабдоминальной гипертензией и, как следствие, компартмент-синдромом. Опасность представляет активизация цитомегаловирусной инфекции в посттрансплантационном периоде. Дети с хроническими вирусными гепатитами, подвергшиеся трансплантации печени, подлежат тщательному мониторированию вирусной нагрузки ввиду высокой вероятности развития возвратной инфекции в трансплантате. Во время операции и в течение 12 мес после трансплантации печени пациенты получают специфический иммуноглобулин. Интраоперационно в течение агепатического периода вводится 10 000 МЕ препарата, в течение 7 дней после операции — 2 000 МЕ, затем профилактика — 1 раз в 2 нед по 2 000 МЕ.

Новый подход: для обеспечения функции печени у пациентов, нуждающихся в срочной пересадке, до момента получения подходящего органа в качестве временной меры проводят трансплантацию гепатоцитов. Клинические испытания дублируются в различных центрах: University of Nebraska; Cliniques St. Luc, Universite Catholique de Louvain, Brussels; Institute of Liver Studies, Guy's, King's, and St. Thomas' School of Medicine, London и др. [29]. Гепатоциты для трансплантации выделяют из сегментов цирротической печени и вводят путем инъекции в портальную, селезеночную вены или селезеночную артерию. Несмотря на хорошую переносимость таких инъекций, улучшений в плане восстановления печеночной функции не отмечено.

Антимикробная терапия. Пациенты с циррозом весьма восприимчивы к инфекциям, наиболее распространенная из которых — спонтанный бактериальный перитонит при асците. Спонтанный бактериальный перитонит протекает без признаков перфорации кишечника или других интраабдоминальных источников инфекции. Инфекция обычно мономикробная и вызывается *E. coli*, *Klebsiella spp.* и *Enterococcus faecalis* [30]. Полимикробные инфекции указывают на перфорацию кишечника или вторичный перитонит. Детей со спонтанным бактериальным перитонитом обычно лечат внутривенными цефалоспоринами третьего поколения, такими как цефотаксим, курс 14 дней.

Бактериальная инфекция — типичный спутник острой хронической печеночной недостаточности. У 40% пациентов с острой хронической печеночной

недостаточностью при постановке диагноза определяются признаки бактериальной инфекции, еще у 45% оставшихся пациентов бактериальные инфекции развивались в течение последующих 4 нед [31]. У больных с декомпенсированным циррозом печени увеличен риск развития не только бактериальных, но и грибковых инфекций. Бактериальные инфекции связаны с интенсивным системным воспалением, оказывают влияние на выживаемость больных, в связи с чем индивидуально разрабатывается профилактическая стратегия с использованием антибиотиков и противогрибковых средств. Многоцентровое исследование PREDICT позволило выделить ведущие провоцирующие факторы, связанные с неблагоприятным исходом острой декомпенсации цирроза печени: бактериальные инфекции, тяжелый алкогольный гепатит, желудочно-кишечное кровотечение с шоком и токсическая энцефалопатия [32].

Систематический поиск инфекции, включая микробиологическое и цитологическое исследование асцитической жидкости, должен проводиться при поступлении и в динамике наблюдения. Начинают эмпирическую антибактериальную терапию, адаптированную к предполагаемому очагу инфекции и локальным возможностям. Отдают предпочтение препаратам широкого спектра действия в случае тяжелой инфекции или при наличии факторов риска для возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью, которая встречается не менее чем у 30% больных с разницей в распространенности в зависимости от региона [31].

У детей с циррозом печени — кандидатов на трансплантацию печени применяется возможность ускоренной вакцинации. Пневмококковая и менингококковая вакцины рекомендуются детям с функциональной асплением из-за портальной гипертензии. Требуется профилактическое назначение антибиотиков при инвазивных процедурах. Преимущество отдают пероральному профилактическому назначению таких антибиотиков, как котримоксазол, ципрофлоксацин или норфлоксацин.

Помощь при асците. Важно различать цирротические и нецирротические причины асцита. В большинстве случаев цирротический асцит разрешается за счет ограничения натрия в пище и использования диуретиков. Мочегонным средством выбора служит спиронолактон. Комбинированное лечение с фуросемидом может быть необходимо у пациентов, которые не реагируют на монотерапию спиронолактоном. Комбинация с фуросемидом снижает риск развития гиперкалиемии за счет увеличения экскреции калия. Напряженный асцит купируют парацентезом с последующей инфузией альбумина и диуретической терапией.

Ограничение жидкости накладывается в случае гипонатриемии с уровнем натрия в сыворотке ниже 125 мЭкв/л. Пациентам с рефрактерным асцитом или нарушением дыхания помогают с помощью парацентеза большого объема. За один раз удаляют до 100 мл/кг жидкости плюс инфузия альбумина (25% альбумина в дозе 1 г/кг) после парацентеза [30].

Во время лечения диуретиками и до стабилизации состояния больного контролируют уровень электролитов в сыворотке, креатинина, азота мочевины в крови и натрия в моче. Избыточная потеря жидкости может привести к нарушению функции почек. При асците избегают назначения аминогликозидов, резко увеличивающих риск повреждения почек; ограничивают нестероидные противовоспалительные препараты, которые потенцируют задержку натрия, гипонатриемию и повышают риск развития почечной недостаточности.

Острое варикозное кровотечение и гастроэзофагеальный варикоз. Принципы лечения такие же, как у взрослых при лечении портальной гипертензии: фармакологические, эндоскопические, механические и хирургические. Назначают альбумин, терапию, замещающую функцию почек и устанавливают приоритет в очереди на трансплантацию печени. Эндоваскулярные способы коррекции при синдроме портальной гипертензии включают редукцию кровотока по селезеночной или печеночной артериям, эмболизацию левой желудочной вены и/или коротких вен желудка, длительную внутрипортальную инфузию препаратов L-орнитин-L-аспартата, пропранолола и преднизолона, трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование — чрескожный малотравматичный способ декомпрессии портальной системы путем создания шунта между воротной и печеночной венами [33].

Заключение

Цирроз печени остается серьезной проблемой как для гастроэнтерологов, так и для педиатров. Терминальная стадия заболевания печени, какой по сути является цирроз печени у детей и подростков, имеет многофакторный этиопатогенез и обычно формируется как следствие длительного процесса. В клинической практике большинство случаев обусловлено ограниченным набором этиологических факторов, в основном билиарной атрезией, вирусными заболеваниями, аутоиммунным гепатитом и генетико-метаболическими нарушениями. Ведение пациентов с циррозом печени и острой хронической печеночной недостаточностью основано на функциональной поддержке пострадавших органов. Гемодиализ/плазмаферез могут служить у некоторых пациентов в качестве промежуточной терапии перед трансплантацией печени. Будущие исследования должны быть направлены на полную расшифровку патофизиологии цирроза/острой хронической печеночной недостаточности у детей, а также разработку и внедрение новых неинвазивных диагностических тестов, лечебных и профилактических методов ведения педиатрических пациентов с данным тяжелым недугом.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Pinto R.B., Schneider A.C.R., da Silveira Th.R.* Cirrhosis in children and adolescents: An overview. World J Hepatol 2015; 7(3): 392–405. DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.392
2. *Youssef N.N., Mezoff A.G., Carter B.A., Cole C.R.* Medical update and potential advances in the treatment of pediatric intestinal failure. Curr Gastroenterol Rep 2012; 14(3): 243–252. DOI: 10.1007/s11894–012–0262–8
3. *Учайкин В.Ф., Чуелов С.Б., Россина А.Л., Смирнов А.В., Брюсова И.Б., Волкова Г.И. и др.* Циррозы печени у детей. Педиатрия 2008; 87(5): 52–61. [*Uchaikin V.F., Chuelov S.B., Rossina A.L., Smirnov A.V., Bryusova I.B., Volkova G.I. et al.* Cirrhosis of the liver in children. Pediatriya 2008; 87(5): 52–61. (in Russ.)]
4. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В. и др.* Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2021; 31(6): 56–102. [*Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V. et al.* Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2021; 31(6): 56–102. (in Russ.)] DOI: org/10.22416/1382–4376–2021–31–6–56–10
5. *Mieli-Vergani G., Vergani D.* Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH? Semin Liver Dis 2009; 29(3): 297–306. DOI: 10.1055/s-0029–1233529
6. *Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонова Л.А.* Цирроз печени. Детские болезни. Том 1. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013: 574–588. [*Zaprudnov A.M., Grigoriev K.I., Kharitonova L.A.* Cirrhosis of the liver. Childhood diseases. T. 1. M.: GEOTAR-Media, 2013: 574–588. (in Russ.)]
7. *Jeong H.M., Kim D.J.* Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. Int J Mol Sci 2019; 20(17): 4270. DOI: 10.3390/ijms20174270
8. *Angeli P., Bernardi M., Villanueva C., Francoz C., Mookerjee R.P., Trebicka J. et al.* EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018; 69(2): 406–460. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.1–55
9. *Zaccherini G., Weiss E., Moreau R.* Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. JHEP Rep 2020; 3(1): 100176. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020. 100176
10. *Li F., Thuluvath P.J.* EASL-CLIF criteria outperform NACSELD criteria for diagnosis and prognostication in ACLF. J Hepatol 2021;75(5): 1096–1103. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.05.033
11. *Рейзис А.Р.* Болезнь Вильсона–Коновалова у детей. Доктор Ру. 2020; 19(10): 52–56. [Reizis A.R. Wilson–Konovalov disease in children. Doktor Ru 2020; 19 (10): 52–56. (in Russ.)] DOI: 10.31550/1727–2378–2020–19–10–52–56
12. *Ипатова М.Г., Понкратенко Л.В., Чубарова А.И., Шумилов П.В., Сергиенко Е.Ю.* Сложный случай диагностики прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза 2-го типа. Педиатрия 2017; 96(6): 76–80. [*Ipatova M.G., Ponkratenko L.V., Chubarova A.I., Shumilov P.V., Sergienko E.Yu.* A complex case of progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 diagnostics. Pediatriya 2017; 96(6): 76–80. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X-2017–96–6–76–80
13. *Gassanov N., Caglayan E., Semmo N., Massenkeil G., Er F.* Cirrhotic cardiomyopathy: A cardiologist's perspective. World J Gastroenterol 2014; 20(42): 15492–15498. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15492
14. *Kim S.W., Lee J.M., Park S., Joo I., Yoon J.H., Chang W., Kim H.* Diagnostic Performance of Spin-Echo Echo-Planar Imaging Magnetic Resonance Elastography in 3T System for Noninvasive Assessment of Hepatic Fibrosis. Korean J Radiol 2022; 23(2): 180–188. DOI: 10.3348/kjr.2021.0145
15. *Kafali S.G., Armstrong T., Shih S.F., Kim G.J., Holtrop J.L., Venick R.S. et al.* Free-breathing radial magnetic resonance elastography of the liver in children at 3T: a pilot study. Pediatr Radiol 2022; 52: 1314–1325. DOI: 10.1007/s00247–022–05297–8
16. *Miraglia R., Caruso S., Maruzzelli L., Spada M., Riva S., Sciveres M., Luca A.* MDCT, MR and interventional radiology in biliary atresia candidates for liver transplantation. World J Radiol 2011; 3(9): 215–223. DOI: 10.4329/wjr.v3.i9.215
17. *McCormick P.A.* Hepatic Cirrhosis. In: Sherlock's Diseases of the liver and biliary system. Editors Dooley J.S., Lok A.S.F., Burroughs A.K., Heathcote E.J. 12th ed. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell, 2011: 103–120
18. *Максютова Г.Ф., Давлетшин Р.А., Давлетшина Г.К., Билалов Ф.С.* Возможности биопсии печени при диагностике стадии цирроза. Вестник Челябинского государственного университета. 2013; 7(298). Биология. Вып. 2: 202–203. [*Maksyutova G.F., Davletshin R.A., Davletshina G.K., Bilalov F.S.* Possibilities of liver biopsy in the diagnosis of the stage of cirrhosis. Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta. 2013; 7(298). Biology. Issue 2: 202–203. (in Russ.)]
19. *Волынец Г.В.* Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность. Медицинский оппонент 2019; 4(8): 53–63. [*Volynets G.V.* Alpha-1-antitrypsin deficiency. Meditsinskiy opponent 2019; 4(8): 53–63. (in Russ.)]
20. *Харитонова Л.А., Григорьев К.И., Запруднов А.М.* От идеи к реалиям: современные успехи детской гастроэнтерологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2019; 171(11): 4–15. [*Kharitonova L.A., Grigoriev K.I., Zaprudnov A.M.* From an idea to realities: modern successes of children's gastroenterology. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija 2019; 171(11): 4–15. (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-171–11–4–15
21. *McPhail M.J.W., Parrott F., Wendon J.A., Harrison D.A., Rowan K.A., Bernal W.* Incidence and outcomes for patients with cirrhosis admitted to the United Kingdom critical care units. Crit Care Med 2018; 46(5): 705–712. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002961
22. *Squires R.H., Ng V., Romero R., Ekong U., Hardikar W., Emre S., Mazariegos G.V.* Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Hepatology 2014; 60(1): 362–398. DOI: 10.1002/hep.27191
23. *Маевская М.В., Жаркова М.С.* Роль человеческого альбумина в ведении пациентов с циррозом печени. Медицинский совет 2020; 5: 62–69. [*Maevskaya M.V., Zharkova M.S.* Role of human albumin in the management of liver cirrhosis. Meditsinskiy sovet 2020; 5: 62–69. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2020–5–62–69
24. *Bañares R., Nevens F., Larsen F.S., Jalan R., Albillos A., Dollinger M. et al.* Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. Hepatology 2013; 57(3): 1153–1162. DOI: 10.1002/hep.26185
25. *Smets F., Dobbelaere D., McKiernan P., Dionisi-Vici C., Broué P., Jacquemin E. et al.* Phase I/II trial of liver-derived mesenchymal stem cells in pediatric liver-based metabolic

disorders: a prospective, open label, multicenter, partially randomized, safety study of one cycle of heterologous human adult liver-derived progenitor cells (HepaStem) in urea cycle disorders and Crigler-Najjar syndrome patients. Transplantation 2019; 103(9): 1903–1915. DOI: 10.1097/TP.0000000000002605

26. *Sundaram V., Jalan R., Wu T., Volk M.L., Asrani S.K., Klein A.S., Wong R.J.* Factors associated with survival of patients with severe acute-on-chronic liver failure before and after liver transplantation. Gastroenterology 2019; 156(5): 1381–1391.e3 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.007
27. *Готье С.В., Хомяков С.М.* Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году. XI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов 2019; 21(3): 7–32. [*Gautier S.V., Khomyakov S.M.* Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2018. 11th report of the Registry of the Russian Transplant Society. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov 2019; 21(3): 7–32. (in Russ.)] DOI: org/10.15825/1995–1191–2019–3–7–32
28. *Венцловайте Н.Д., Ефремова Н.А., Горячева Л.Г., Герасимова О.А.* Трансплантация печени у детей: опыт последних десятилетий, актуальные проблемы и пути их решения. Детские инфекции 2020; 19(2): 52–56. [*Venclovaite N.D., Efremova N.A., Goryacheva L.G., Gerasimova O.A.* Liver transplantation in children: the experience of the last decades, current problems and ways to solve them. Detskiye infektsii 2020; 19(2): 52–56. (in Russ.)] DOI: org/10.22627/2072–8107–2020–19–2–52–57
29. *Khan Z., Strom S.C.* Hepatocyte Transplantation in Special Populations: Clinical Use in Children. Methods Mol Biol 2017; 1506: 3–16. DOI: 10.1007/978–1–4939–6506–9
30. *Hsu E.K., Murray K.F.* Cirrhosis and chronic liver failure. In Suchy F. Liver disease in children. 4th edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2014: 1–46
31. *Fernández J., Acevedo J., Wiest R., Gustot T., Amoros A., Deulofeu C. et al.* Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. Gut 2018; 67(10): 1870–1880. DOI: 10.1136/gutjnl-2017–314240
32. *Trebicka J., Fernandez J., Papp M., Caraceni P., Laleman W., Gambino C. et al.* The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. J Hepatol 2020; 73(4): 842–854. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.013
33. *Затевахин И.И., Шиповский В.Н., Цициашвили М.Ш., Монахов Д.В., Хуан Ч.* Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование — ближайшие и отдаленные результаты. Протокол 2649-го заседания Московского общества хирургов от 21.01.10. Хирургия 2011; 2: 83–85. [*Zatevakhin I.I., Shipovsky V.N., Tsitsiashvili M.Sh., Monakhov D.V., Huang C.* Transjugular intrahepatic portosystemic shunting — immediate and long-term results. Minutes of the 2649th meeting of the Moscow Society of Surgeons dated 21.01.10. Khirurgiya 2011; 2: 83–85. (in Russ.)]

Поступила: 06.06.22

Received on: 2022.06.06

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

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

Патологическая физиология детрузорно-сфинктерной диссинергии у детей

С.С. Никитин[1, 2], Н.Б. Гусева[3–5], В.С. Никитин[1]

[1]ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Медицинский институт, Петрозаводск, Россия;
[2]ГБУЗ «Детская республиканская больница им. И.Н. Григовича», Петрозаводск, Россия;
[3]ГБУЗ «Детская городская больница №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», Москва, Россия;
[4]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[5]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Pathological physiology of detrusor-sphincter dyssynergia in children

S.S. Nikitin[1, 2], N.B. Guseva[3–5], V.S. Nikitin[1]

[1]Petrozavodsk State University, Medical Institute, Petrozavodsk, Russia;
[2]I.N. Grigovich Children's Republican Hospital, Petrozavodsk, Russia;
[3]G.N. Speransky Children's City Hospital No. 9, Moscow, Russia;
[4]Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Moscow, Russia;
[5]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Около 15% всех нарушений мочеиспускания приходится на довольно опасное нарушение уродинамики — дисфункциональное мочеиспускание, или детрузорно-сфинктерную диссинергию, при котором отсутствует возможность полной релаксации сфинктера и потоку мочи препятствует высокое давление в уретре. Детрузорно-сфинктерная диссинергия — наиболее распространенный вариант функциональной инфравезикальной обструкции. Проявляется продолжительным по времени опорожнением мочевого пузыря с необходимостью напряжения брюшного пресса, а также периодически возникающим неконтролируемым резким перерывом потока мочи. Активность сфинктера уретры при детрузорно-сфинктерной диссинергии обусловлена нарушением функции микционного центра Варолиева моста, в норме обеспечивающего согласованную работу детрузора и наружного сфинктера уретры, а также классических рефлексов мочеиспускания (с 7-го по 11-й), обеспечивающих фазу опорожнения, — нарушается последовательность их активации. Для преодоления внутриуретрального давления во время микции создается высокое внутрипузырное давление. Нестабильное состояние сфинктера создает турбулентный и реверсивный ток мочи по уретре. Эти факторы приводят к развитию ретроградного инфицирования мочевых путей, нарушению оттока мочи из лоханок почек и мочеточников, определяя риск развития почечной недостаточности. В статье подробно описана патологическая физиология детрузорно-сфинктерной диссинергии, объяснены клинические проявления с позиции патогенеза и дано представление о возможных результатах уродинамических исследований при данной патологии.

Ключевые слова: *дети, дисфункциональное мочеиспускание, детрузорно-сфинктерная диссинергия, урофлоуметрия, профилометрия уретры, реопельвиография.*

***Для цитирования*:** *Никитин С.С., Гусева Н.Б., Никитин В.С. Патологическая физиология детрузорно-сфинктерной диссинергии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 89–95. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–89–95*

Approximately 15% of all urination disorders account for a rather dangerous violation of urodynamics — dysfunctional urination, or detrusor-sphincter dyssynergia (DSD), in which there is no possibility of complete relaxation of the sphincter and the flow of urine is hindered by high pressure in the urethra. DSD is the most common variant of functional infravesical obstruction. It is manifested by prolonged emptying of the bladder with the need to strain the abdominal press, as well as periodically occurring uncontrolled abrupt interruption of urine flow. The activity of the urethral sphincter in DSD is due to a violation of the function of the Pontine micturition center, which normally ensures the coordinated operation of the detrusor and the external sphincter of the urethra, as well as classical urination reflexes (from the 7th to the 11th), providing the emptying phase — the sequence of their activation is disrupted. To overcome intraurethral pressure during the urination act, a high intravesical pressure is created. The unstable state of the sphincter creates a turbulent and reversible urine flow through the urethra. These factors lead to the development of retrograde infection of the urinary tract, violation of the outflow of urine from the pelvis of the kidneys and ureters, determining the risk of renal failure. The article describes in detail the pathological physiology of DSD, explains the clinical manifestations from the standpoint of pathogenesis, and gives an idea of possible variants of the results of urodynamic research methods in DSD.

Key words: *children, dysfunctional urination, detrusor-sphincter dyssynergia, uroflowmetry, urethral profilometry, rheopelviography.*

***For citation*:** *Nikitin S.S., Guseva N.B., Nikitin V.S. Pathological physiology of detrusor-sphincter dyssynergia in children. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 89–95 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–89–95*

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Никитин Сергей Сергеевич — д.м.н., проф. кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института Петрозаводского государственного университета,
ORCID: 0000–0002–4920–1722
e-mail: ssnikitin@yandex.ru
Никитин Вадим Сергеевич — студент Медицинского института Петрозаводского государственного университета,
ORCID: 0000–0003–2236–0296
185000 Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33
Гусева Наталья Борисовна — д.м.н., проф., рук. Московского городского центра детской урологии, андрологии и патологии тазовых органов Детской городской больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, гл. науч. сотр. отдела хирургии детского возраста Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, гл. науч. сотр. Научно-практического центра детской психоневрологии,
ORCID: 0000–0002–1583–1769
123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29

Клиническая симптоматика расстройств мочеиспускания у детей чрезвычайно многообразна: гиперактивный и гипоактивный мочевой пузырь, моносимптомный энурез, дисфункциональное мочеиспускание, стрессовое недержание мочи, дизурия воспалительного генеза и недержание при смехе (так называемый «giggle-синдром»). Различные механизмы формирования данных нарушений определяют разный, а зачастую противоположный подход к выбору лечебной тактики [1]. Кроме того, объем диагностических мероприятий отличается в зависимости от варианта нарушений [2].

В некоторых ситуациях нарушения мочеиспускания представляют собой только симптом (например, моносимптомный энурез или стрессовое недержание мочи или недержание при смехе), который обычно не вызывает осложнений, но нарушает качество жизни как самого пациента, так и его окружения. Недержание мочи затрудняет адаптацию ребенка в обществе, формирует дисгармоничные взаимоотношения со сверстниками, ограничивает физическую активность [3].

Гиперактивный, гипоактивный мочевой пузырь и дисфункциональное мочеиспускание представляют не только социально-психологическую проблему, но и серьезную медицинскую проблему для ребенка. При указанных вариантах нейрогенных дисфункций мочевого пузыря они осложняются вторичной, восходящей инфекцией мочевых путей, расширением коллекторов почек и приводят к развитию почечной недостаточности.

Около 15% всех нарушений приходится на довольно опасное нарушение уродинамики — дисфункциональное мочеиспускание, при котором отсутствует возможность полной релаксации сфинктера и потоку мочи препятствует высокое давление в уретре. Дисфункциональное мочеиспускание, или детрузорно-сфинктерная диссинергия, проявляется продолжительным по времени опорожнением мочевого пузыря с необходимостью напряжения брюшного пресса, а также периодически возникающим неконтролируемым резким перерывом потока мочи. Детрузорно-сфинктерная диссинергия — это наиболее распространенный вариант функциональной инфравезикальной обструкции. Внимание урологов к этой проблеме в последнее время растет, но количество исследований и публикаций еще явно недостаточно. При этом на уровне первичного звена здравоохранения детрузорно-сфинктерную диссинергию часто не дифференцируют от рецидивирующего цистита или гиперактивного мочевого пузыря. В связи с этим пациенты длительно получают уросептики и М-холиноблокаторы без положительной динамики, а диссинергия выявляется на этапе осложнений.

Патогенез нарушений и клинические проявления при детрузорно-сфинктерной диссинергии. Активность сфинктера уретры при детрузорно-сфинктерной диссинергии обусловлена нарушением функции микционного центра Варолиева моста, в норме обеспечивающего согласованную работу детрузора и наружного сфинктера уретры, а также классических рефлексов мочеиспускания, обеспечивающих фазу опорожнения. Нарушается последовательность активации 7–11-го рефлексов мочеиспускания: детрузор-уретрального тормозящего, детрузор-сфинктерального тормозящего, уретро-детрузор-активирующих, уретро-сфинктерального тормозящего и ранней активацией 12-го рефлекса — перинео-бульбарного тормозящего. В норме во время микции 7–11-й рефлексы обеспечивают свободный поток мочи по уретре за счет продолжения сокращения детрузора до опорожнения мочевого пузыря и синхронизации этого сокращения с расслаблением сфинктера, а 12-й рефлекс завершает фазу опорожнения, активируя сфинктер. У указанных рефлексов имеются различные представительства в нервной системе. Так, у детрузор-уретрального тормозящего рефлекса нервные центры расположены в сегментах S_{II}–S_{IV} спинного мозга, а афферентация и эфферентация осуществляются по тазовым нервам. У детрузор-сфинктерального тормозящего рефлекса нервные центры локализованы в S_{I}–S_{II}, афферентной частью рефлекторной дуги служат тазовые нервы, а эфферентной — срамные нервы. Уретро-детрузор-активирующих рефлексов два: у 9-го центры расположены в клювовидной части мозга и в сегментах S_{I}–S_{II}, афферентными проводящими путями служат латеральные пучки и срамные нервы, эфферентными — латеральный ретикулоспинальный тракт и тазовые нервы; у 10-го рефлекса центрами являются сегменты S_{II}–S_{IV}, афферентация и эфферентация осуществляется по тазовым нервам. У уретро-сфинктерального тормозящего рефлекса центральное представительство локализовано в пудендальных ядрах сакрального отдела спинного мозга, афферентные и эфферентные импульсы проходят по срамным нервам. Центрами перинеобульбарного тормозящего рефлекса служат продолговатый мозг и сакральный отдел спинного мозга, афферентным проводящим путем — сакробульбарный тракт и срамные нервы, эфферентным — вентральный ретикулоспинальный тракт. Как видно из представленных данных, функция мочеиспускания обеспечивается синхронной работой множества представительств в центральной нервной системе и проводящими путями. Их развитие часто идет диспропорционально, может выявляться задержка созревания определенных нейроанатомических структур. В таких условиях вполне объяснима несогласованная активация различных рефлексов мочеиспускания [3].

Начало акта мочеиспускания определяется увеличением напряжения детрузора в завершении фазы наполнения. Происходит фиксация мышц передней брюшной стенки, увеличивается внутрибрюш-

ное давление, расслабляется и опускается тазовое дно. В этот момент должно снижаться давление закрытия уретры, начинает сокращаться детрузор и открывается шейка мочевого пузыря. При детрузорно-сфинктерной диссинергии начало мочеиспускания может задерживаться из-за отсутствия расслабления сфинктера уретры или при недостаточном его расслаблении. Пациенты при этом жалуются на затруднения в начале мочеиспускания. Нарастает детрузорное давление, при превышении уровня давления в уретре начинается мочеиспускание. Проявление детрузорной гипертензии при мочеиспускании в течение длительного времени обусловливает гипертрофию мышц мочевого пузыря, появление трабекулярности слизистой оболочки.

Кроме затруднений в начале акта мочеиспускания пациенты с детрузорно-сфинктерной диссинергией могут предъявлять жалобы на частое мочеиспускание, необходимость напряжения брюшного пресса для осуществления мочеиспускания. Жалобы пациентов бывают неспецифичными и клинически детрузорно-сфинктерной диссинергию не всегда удается дифференцировать от других вариантов нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Кроме того, во время мочеиспускания пациенты отмечают перерыв потока или «волнообразный поток», характеризующийся периодической сменой скорости потока мочи. При резком перерыве потока может ощущаться боль в промежности. Когда указанные проявления наблюдаются с раннего возраста, дети к ним привыкают и они не ориентированы в том, что процесс мочеиспускания носит патологический характер. В таких случаях заболевание выявляется поздно, на этапе развития осложнений.

Развитие осложнений основано на следующих патофизиологических механизмах. В условиях обструктивного мочеиспускания невозможно полное опорожнение, появляется резидуальный объем мочи. При активации сфинктера во время микции ламинарный поток мочи приобретает черты турбулентного по периферии сечения уретры, а если поток полностью резко прерывается — появляется реверсивный ток мочи из уретры в мочевой пузырь. При этом происходит инфицирование остаточной мочи в мочевом пузыре. Кроме того, реверсивный ток мочи рефлюксирует и в устья протоков предстательной железы, что способствует раннему появлению простатита в подростковом возрасте или появлению очагов фиброза и уменьшению размеров железы. Мы наблюдали подростка, у которого, на фоне детрузорно-сфинктерной диссинергии, помимо простатита, в 16-летнем возрасте сформировался конкремент предстательной железы (рис. 1).

В условиях активации сфинктера во время микции для опорожнения мочевого пузыря необходимо значительное напряжение детрузора, которое определяет чрезмерное увеличение внутрипузырного давления, из-за которого нарушается отток мочи из лоханок почек и мочеточников, вызывая формирование эктазии коллекторов. Появляется риск нарушения замыкательной функции уретеро-везикального соустья и развития пузырно-мочеточникового рефлюкса и вторичного пиелонефрита. Именно на этом этапе — при плановой сдаче анализов мочи или ультразвуковом исследовании почек с последующим углубленным обследованием по поводу выявленных изменений может выявляться детрузорно-сфинктерная диссинергия.

Недержание мочи — неклассический симптом детрузорно-сфинктерной диссинергии. Энурез может выявляться при общей задержке развития нервных центров и проводящих путей мозга, обеспечивающих формирование зрелого типа мочеиспускания. Вторичное появление недержания мочи при детрузорно-сфинктерной диссинергии может выявляться в виде «мокрого пятна» — при выделении оставшейся в уретре мочи после сокращения сфинктера во время микции и последующего его расслабления. Ургентное недержание может появляться при длительном существовании детрузорно-сфинктерной диссинергии, формировании высокого детрузорного давления.

Функция уретрального сфинктера тесно взаимодействует с мышцами тазового дна. По этой причине детрузорно-сфинктерная диссинергия часто сочетается с нарушением эвакуаторной функции прямой кишки — запорами, вторичным энкопрезом [4].

Уродинамическая диагностика детрузорно-сфинктерной диссинергии. При урофлоуметрии с пациентов с детрузорно-сфинктерной диссинергией регистрируется пролонгированное по времени мочеиспускание с обструктивно-прерывистым, обструктивно-прерванным, функционально-обструктивным типами кривых или кривой в форме «стаккато» (рис. 2). У отдельных пациентов выявля-

Рис. 1. **Конкремент предстательной железы у подростка 16 лет с детрузорно-сфинктерной диссинергией.**
Fig. 1. **Concretion of the prostate gland in a 16-year-old teenager with detrusor-sphincter dissinergia.**

ется стремительный поток с резким перерывом из-за мощного сокращения сфинктера. Значительно более достоверной является урофлоуметрия с выполнением электромиографии мышц тазового дна (рис. 3). В этом случае во время микции не регистрируется электромиографическая пауза, а иногда амплитуда даже возрастает. Классическая цистометрия при детрузорно-сфинктерной диссинергии обычно не выявляет клинически значимых нарушений фазы накопления. Дезадаптация детрузора может появляться при длительно существующей диссинергии, гипертрофии мышц мочевого пузыря.

Профилометрия уретры предназначена для выявления недостаточности уретрального сфинктера. Непосредственно для диагностики детрузорно-сфинктерной диссинергии этот метод не используется [5]. Однако при комплексной оценке уродинамики у пациентов с детрузорно-сфинктерной диссинергией могут быть выявлены три варианта кривой. В ситуации, когда частота сокращений сфинктера невысокая, в процессе измерения, которое продолжается не более 3 мин, может не быть зарегистрировано увеличения внутриуретрального давления свыше нормы — т.е. регистрируется нормальный вариант уретрального профиля. Второй вариант встречается при гипертонусе мышц тазового дна и, в частности, уретрального сфинктера — регистрируется постоянное высокое внутриуретральное давление на протяжении всего измерения. При этом варианте давление в уретре составляет от 100 до 150–250 см вод. ст. (рис. 4, а) [6]. И третий вариант, наиболее классический для детрузорно-сфинктерной диссинергии, — нестабильное давление в профиле: в процессе регистрации выявляются частые сокращения сфинктера — несколько эпизодов расслабления (до 30–50 см вод. ст.) и активации (выше нормального уровня давления закрытия уретры, рис. 4, б) [7, 8]. При таком варианте уретрального профиля урофлоуметрически выявляется кривая в форме «стаккато».

Наибольшее значение в диагностике детрузорно-сфинктерной диссинергии имеет метод исследование «давление–поток». Это исследование у детей, особенно в младшей возрастной группе, проводят

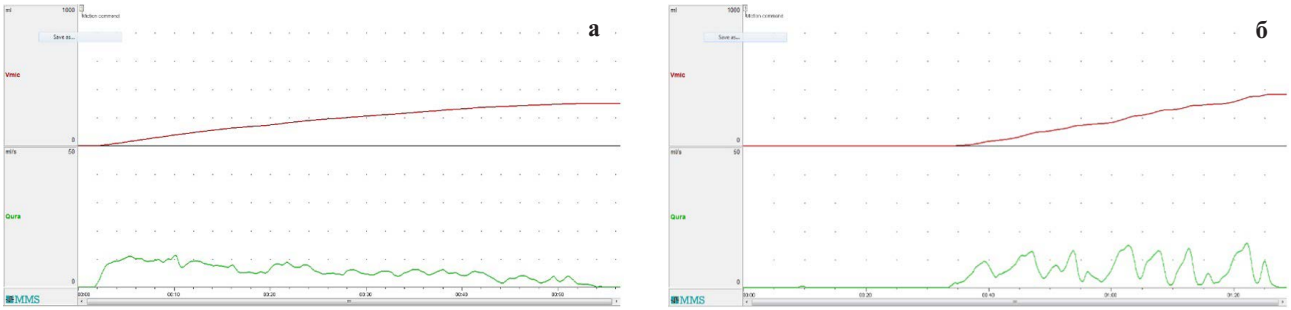

Рис. 2. **Урофлоуметрия у пациента с детрузорно-сфинктерной диссинергией.**
а — обструктивное (функционально-обструктивное мочеиспускание), б — кривая в форме «стаккато», длительное время задержки.
Fig. 2. **Uroflowmetry in a patient with detrusor-sphincter dissinergia.**
a — obstructive (functionally obstructive urination); b — the curve is in the form of a "staccato". Long delay time.

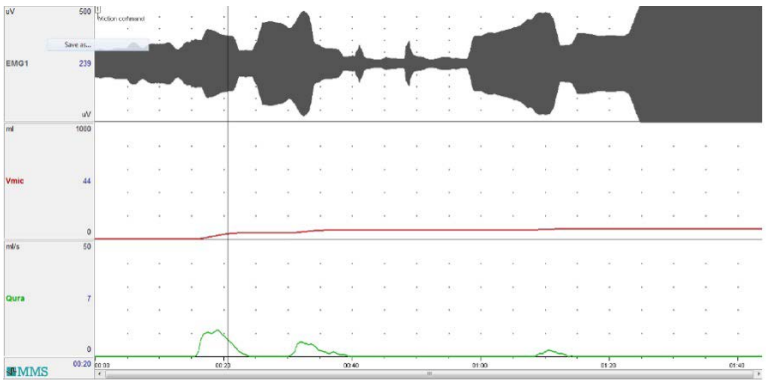

Рис. 3. **Урофлоуметрия одновременно с записью поверхностной электромиографии промежности: обструктивно-прерванный тип мочеиспускания, видно практически полное отсутствие расслабления сфинктера во время микции.**
Fig. 3. **Uroflowmetry simultaneously with the recording of superficial electromyography of the perineum: obstructive-interrupted type of urination, almost complete absence of relaxation of the sphincter during miction is visible.**

нечасто из-за сложностей выполнения процедуры (необходимость одновременного подключения каналов для регистрации внутрибрюшного давления, везикального давления и электромиографии). Но именно исследование «давление–поток» дает исчерпывающую информацию о функции детрузора и сфинктера одновременно. Если в фазу наполнения нарушений уродинамики могут быть не выявлены, то во время опорожнения регистрируется электромиографическая активность мышц тазового дна и резкое увеличение везикального и внутрибрюшного давления (рис. 5).

Одна из разновидностей реографического исследования — реопельвиография при детрузорно-сфинктерной диссинергии — выявляет нарушения микроциркуляции. При реопельвиографии наиболее часто анализируют два основных параметра: систолическую амплитуду пульсовой волны и максимальную скорость периода быстрого наполнения (V_1). Систолическая амплитуды в норме составляет 0,03–0,036 Ом, а V_1 — 0,42–0,48 Ом/с. [9]. Дефицит микроциркуляции шейки мочевого пузыря и зоны сфинктера уретры при детрузорно-сфинктерной диссинергии состав-

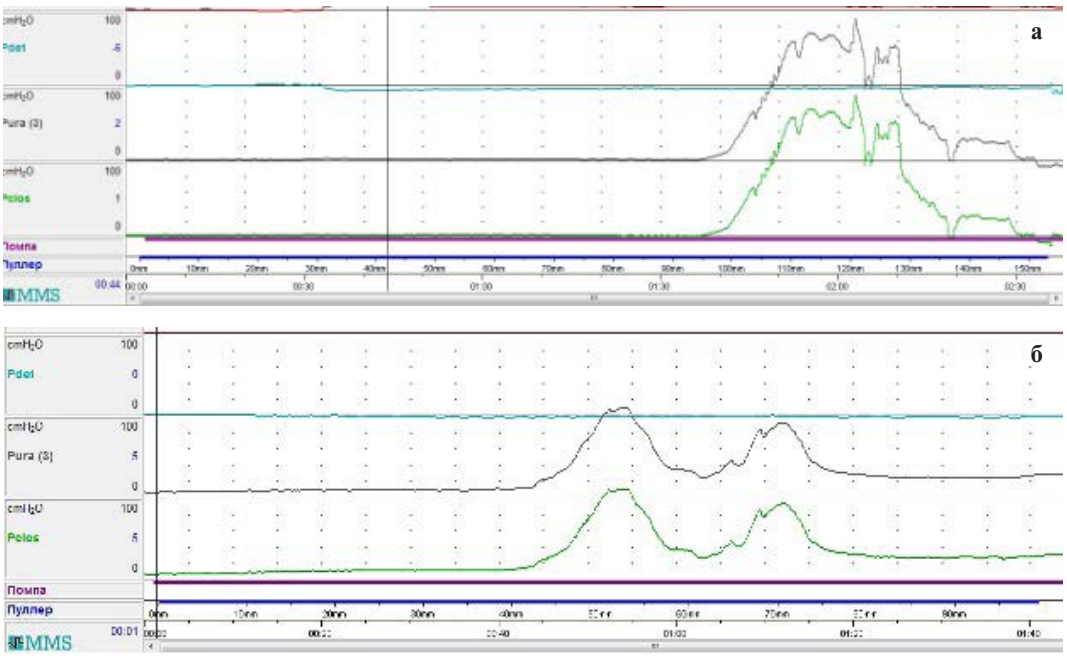

Рис. 4. **Профилометрия уретры.**
а — высокое давление профиля; б — нестабильное давление профиля.
Fig. 4. **Urethral profilometry.**
a — high profile pressure; b — unstable profile pressure.

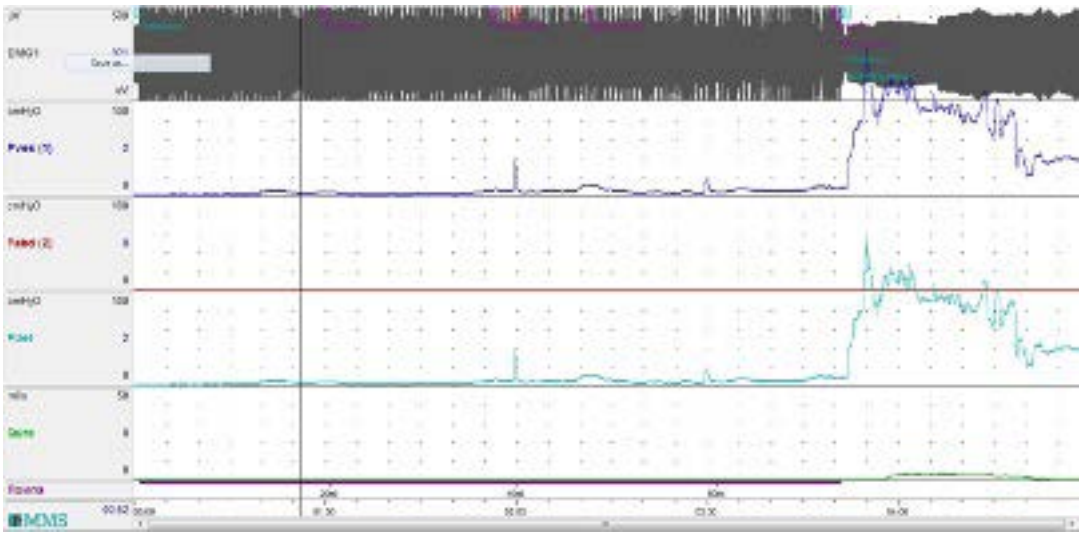

Рис. 5. **Исследование «давление–поток»: отсутствие расслабления сфинктера в фазу опорожнения.**
Fig. 5. **The pressure–flow study: lack of relaxation of the sphincter during the emptying phase.**

ляет 30–60% [10]. Дефицит микроциркуляции основан на спазме артериол на фоне гиперактивации альфа-адренорецепторов. Как при гиперактивном мочевом пузыря, так и при детрузорно-сфинктерной диссинергии на фоне незрелости и/или несогласованного созревания механизмов иннервации часто выявляется общая симпатическая гиперактивность, которая и служит пусковым моментом в развитии нарушения функции тазовых органов у детей [11, 12].

Заключение

Детрузорно-сфинктерная диссинергия, наряду с гиперактивным мочевым пузырем, в раннем возрасте имеет черты морфофункциональной незрелости механизмов иннервации, обеспечивающих функцию мочевого пузыря. В обычных условиях к годовалому возрасту у ребенка значительно урежается частота мочеиспускания, увеличивается объем мочевого пузыря и появляются эпизоды осознанного мочеиспускания в горшок. С года до двух лет в становлении функции мочеиспускания ребенок получает максимальный прогресс. В 4–5 лет акт мочеиспускания приобретает характеристики взрослого типа. С определенного момента при нарушении или задержке созревания механизмов иннервации, обеспечивающих детрузор, состояние функции мочеиспускания, соответствующее возрастной морфофункциональной незрелости, становится заболеванием — детрузорно-сфинктерной диссинергией, одним из наиболее опасных в плане развития осложнений вариантов нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Развитию детрузорно-сфинктерной диссинергии способствуют длительное ношение подгузников, задержка формирования навыков самообслуживания, чрезмерное увлечение видеорядом и связанное с этим искусственное прерывание потока мочи — мочеиспускание только для купирования позыва — для быстрого возврата к видеоигре, а также длительная задержка мочеиспускания, иногда с «подпусканием» небольшого количества мочи. В указанных условиях формирование рефлексов мочеиспускания надлежащим образом не происходит и развивается детрузорно-сфинктерная диссинергия. В плане лечения на первый план всегда выходят режимные рекомендации — питье и мочеиспускание по режиму — каждые 2–3 ч в дневное время. Одновременно необходимо контролировать своевременное опорожнение кишечника. К лечению добавляют терапию, основанную на формировании биологической обратной связи (БОС-терапии). На основании приведенных положениий об особенностях микроциркуляции при детрузорно-сфинктерной диссинергии в качестве одного из основных медикаментозных средств признаны препараты из группы альфа-адреноблокаторов. Они купируют артериолоспазм и восстанавливают микроциркуляцию мочевого пузыря и проксимальной части уретры. При этом активируется тканевой и клеточный метаболизм и восстанавливается функция тазовых органов. Лечение детрузорно-сфинктерной диссинергии — длительный процесс, требующий назначения нескольких курсов терапии и постоянного, в течение нескольких лет, контроля режима питья и мочеиспусканий, лечения инфекционных осложнений (пиелонефрита, цистита), а в случае формирования пузырно-мочеточникового рефлюкса — его коррекция.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Гусева Н.Б., Никитин С.С.* Нейрофизиологические аспекты расстройств мочеиспускания неорганического генеза у детей, основные принципы диагностики и лечения. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2017; 96(5): 137–144. [*Guseva N.B., Nikitin S.S.* Neurophysiological aspects of urinary disorders of inorganic genesis in children, basic principles of diagnosis and treatment. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2017; 96(5): 137–144. (in Russ.)]
2. *Гусева Н.Б., Никитин С.С., Игнатьев Р.О., Млынчик Е.В.* Принципы классификации дисфункций мочевого пузыря у детей: поиск единых критериев. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020; 99(5): 271–275. [*Guseva N.B., Nikitin S.S., Ignat'ev R.O., Mlynchik E.V.* Principles of classification of bladder dysfunctions in children: search for uniform criteria. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2020; 99(5): 271–275. (in Russ.)]
3. *Божендаев Т.Л., Гусева Н.Б., Игнатьев Р.О., Никитин С.С.* Дисфункциональное мочеиспускание как маркер нейрогенных расстройств мочевого пузыря у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2015; 94(3): 158–162. [*Bozhendaev T.L., Guseva N.B., Ignat'ev R.O., Nikitin S.S.* Dysfunctional urination as a marker of neurogenic bladder disorders in children. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2015; 94(3):158–162. (in Russ.)]
4. *Божендаев Т.Л., Гусева Н.Б., Гаткин Е.Я., Игнатьев Р.О., Заботина Э.К.* Коррекция дисфункционального мочеиспускания у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2016; 95(5): 62–66. [*Bozhendaev T.L., Guseva N.B., Gatkin E.YA., Ignat'ev R.O., Zabotina E.K.* Correction of dysfunctional urination in children. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2016; 95(5): 62–66. (in Russ.)]
5. *Corona L.E., Cameron A.P., Clemens J.Q., Qin Yo., Stoffel J.T.* Urethral Pressure Measurement as a Tool for the Urodynamic Diagnosis of Detrusor Sphincter Dyssynergia. Int Neurourol J 2018; 22(4): 268–274. DOI: 10.5213/inj.1836178.089
6. *Stoffel J.T.* Detrusor sphincter dyssynergia: a review of physiology, diagnosis, and treatment strategies. Transl Androl Urol 2016; 5(1): 127–135
7. *Гусева Н.Б., Никитин С.С.* Диагностическое значение профилометрии уретры у детей: рекомендации к практическому применению. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (4): 111–116. [*Guseva N.B., Nikitin S.S.* Diagnostic value of urethral profilometry in children: recommendations for practical use. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2021; 100(4): 111–116. (in Russ.)]
8. *Corona L.E., Cameron A.P., Clemens J.Q., Qin Y.O., Stoffe J.T.* Urethral Pressure Measurement as a Tool for the Urodynamic Diagnosis of Detrusor Sphincter Dyssynergia. Int Neurourol J 2018; 22(4): 268–274. DOI: 10.5213/inj.1836178.089

9. *Иванов Л.Б., Макаров В.А.* Лекции по клинической реографии. М.: Антидор, 2000; 320. [*Ivanov L.B., Makarov V.A.* Lectures on clinical rheography. Moscow: Antidor, 2000; 320. (in Russ.)]
10. *Божендаев Т.Л., Гусева Н.Б., Никитин С.С., Крапивкин А.И.* Клиническое наблюдение дисфункционального мочеиспускания, проявившегося полиурией и энурезом, у ребенка 10 лет: особенности диагностики и лечения. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2021; 100(4): 176–181. [*Bozhendaev T.L., Guseva N.B., Nikitin S.S., Krapivkin A.I.* Clinical observation of dysfunctional urination manifested by polyuria and enuresis in a 10-year-old child: features of diagnosis and treatment. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2021; 100(4):176–181. (in Russ.)]
11. *Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Гусева Н.Б., Никитин С.С.* Особенности нейрогуморальной регуляции у детей с сочетанными нарушениями функций тазовых органов. Урология 2013; 6: 90–96. [*Vishnevskij E.L., Loran O.B., Guseva N.B., Nikitin S.S.* Features of neurohumoral regulation in children with combined pelvic organ dysfunction. Urologiya 2013; 6: 90–96. (in Russ.)]
12. *Ленюшкин А.И., Ким Л.А., Рыжов Е.А., Цапкин А.Е.* Эволюция взгляда на этиопатогенез хронических запоров у детей. Детская хирургия 2009; 6: 48–50. [*Lenyushkin A.I., Kim L.A., Ryzhov E.A., Tsapkin A.E.* Evolution of the view on the etiopathogenesis of chronic constipation in children. Detskaya khirurgiya 2009; 6: 48–50. (in Russ.)]

Поступила: 21.12.21

Received on: 2021.12.21

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.

Дородовая диагностика критических врожденных пороков сердца в Республике Казахстан: обобщение восьмилетнего опыта одного центра

Д.В. Горбунов, Л.С. Абикеева

НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», Астана, Республика Казахстан

Prenatal diagnosis of critical congenital heart defects in Kazakhstan: a single-center 8 years' experience

D.V. Gorbunov, L.S. Abikeeva

National Research Cardiac Surgery Center, Astana, Kazakhstan

Цель исследования. Количественная и качественная оценка результатов пренатальной диагностики критических врожденных пороков сердца в Республике Казахстан на основании лечения новорожденных в условиях головного кардиохирургического центра.

Методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 511 новорожденных с критическими врожденными пороками сердца, пролеченных в Национальном научном кардиохирургическом центре в 2012–2019 гг. Доля оперированных составила 474 (92,8%) из 511. Изучены следующие параметры: наличие дородового диагноза критического порока сердца (да/нет); формулировка пренатального диагноза; формулировка постнатального диагноза; расхождение пре- и постнатального диагнозов (да/нет); для новорожденных, у которых диагноз был выставлен пренатально, срок гестации во время установки диагноза и регион, где впервые был выставлен диагноз.

Результаты. Врожденные пороки сердца были диагностированы пренатально у 297 (58,1%) новорожденных. Доля расхождения пре- и постнатального диагнозов составила 62 (21,5%) из 288. По срокам установки пренатального диагноза новорожденные распределились следующим образом: скрининг I триместра — 20 из 272 (7,4%), скрининг II триместра — 139 из 272 (51,1%), скрининг III триместра — 113 из 272 (41,5%). До 22 нед беременности были диагностированы 71 (26,1%) из 272 пациентов. Среди пролеченных в кардиохирургическом центре новорожденных доля диагностированных пренатально в различных регионах республики варьирует от 20 до 100%.

Выводы. 1) Пренатальная диагностика критических врожденных пороков сердца осуществляется во всех регионах Республики Казахстан, обеспечивая приемлемый уровень выявляемости; 2) в половине случаев критические врожденные пороки сердца диагностируются во время второго скрининга; 3) индивидуально врачами ультразвуковой диагностики применяется расширенный протокол исследования сердца плода; 4) при выявлении критического порока сердца до 22 нед гестации выбор чаще делается в пользу вынашивания беременности; 5) наиболее сложен для пренатальной диагностики тотальный аномальный дренаж легочных вен.

Ключевые слова: *дети, критический врожденный порок сердца, неонатальная кардиохирургия, пренатальная диагностика, выявляемость, точность диагностики.*

***Для цитирования*:** *Горбунов Д.В., Абикеева Л.С. Дородовая диагностика критических врожденных пороков сердца в Республике Казахстан: обобщение восьмилетнего опыта одного центра. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 96–102. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–96–102*

Purpose. To give a quantitative and qualitative assessment of the results of prenatal diagnosis of critical congenital heart defects in the Republic of Kazakhstan based on the treatment of newborns at the head cardiac surgery center.

Methods. A retrospective analysis of the medical records of 511 newborns with critical congenital heart defects treated at the National Research Cardiac Surgery Center (NRCSC) in 2012–2019 was performed. The proportion of those operated on was 474/511 (92.8%). The studied parameters were the presence of prenatal diagnosis of critical congenital heart defects (yes/no); prenatal diagnosis formulation; postnatal diagnosis formulation; discrepancy between pre- and postnatal diagnoses (yes/no); for a prenatally diagnosed newborn — the gestational age at the time of the diagnosis and the region where the diagnosis was firstly made.

Results. Prenatally, 297/511 (58.1%) newborns were diagnosed. The rate of discrepancies between pre- and postnatal diagnoses was 62/288 (21.5%). According to the timing of the prenatal diagnosis, newborns were distributed as follows: first trimester screening — 20/272 (7.4%), second trimester screening — 139/272 (51.1%), third trimester screening — 113/272 (41.5%). Up to 22 weeks of gestation, 71/272 (26.1%) patients were diagnosed. Among the newborns treated at the NRCSC, the proportion of those diagnosed prenatally in different regions of the Kazakhstan varies from 20% to 100%.

Conclusions. 1) Prenatal diagnosis of critical congenital heart defects is carried out in all regions of Kazakhstan, providing an acceptable level of detection; 2) in half of the cases, critical congenital heart defects are diagnosed during the second screening, however, there is an experience of their accurate detection as early as during the first screening; 3) individually, doctors of ultrasound diagnostics in Kazakhstan apply an extended protocol for examining the fetal heart; 4) a significant proportion of fetuses diagnosed before the 22nd week of gestation shows the choice of families in favor of carrying of a pregnancy when a critical congenital heart defects is detected; 5) the greatest difficulty for prenatal diagnosis is presented by patients with total anomalous pulmonary veins return.

Key words: *children, critical congenital heart defect, neonatal cardiac surgery, prenatal diagnosis, detection rate, discrepancy rate.*

***For citation*:** *Gorbunov D.V., Abikeeva L.S. Prenatal diagnosis of critical congenital heart defects in Kazakhstan: a single-center experience. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 96–102 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–96–102*

© Горбунов Д.В., Абикеева Л.С, 2022

Адрес для корреспонденции: Горбунов Дмитрий Валерьевич — зав. отделением детской кардиохирургии Национального научного кардиохирургического центра, ORCID: 0000–0002–0980–254X
e-mail: gibbus@mail.ru; cardiacsurgeryres@gmail.com

Абикеева Ляззат Сагадатовна — врач функциональной диагностики Национального научного кардиохирургического центра,
ORCID: 0000–0002–4204–2730
010000 Республика Казахстан, г. Астана, пр. Туран, д. 38

Врожденные пороки сердца (ВПС) составляют около трети всех врожденных аномалий развития и встречаются с минимальной частотой 8 случаев на 1000 родов [1]. В Республике Казахстан распространенность врожденных аномалий системы кровообращения в 2019 г. составила 20,6 на 1000 детей первого года жизни [2]. Критический врожденный порок сердца определяется как структурный дефект развития сердца, для устранения которого требуется оперативное или интервенционное вмешательство в течение первого года жизни, что затрагивает примерно 25% всех родившихся с врожденными пороками сердца [3]. На 500 живорожденных рождается 1 пациент с критическим врожденным пороком сердца, т.е. пороком, зависящим от функционирования любых фетальных коммуникаций [4, 5].

В 2019 г. в Республике Казахстан родились 368 509 новорожденных [2]. Предполагаемое количество новорожденных с критическими врожденными пороками сердца составляет около 600. Критический порок сердца сопровождается развитием критического состояния. Чаще всего подобная декомпенсация кровообращения возникает в периоде новорожденности. Пренатальная диагностика врожденного порока сердца создает условия для разработки плана лечения на стадии беременности с целью профилактики критических состояний у новорожденных.

Дородовое обследование беременных в Республике Казахстан по аналогии с алгоритмом, принятым в Российской Федерации, проводится в рамках трех скрининговых ультразвуковых исследований. Во время первого скрининга определяется частота сердечных сокращений и визуализируется четырехкамерная позиция сердца. Во время второго и третьего скрининговых исследований, помимо определения частоты сердечных сокращений и сканирования четырехкамерной позиции сердца, выполняется срез через три сосуда (что служит отличием от протокола, используемого в РФ) [5]. После установки диагноза критического врожденного порока сердца плода беременные направляются в лечебные учреждения третьего уровня, где после выполнения экспертной фетальной эхокардиографии проводится пренатальный консилиум с участием детского кардиохирурга и решается вопрос о месте и способе родоразрешения.

В 2019 г. опубликовано исследование, инициированное Международной информационной службой по наблюдению и изучению врожденных пороков развития (ICBDSR), в котором оценивалось влияние пренатальной диагностики на частоту выявления критических врожденных пороков сердца. Несмотря на задекларированную эквивалентность внутриутробного исследования сердца плода (скрининг во II триместре беременности), в различных странах выявляемость критических ВПС варьировала от 13% в Словакии до 87% во Франции (Рона—Альпы). Даже в условиях одной страны (США) выявляемость колебалась от 17,5% (Арканзас) до 50,5% (Атланта, Джорджия) [4]. Выявляемость врожденных пороков сердца в Российской Федерации при проведении пренатальной диагностики на первом уровне обследования составляет 10–20%, на втором уровне, куда относятся центры пренатальной диагностики и специализированные учреждения, — 43–90% [6].

Французские исследователи, изучавшие расхождение пре- и постнатальных диагнозов, отметили в 2016 г., что выставленный по результатам фетальной эхокардиографии диагноз полностью не подтвердился у 2,9% новорожденных [7]. Установленный внутриутробно диагноз частично подтвердился у 7,7% новорожденных, при этом отмечалось существенное влияние расхождения пре- и постнатальных диагнозов на план лечения. У 18,7% пациентов также отмечалось лишь частичное совпадение диагноза, но коррекция плана лечения при этом не проводилась. Расхождение диагнозов отрицательно влияло на стратегию лечения у 4,9%, а положительно — у 2,5% новорожденных [7].

Точность выявления врожденных пороков сердца, в том числе критических, на неспециализированном этапе фетальной диагностики в РФ составляет 50 и 38,5% соответственно [8]. При проведении клинического аудита пре- и постнатальной диагностики обструктивных поражений левых отделов сердца в условиях перинатального центра третьего уровня совпадение пре- и постнатальных диагнозов отмечалось у 59,3% новорожденных: при внутриутробно диагностированной коарктации аорты — у 41% детей, стеноза аортального клапана — у 67%, синдрома гипоплазии левых отделов сердца — у 93,9%, перерыва дуги аорты со стенозом аортального клапана — у 100% [9].

В русскоязычной литературе скудны данные, констатирующие выявляемость различных нозологических форм критических врожденных пороков сердца и точность до- и послеродового диагнозов. Кроме того, мало публикаций, посвященных формулировке исходных диагнозов, выставляемых врачами, которые проводят скрининговое обследование, и совпадению/несовпадению этих диагнозов с постнатальными.

Цель исследования: количественная и качественная оценка результатов пренатальной диагностики критических врожденных пороков сердца в Республике Казахстан на основании лечения новорожденных в условиях головного кардиохирургического центра.

Характеристика детей и методы исследования

Национальный научный кардиохирургический центр (г. Астана) — головной кардиохирургический центр в Республике Казахстан, где с октября 2011 г. организована программа по оказанию неонатальной кардиохирургической помощи. Ежегодно в центре оперируются 65–88 новорожденных с критиче-

скими врожденными пороками сердца. Экстренная госпитализация новорожденных осуществляется как из Национального научного центра материнства и детства и перинатальных центров г. Астаны, так и из региональных перинатальных центров, откуда дети доставляются посредством санитарной авиации. В Республике Казахстан не существует единого стандарта, регламентирующего класс ультразвуковой аппаратуры для проведения исследования сердца плода. Экспертная фетальная эхокардиография проводится в г. Астане в Национальных научных центрах кардиохирургии, материнства и детства, а также перинатальном центре №1 на ультразвуковых аппаратах экспертного класса.

В одноцентровое ретроспективное исследование включены 511 новорожденных с критическими врожденными пороками сердца, пролеченных в Национальном научном кардиохирургическом центре с 2012 по 2019 г. Наряду с 502 (98,2%) больными с критическими пороками сердца, в исследование включены 9 (1,8%) пациентов с врожденными аномалиями системы кровообращения (рабдомиома сердца, атриовентрикулярная блокада, синдром слабости синусного узла), которые формально не относятся к врожденным порокам сердца, но вызывают у новорожденных критические состояния. Новорожденные с открытым артериальным протоком были исключены из исследования. В результате изучения историй болезней новорожденных с критическими врожденными пороками сердца для статистического анализа были выбраны следующие параметры: наличие дородового диагноза критического врожденного порока сердца (да/нет); формулировка пренатального диагноза на этапе скринингового исследования; формулировка постнатального диагноза; расхождение пре- и постнатального диагнозов (да/нет); для пренатально диагностированных новорожденных — срок гестации во время установки диагноза и регион, где впервые был выставлен диагноз. Сначала рассчитывали долю диагностированных пренатально без учета совпадения пре- и постнатального диагнозов, а затем — среди диагностированных пренатально: определяли долю расхождения пре- и постнатального диагнозов.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью программы Microsoft Excel (2010). Использованы методы описательной статистики.

Результаты

За 2012–2019 гг. прооперированы 474 (92,8%) из 511 новорожденных, еще 28 (5,5%) новорожденным выполнены изолированные эндоваскулярные вмешательства, а 9 (1,8%) проводилось паллиативное лечение. Пренатально выявлены 297 (58,1%) новорожденных. Для 9 новорожденных отсутствовали данные о точной формулировке пренатального диагноза, что могло исказить долю расхождения пре- и постнатального диагнозов как по отдельным нозологиям, так и в целом. При исключении указанных пациентов доля расхождения пре- и постнатального диагнозов составила 62 (21,5%) из 288. Данные о сроках установки внутриутробного диагноза были доступны для 272 из 297 пациентов. По срокам установки пренатального диагноза новорожденные распределились следующим образом: скрининг I триместра — 20 из 272 (7,4%), скрининг II триместра — 139 из 272 (51,1%), скрининг III триместра — 113 из 272 (41,5%). До 22 нед (21-я неделя и 6 дней включительно) беременности были выявлены 71 (26,1%) из 272 пациентов.

Включенные в исследование пациенты по структуре диагнозов разбиты на 4 группы:

1) пороки конотрункуса: корригированная транспозиция магистральных сосудов, двойное отхождение сосудов от правого желудочка, тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов, атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой, стеноз легочной артерии, гемитрункус, общий артериальный ствол;

2) единственный желудочек сердца: стеноз трикуспидального клапана, атрезия трикуспидального клапана, единственный желудочек сердца (другие формы);

3) врожденные пороки сердца с обструкцией системного кровотока: перерыв дуги аорты, коарктация аорты, стеноз аортального клапана, синдром гипоплазии левых отделов сердца;

4) прочие врожденные критические пороки и аномалии сердца: рабдомиома сердца, аномалия Эбштейна, изолированное дуктальное отхождение легочной артерии, тотальный аномальный дренаж легочных вен.

Среди выявленных пренатально пороков преобладали пороки конотрункуса — у 254 (49,7%) из 511 новорожденных, пациенты с единственным желудочком составили 79 (15,5%) из 511, с обструкцией системного кровотока — 131 (25,6%), новорожденные с прочими аномалиями сердца — 47 (9,2%). Доля врожденных пороков сердца, диагностированных пренатально, в этих группах составила 152 (59,8%) из 254, 51 (64,6%) из 79, 85 (64,9%) из 131 и 9 (19,2%) из 47 соответственно (табл. 1).

Пренатальная диагностика критических врожденных пороков сердца выполняется во всех регионах Казахстана. Число направленных в кардиохирургический центр пациентов из каждого региона зависит как от квалификации специалистов по фетальной диагностике и класса имеющегося в регионе оборудования, так и от уровня рождаемости, географической удаленности региона. Среди пролеченных в Национальном научном кардиохирургическом центре новорожденных доля диагностированных пренатально врожденных пороков сердца в различных регионах республики варьирует от 20 до 100% (табл. 2).

Таблица 1. **Частота выявления и точность диагностики критических врожденных пороков сердца**
Table 1. **Prenatal Detection Rate and Prenatal Diagnosis Discrepancy Rate of critical congenital heart defects**

Постнатальный диагноз	Пролечено новорожденных, *n*	Число диагностированных пренатально, *n* (%)	Число расхождения пре- и постнатального диагнозов, *n* (%)	Нет данных о формулировке пренатального диагноза, *n*	Некорректно выставленные пренатальные диагнозы, *n*
Корригированная транспозиция магистральных сосудов	3	3 (100)	3 (100)	0	ТМС — 2; ЕЖС — 1
Двойное отхождение сосудов от правого желудочка	16	15 (94)	1 (7)	0	Гипоплазия аорты — 1
Синдром гипоплазии левых отделов сердца	29	25 (86)	3 (12)	0	АВСД — 1; Фиброэластоз — 1; ДМЖП+АЛА — 1
Рабдомиома сердца	5	4 (80)	0 (0)	0	–
Перерыв дуги аорты	24	17 (71)	3 (18)	0	ДМЖП+СЛА — 1; АВСД+ТМС — 1; СГЛОС — 1
Аномалия Эбштейна	3	2 (67)	0	0	–
Стеноз трикуспидального клапана	3	2 (67)	1 (50)	0	ДМЖП+СЛА — 1
Атрезия трикуспидального клапана	30	20 (66)	5 (26)*	1	ТФ — 1; СГЛОС — 1; ТМС — 1; АВСД — 1; ДМЖП+СЛА — 1
Тетрада Фалло	44	29 (65)	3 (11)*	1	ОАС — 1; ДМЖП — 1; ТМС — 1
Единственный желудочек сердца (другие формы)	46	29 (63)	5 (17)	0	АВСД 2; ТФ — 1; ДМЖП+СЛА — 1; ОАС — 1
Коарктация аорты	64	37 (57)	11 (31)*	1	СГЛОС — 3; ДМЖП — 3; Кардиомиопатия — 2; Дисплазия ТК — 1; АЛА — 1; СЛА — 1
Транспозиция магистральных сосудов	144	83 (57)	14 (18)*	3	ТФ –6; ОАС –4; ДМЖП+синдром гетеротаксии –1; ДМЖП –1; Гипоплазия аорты — 1; АЛА — 1
Атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой	28	17 (56)	6 (35)*	3	Аномалия Эбштейна — 3; Дисплазия ТК — 1; ТФ — 1; АДЛВ — 1
Изолированное дуктальное отхождение легочной артерии	2	1 (50)	1 (100)	0	ТМС — 1
Стеноз аортального клапана	14	6 (43)	4 (67)	0	СГЛОС — 2; Фиброэластоз — 1; Кардиомиопатия — 1
Атриовентрикулярная блокада	3	1 (33)	0	0	–
Стеноз легочной артерии	15	5 (33)	2 (40)	0	ТФ — 1; Аномалия Эбштейна — 1

Окончание таблицы 1

Постнатальный диагноз	Пролечено новорожденных, *n*	Число диагностированных пренатально, *n* (%)	Число расхождения пре- и постнатального диагнозов, *n* (%)	Нет данных о формулировке пренатального диагноза, *n*	Некорректно выставленные пренатальные диагнозы, *n*
Тотальный аномальный дренаж легочных вен	33	1 (3)	0	0	–
Гемитрункус	1	0 (0)	0	0	–
Синдром слабости синусного узла	1	0	0	0	–
Общий артериальный ствол	3	0	0	0	–
Всего	511	297 (58,1)	62 (20,9)*	9	62

Примечание. * — данные высчитаны с включением данных пациентов в категорию «без расхождения пре- и постнатального диагнозов», при исключении данных пациентов доля расхождения пре- и постнатального диагнозов составила 62 (21,5%) из 288. ТМС — транспозиция магистральных сосудов; ЕЖС — единственный желудочек сердца; АВСД — атриовентрикулярный септальный дефект; ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки; АЛА — атрезия легочной артерии; СЛА — стеноз легочной артерии; ТФ — тетрада Фалло; СГЛОС — синдром гипоплазии левых отделов сердца; ОАС — общий артериальный ствол; ТК — трикуспидальный клапан; АДЛВ — аномальный дренаж легочных вен.

Таблица 2. **Пренатальная диагностика врожденных пороков сердца в регионах Республике Казахстан**
Table 2. **Prenatal Diagnosis of critical congenital heart defects in Kazakhstan**

Регион, где впервые был установлен пренатальный диагноз	Пролечено новорожденных из данного региона, *n*	Доля диагностированных пренатально, *n* (%)
Город Астана (Нур-Султан)	105	72 (69)
Южно-Казахстанская область	63	30 (48)
Карагандинская область	46	30 (65)
Акмолинская область	42	18 (43)
Восточно-Казахстанская область	37	24 (65)
Атырауская область	36	20 (56)
Северо-Казахстанская область	28	25 (89)
Павлодарская область	27	13 (48)
Актюбинская область	25	18 (72)
Костанайская область	25	5 (20)
Жамбылская область	20	8 (40)
Западно-Казахстанская область	18	7 (39)
Мангыстауская область	17	11 (65)
Город Алматы	10	9 (90)
Кызылординская область	7	3 (43)
Алматинская область	4	4 (100)
Анталия (Турция)	1	0
Всего	511	297 (58,1)

Обсуждение

По выявляемости врожденные пороки сердца в нашем исследовании можно условно разделить на 4 категории:

1) пороки/аномалии сердца с высокой выявляемостью (75–100%): корригированная транспозиция магистральных сосудов, двойное отхождение сосудов от правого желудочка, синдром гипоплазии левых отделов сердца, рабдомиома сердца;

2) пороки сердца со средней выявляемостью (50–75%): перерыв дуги аорты, аномалия Эбштейна, стеноз и атрезия трикуспидального клапана, тетрада Фалло, единственный желудочек сердца (другие формы), коарктация аорты, транспозиция магистральных сосудов, атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой, изолированное дуктальное отхождение легочной артерии;

3) пороки/аномалии сердца с низкой выявляемостью (25–50%): стеноз аортального клапана, стеноз легочной артерии, аритмии сердца;

4) труднодиагностируемые пороки сердца (выявляемость до 25%): тотальный аномальный дренаж легочных вен, гемитрункус, общий артериальный ствол.

Следует отметить, что большинство «хирургически значимых» пороков с долей выявляемости более 50% попали в первые две категории, и это теоретически должно позволять выстроить для новорожденных оптимальный план ведения в антенатальном периоде. Наиболее трудно диагностируемым пороком в нашем исследовании, в соответствии с данными множественных источников литературы, является тотальный аномальный дренаж легочных вен [10, 11]. Остальные пороки с «нулевой выявляемостью» (гемитрункус, общий артериальный ствол) встречались спорадически, поэтому данные о них могут не отражать статистические закономерности. Относительно высокая доля пренатально диагностированных коарктаций аорты (57%) может быть обусловлена как сканированием дополнительных срезов сердца плода при проведении исследований, так и частым сочетанием коарктации и гипоплазии дуги аорты в казахстанской популяции.

Данные о гестационном возрасте плода на момент постановки некорректного диагноза были доступны для 55 из 62 пациентов. В нашем исследовании расхождение пре- и постнатального диагнозов выявлено у 62 (21,5%) из 288 пациентов, в том числе в сроке гестации до 22 нед некорректный диагноз был выставлен 7 (12,7%) из 55 новорожденных. Нужно отметить, что точность уставленного региональными специалистами пренатального диагноза в большинстве случаев не играет определяющей роли, важен факт направления беременной с подозрением на критический порок сердца у плода к специалисту, выполняющему экспертную фетальную эхокардиографию. Это запускает алгоритм дальнейшей маршрутизации беременной и будущего пациента. Однако в случае нежелания беременной проходить дальнейшее обследование или вынашивать беременность, ею до 22 нед беременности может быть инициирован процесс ее (беременности) прерывания. Так, I. Germanakis и соавт. [12] сообщили об увеличении числа прерванных беременностей в 1,4 раза в случае, если врожденный порок сердца плода был диагностирован на сроке гестации до 24 нед. В этот момент для беременной женщины, принимающей решение о судьбе будущего ребенка, точность формулировки пренатального диагноза может играть ключевую роль.

При анализе расхождений пре- и постнатального диагнозов следует отметить три тенденции: конотрункальные пороки пренатально часто путаются друг с другом, атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой внутриутробно может симулировать патологию трикуспидального клапана, коарктация аорты «гемодинамически маскируется» под различные пороки. По нашим данным, во время первого скрининга были диагностированы следующие пороки: транспозиция магистральных сосудов — у 9 пациента; единственный желудочек сердца — у 4 (одно расхождение: исходно диагностирован атриовентрикулярный септальный дефект); атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой — у 3 (одно расхождение: исходно диагностирована тетрада Фалло); перерыв дуги аорты — у 2; атрезия трикуспидального клапана — у 1; стеноз аортального клапана — у 1. За исключением универтрикулярных сердец выявление подобных пороков невозможно при сканировании только в четырехкамерной позиции сердца, что свидетельствует об индивидуальном применении врачами ультразвуковой диагностики расширенного протокола исследования сердца плода.

В настоящее время в Республике Казахстан инициировано изменение протокола по скрининговому исследованию сердца плода: планируется внесение в алгоритм обследования во время второго и третьего скринингов обязательного осмотра выводных отделов левого и правого желудочков, а также дуги аорты.

Ограничение исследования. Исследование является одноцентровым, ретроспективным. В Национальный научный кардиохирургический центр на лечение поступают наиболее проблематичные новорожденные с критическими пороками сердца, поскольку это головной кардиохирургический центр в Республике Казахстан. Полученные данные отражают лишь распределение параметров в данной когорте пациентов и не могут быть в полной мере экстраполированы на всю популяцию.

Выводы

1. Пренатальная диагностика критических врожденных пороков сердца осуществляется во всех регионах Республики Казахстан, обеспечивая приемлемый уровень выявляемости.

2. В половине случаев критические пороки сердца диагностируются во время второго скрининга, однако имеется опыт их точного выявления во время первого скрининга.

3. Индивидуально врачами ультразвуковой диагностики в Республике Казахстан применяется расширенный протокол исследования сердца плода.

4. Значительная доля врожденных пороков сердца, диагностированных до 22 нед гестации, свидетельствует о выборе казахстанских семей в пользу вынашивания беременности при выявлении критического врожденного порока сердца.

5. Наибольшую сложность для пренатальной диагностики представляют пациенты с тотальным аномальным дренажом легочных вен.

ЛИТЕРАТУРЫ (REFERENCES)

1. *Dolk H., Loane M., Garne E.*, European Surveillance of Congenital Anomalies Working Group. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. Circulation 2011; 123: 841–849. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958405
2. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2019 году. Стат. сб. Астана, 2020;244–245. [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of healthcare organizations in 2019. Nur-Sultan, 2020; 244–245. (in Russ.)]
3. *Mahle W.T., Newburger J.W., Matherne G.P., Smith F.C., Hoke T.R., Koppel R. et al.* Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Academy of Pediatrics. Circulation 2009; 120(5): 447–458. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192576
4. *Bakker M.K., Bergman J.E.H., Krikov S., Amar E., Cocchi G., Cragan J. et al.* Prenatal diagnosis and prevalence of critical congenital heart defects: an international retrospective cohort study. BMJ Open 2019; 9: e028139. DOI: 10.1136/bmjopen-2018–028139
5. *Бокерия Е.Л.* Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: врожденные пороки сердца. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64(3): 5–10. [*Bokerija E.L.* Perinatal cardiology: the present and the future. Part I: congenital heart disease. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2019;64:(3): 5–10. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–5–10
6. *Медведев М.В.* Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз. М.: Реальное время, 2009; 450 с. [*Medvedev M.V.* Prenatal echography. Differential diagnosis and prognosis. M.: Real'noe vremja, 2009; 450 s. (in Russ.)]
7. *Bensemlali M., Stirnemann J., Le Bidois J., Lévy M, Raimondi F., Hery E. et al.* Discordances between pre-natal and post-natal diagnoses of congenital heart diseases and impact on care strategies. J Am Coll Cardiol 2016; 68: 921 — 930. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.087
8. *Соколов А.А., Марцинкевич Г.И.* Сопоставление результатов фетальной и постнатальной эхокардиографии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(3): 66–70. [*Sokolov A.A., Marcinkevich G.I.* Comparison of the results of fetal and postnatal echocardiography. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2014; 59(3): 66–70. (in Russ.)]
9. *Шумакова О.В., Бокерия Е.Л.* Клинический аудит пре- и постнатальной диагностики обструктивных пороков левых отделов сердца в условиях перинатального центра третьего уровня. Российский кардиологический журнал 2020; 25(8): 3788. [*Shumakova O.V., Bokeria E.L.* Clinical audit of pre- and postnatal diagnostics of obstructive congenital left heart defects at the perinatal center (level III). Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2020; 25(8): 3788. (in Russ.)] DOI: 10.15829/1560–4071–2020–3788
10. *Ganesan S., Brook M.M., Silverman N.H., Moon-Grady A.J.* Prenatal findings in total anomalous pulmonary venous return: a diagnostic road map starts with obstetric screening views. J Ultrasound Med 2014; 33(7): 1193–1207. DOI: 10.7863/ultra.33.7.1193. PMID: 24958406
11. *Paladini D., Pistorio A., Wu L.H., Meccariello G., Lei T., Tuo G. et al.* Prenatal diagnosis of total and partial anomalous pulmonary venous connection: multicenter cohort study and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 52(1): 24–34. DOI: 10.1002/uog.18907. PMID: 28926132
12. *Germanakis I., Sifakis S.* The impact of fetal echocardiography on the prevalence of liveborn congenital heart disease. Pediatr Cardiol 2006; 27: 465–472. DOI: 10.1007/s00246–006–1291–6

Поступила: 22.12.21

Received on: 2021.12.22

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.

Виртуальная диагностика в педиатрии: интерактивный клинический случай сочетания двух наследственных заболеваний

А.Н. Путинцев, В.Ю. Воинова, З.К. Горчханова, Д.А. Никольский, К.Я. Гусев

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

Virtual diagnosis in pediatrics: an interactive clinical case of a combination of two hereditary diseases

A.N. Putintsev, V.Yu. Voinova, Z.K. Gorchkhanova, D.A. Nikolsky, K.Ya. Gusev

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

Цель исследования — демонстрация возможности применения кейс-метода для обучения диагностике редких (орфанных) заболеваний на конкретном примере. В статье представлены возможности виртуальной диагностики редкого клинического случая — сочетания двух наследственных заболеваний: синдромов Ангельмана и Видемана–Штейнера. Авторами разработано веб-приложение, позволяющее воспроизвести процесс дифференциальной диагностики с использованием мультимедийных технологий. На каждом этапе виртуальной диагностики необходимо проанализировать предоставленную информацию о пациенте, определить план дальнейшего обследования, «направить» пациента на консультации к специалистам и сформировать диагностические гипотезы. Для оценки правильности выбора действий врача предусмотрены вопросы. В результате прохождения кейса вычисляется и выводится на экран интегральная оценка — сумма баллов за правильные ответы. Повторное прохождение виртуальной диагностики, как правило, повышает количественный критерий, а главное, помогает закрепить знания, необходимые для правильной диагностики. Интерактивный клинический случай может быть использован в процессе обучения студентов медицинских вузов, ординаторов в качестве дополнительного инструментального средства, а также для повышения квалификации педиатров, которые в своей практике могут встретиться с данной патологией. Применение кейс-метода в учебном процессе позволяет не только провести обучающегося врача по этапам процесса виртуальной диагностики, но и оценить правильность выбора его действий, объяснить, в чем ошибка при неверном решении в той или иной ситуации.

Ключевые слова: *дети, редкие болезни, наследственные заболевания, виртуальная диагностика, кейс-метод, дистанционное обучение.*

Для цитирования: *Путинцев А.Н., Воинова В.Ю., Горчханова З.К., Никольский Д.А., Гусев К.Я. Виртуальная диагностика в педиатрии: интерактивный клинический случай сочетания двух наследственных заболеваний. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 103–108. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–103–108*

The purpose of this work is to demonstrate the possibility of applying the case method for teaching the diagnosis of orphan diseases on a specific example. The article presents the possibilities of virtual diagnostics of a rare clinical case — a combination of two hereditary diseases: Angelman and Wiedemann—Steiner syndromes. The authors have developed a web application that allows you to reproduce the process of differential diagnostics using multimedia technologies. At each stage of virtual diagnostics, it is necessary to analyze the information received so far about the patient, determine the plan for further examination, refer the patient for consultations to specialists and form diagnostic hypotheses. To assess the correctness of the choice of the doctor's actions, questions are provided. As a result of passing the case, an integral score is calculated and displayed on the screen — the sum of points for correct answers. Repeated passage of virtual diagnostics usually increases the quantitative criterion, and most importantly helps to consolidate the knowledge necessary for proper diagnosis. An interactive clinical case can be used in the process of training students at medical universities as an additional tool, as well as to improve the skills of pediatricians who can meet with this pathology in their practice. The use of the case-based learning in the educational process allows not only to conduct the learning doctor through the stages of the virtual diagnostic process but also to assess the correctness of the choice of the option of their actions, to explain the wrong decision in a particular situation.

Key words: *children, rare diseases, hereditary diseases, virtual diagnostics, case-based learning, eLearning.*

For citation: *Putintsev A.N., Voinova V.Yu., Gorchkhanova Z.K., Nikolsky D.A., Gusev K.Ya. Virtual diagnosis in pediatrics: an interactive clinical case of a combination of two hereditary diseases. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 103–108 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–103–108*

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Путинцев Александр Николаевич — к.т.н., вед. науч. сотр. отдела информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–6080–7445
e-mail: pa@pedklin.ru

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–8491–0228

Горчханова Зарета Казбулатовна — к.м.н., врач-невролог Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–9286–7805,

Никольский Дмитрий Анатольевич — ведущий инженер-программист Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID:0000–0001–7352–7338

Гусев Кирилл Яковлевич — лаборант-исследователь Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–9219–4313

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Пациенты с редкими (орфанными) заболеваниями — серьезный вызов для системы здравоохранения как в России, так и за рубежом. По данным Всероссийского общества орфанных заболеваний, в мире существует более 6 тыс. редких болезней, ими страдают около 7% всего населения Земли, в России таких больных более 2 млн [1]. Диагностика часто затруднена или недоступна, патогенетическое лечение разработано не более чем для 5% орфанных заболеваний, а в его отсутствие — неблагоприятный прогноз для жизни. Пациентам годами не может быть установлен корректный диагноз, средний возраст ребенка в момент его постановки 7 лет [2]. Причинами диагностических ошибок служат плохая осведомленность врачей о редких болезнях и недостаток знаний о том, как правильно проводить диагностику. Несвоевременная диагностика и лечение нередко приводят к инвалидности в детском возрасте.

Виртуальная диагностика в медицинском образовании. В настоящее время для обучения студентов медицинских колледжей за рубежом активно развивается и применяется кейс-метод [3]. Медицинские кейсы — интерактивные средства анализа конкретной клинической ситуации, проведения дифференциальной диагностики и выбора тактики ведения пациента. В российском медицинском образовании применение виртуальной диагностики определяется Федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования, в котором предусмотрено обеспечение обучающихся «удаленным доступом к современным профессиональным базам данных и информационным справочным системам», а также «допускается замена оборудования его виртуальными аналогами» [4]. Использование мультимедийных технологий при реализации медицинских кейсов помогает обучающимся визуализировать клинические проявления редкого заболевания, достичь лучшего понимания сложного процесса патогенеза, что важно при дифференциальной диагностике [5]. Современные информационные технологии предоставляют возможность пользователям проводить виртуальную диагностику в режиме дистанционного доступа. Растет популярность интерактивных учебных кейсов, представленных в виде веб-приложений на медицинских порталах, а также на сайтах некоторых образовательных учреждений и медицинских журналов [6–8]. Виртуальная диагностика отражает последовательный процесс реальной диагностики. Через определенное количество шагов имеется возможность выбрать то или иное действие — назначить обследование, «направить» пациента на консультацию к специалисту, предложить диагностическую гипотезу. Обучающая система способна дать оценку действиям пользователя, пошагово отображая верные и неверные ответы.

Цель работы — продемонстрировать возможность применения кейс-метода для обучения диагностике орфанных заболеваний на конкретном примере. Разработанная интерактивная программа позволяет провести обучающегося врача по этапам процесса виртуальной диагностики сложного клинического случая, когда имеется сочетание двух наследственных заболеваний, оценить правильность выбора варианта его действий, а также дать более глубокое представление о синдромах Ангельмана и Видемана–Штейнера.

Клинический случай. Нами наблюдалась девочка 13 лет с яркими фенотипическими особенностями. Родители предъявляли жалобы на грубое нарушение психоречевого развития, приступы с задержкой дыхания и гипервентиляцией. Первые эпилептические приступы появились в возрасте 5 лет: во сне отмечался билатеральный тонико-клонический приступ, повторный через 2 мес. Затем присоединились ежедневные приступы в виде замирания с остановкой дыхания, цианозом лица и подергивания глаз, головы, мышц живота. По данным видео-электроэнцефалографического мониторинга, регистрировалась независимая региональная эпилептическая активность в височно-центральных областях с усилением слева с диффузным распространением. Во сне эпилептиформная активность принимала диффузный продолженный характер и имела высокий индекс представленности, занимая до 85% записи. В дальнейшем произошел регресс развития ребенка, девочка перестала ходить, стоять (позднее эти навыки частично восстановились). После консультации невролога был установлен диагноз генетическая фокальная эпилепсия, эпилептическая энцефалопатия и назначена противосудорожная терапия. В возрасте 11 лет при осмотре неврологом отмечены умственная отсталость, отсутствие экспрессивной речи, выраженное нарушение осанки по типу сколиоза, разгибательные установки пальцев кистей, легкие сгибательные установки голеней, эквино-вальгусные стопы, неустойчивость при ходьбе. Были отмечены низкий рост ребенка (<3-го перцентиля), микроцефалия (окружность головы <3-го перцентиля), гипертрихоз в области предплечий и спины, особенности лица — синофриз, толстые брови, длинные ресницы, тонкая верхняя губа. К 13 годам наблюдалось ухудшение состояния девочки, приступы изменились — отмечались эпизоды задержки дыхания с посинениями губ, носогубного треугольника и кончиков пальцев с последующими приступами гипервентиляции, появилась агрессия по отношению к матери. Тандемная масс-спектрометрия не выявила данных в пользу нарушения обмена аминокислот и ацилкарнитинов, определен нормальный женский кариотип — 46, XX. Хромосомный микроматричный анализ выявил сегментную потерю гетерозиготности в участке 15q11.2 (геномная локализация 24251567–25253314; размер 1001747 пн) — сегментную унипарентальную дисомию в длинном плече хромосомы 15. Указанные нарушения могут наблюдаться при синдромах Прадера–Вилли или Ангельмана [9]. Фенотип девочки в большей степени соответствовал синдрому Ангель-

мана (микроцефалия, специфическая ходьба «механическая кукла», отсутствие ожирения и выраженной гипотомии). По данным секвенирования экзома в гене *KMT2A* (локализован на хромосоме 11, в локусе 11q23), выявлена мутация c.3518G>A (p.Cys1173Tyr) в гетерозиготном состоянии (несинонимичная замена в 5-м экзоне гена). Согласно критериям Американского колледжа медицинской генетики (ACMG) мутация определена как вероятно патогенная. Данная мутация может наблюдаться при синдроме Видемана–Штейнера. Таким образом, у ребенка установлен двойной диагноз: сочетание синдромов Ангельмана и Видемана–Штейнера, что представляет собой редкую клиническую ситуацию, сложную для диагностики.

В учебных целях был разработан сценарий виртуальной диагностики, содержащий последовательность этапов, на каждом из которых необходимо проанализировать полученную информацию о пациенте и принять решение по дальнейшим действиям. В процессе разработки интерактивного клинического случая были использованы результаты обследования ребенка, взятые из истории болезни, сделаны фотографии клинических проявлений, отсняты видеозаписи консультаций специалистов на различных этапах наблюдения за пациентом. Было получено информированное добровольное согласие родителей на использование фото и видео данного ребенка. Кроме того, был разработан обучающий блок по различным аспектам синдромов Ангельмана и Видемана–Штейнера — сочетания редких болезней, которое должно быть установлено в процессе виртуальной диагностики. Для программной реализации обсуждаемого клинического случая было разработано веб-приложение, которое представляет собой интерактивную обучающую программу, позволяющую провести виртуальную диагностику в режиме дистанционного доступа.

Результаты и обсуждение

Интерактивный клинический случай опубликован на образовательном портале НИКИ педиатрии, доступен для свободного просмотра и содержит видео-, текстовую и графическую информацию, анимацию, тестовые задания, а также оценку действий обучающегося в процессе виртуальной диагностики [10]. На первом этапе лечащий врач в режиме видеосообщения представляет сведения о пациенте, обращая внимание на жалобы и данные анамнеза. В интерактивном режиме обучающийся врач знакомится с клиническими проявлениями патологии: сросшиеся брови, гипертрихоз туловища; деформации верхних и нижних конечностей (рис. 1). На странице «Данные осмотра» с помощью видео демонстрируются аутистические черты поведения и особенности движения пациента — неустойчивость при ходьбе. Перед тем как перейти к плану обследования, предлагается ответить на вопрос: «Определите тип походки» (рис. 2).

В процессе виртуальной диагностики обучающийся знакомится с результатами проведенных исследований, может воспроизвести видеоролик с комментариями врача. Так, во время видео ЭЭГ-мониторинга, проводимого по назначению невролога, зарегистрированы приступы в виде задержки дыхания, остановки двигательной активности с выраженным цианозом губ с последующим частым глубоким дыханием (гипервентиляцией), которые не сопровождались регистрацией иктальной активности

Рис. 1. **Симптомы заболевания: гипертрихоз (а), деформации конечностей (б–г).**
Fig. 1. **Symptoms of the disease: hypertrichosis (a), deformities of the limbs (б–г).**

и расценены как неэпилептические события. На межиктальной электроэнцефалограмме регистрировалась мультирегиональная эпилептиформная активность в лобно-центрально-вертексных областях с разной степенью билатеральной синхронизации, иногда с диффузным распространением, а также в правой лобной области и в центрально-теменных областях без устойчивой латерализации, с низким индексом представленности (рис. 3).

На каждом этапе необходимо проанализировать полученную к данному моменту информацию о пациенте и определить план дальнейшего обследования. После ознакомления с результатами исследований обучающийся «направляет» пациента на консультацию к специалистам для установления предположительного диагноза. После ознакомления с заключениями специалистов предлагается выбрать класс предполагаемого заболевания. Варианты ответа: рахитоподобные заболевания, наследственные аминоацидопатии и органические ацидемии, хромосомные болезни, микроделеционный синдром, моногенный синдром с умственной отсталостью. Если обучающийся отвечает неправильно, он получает объяснения, в чем ошибка, и возвращается, чтобы повторить попытку. Например, в случае выбора варианта «наследственные аминоацидопатии и органические ацидемии» выводится объяснение, что по результатам тандемной масс-спектрометрии нет данных в пользу нарушения обмена аминокислот и ацилкарнитинов. После повторной консультации генетика и получения результатов хромосомного микроматричного анализа обучающийся принимает во внимание, что выявленная сегментная потеря гетерозиготности (унипарентальная дисомия) в участке 15q11.2 может наблюдаться при синдроме Ангельмана, а также при синдроме Прадера–Вилли. Однако клинических данных в пользу синдрома Прадера–Вилли не получено. В соответствии с рекомендациями генетика проведено секвенирования экзома и в результате выявлена мутация в гене *KMT2A* c.3518G>A (p.Cys1173Tyr) в гетерозиготном состоянии (несинонимичная замена в 5-м экзоне гена). Согласно критериям ACMG мутация определена как вероятно патогенная. Данная мутация может наблюдаться при синдроме Видемана–Штейнера. При обследовании родителей пробанда эта мутация не определена.

Таким образом, на основании результатов обследования у девочки имеются два генетических заболевания (двойной диагноз):

• синдром Ангельмана. На это указывают умственная отсталость, микроцефалия, симптоматическая эпилепсия, атаксия при ходьбе, движение «механической куклы» и наличие сегментной потери гетерогенности в участке 15q11.2, критическом для этого заболевания. Клинические данные в пользу синдрома Прадера–Вилли не определены;

• синдром Видемана–Штейнера, для которого типичны низкий рост и нарушение питания, плоское лицо, низко расположенные дизморфичные ушные раковины, толстые брови, синофриз, длинные ресницы, широкий нос, тонкая верхняя губа, клинодактилия пятых пальцев кистей, гипертрихоз, умственная отсталость и наличие гетерозиготной мутации в гене *KMT2A*.

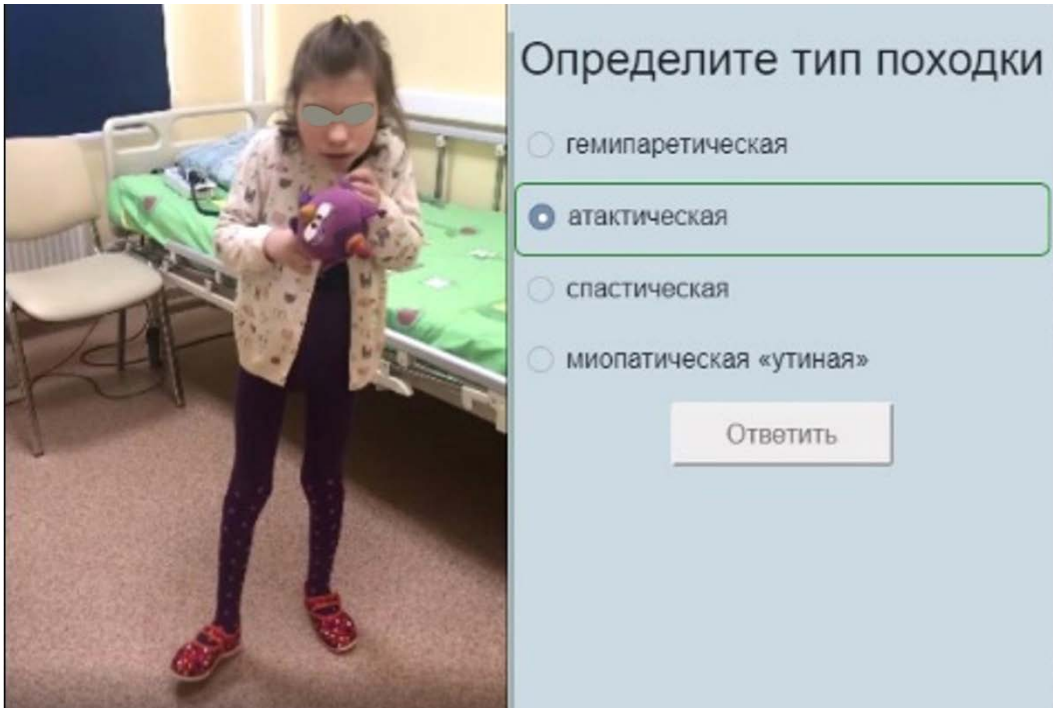

Рис. 2. **Экранная страница «Данные осмотра».**
Fig. 2. **Screenshot «Inspection data».**

Для того, чтобы получить более глубокое представление о названных орфанных заболеваниях, в интерактивной программе предусмотрены обучающие модули, в которых в полной мере использованы мультимедийные компоненты: видео, звук, анимация. Наличие анимационных роликов помогает наглядно показать обучающимся сложные для восприятия явления; при этом достигается бóльшая эффективность усвоения материала. Анимационная графика используется прежде всего для визуализации процессов, которые невозможно записать на видеокамеру или воспроизвести с помощью других средств. Анимационные ролики дают возможность показать, например, молекулярные механизмы развития синдрома Ангельмана (рис. 4).

При завершении работы с интерактивным клиническим случаем на экран выводится интегральная

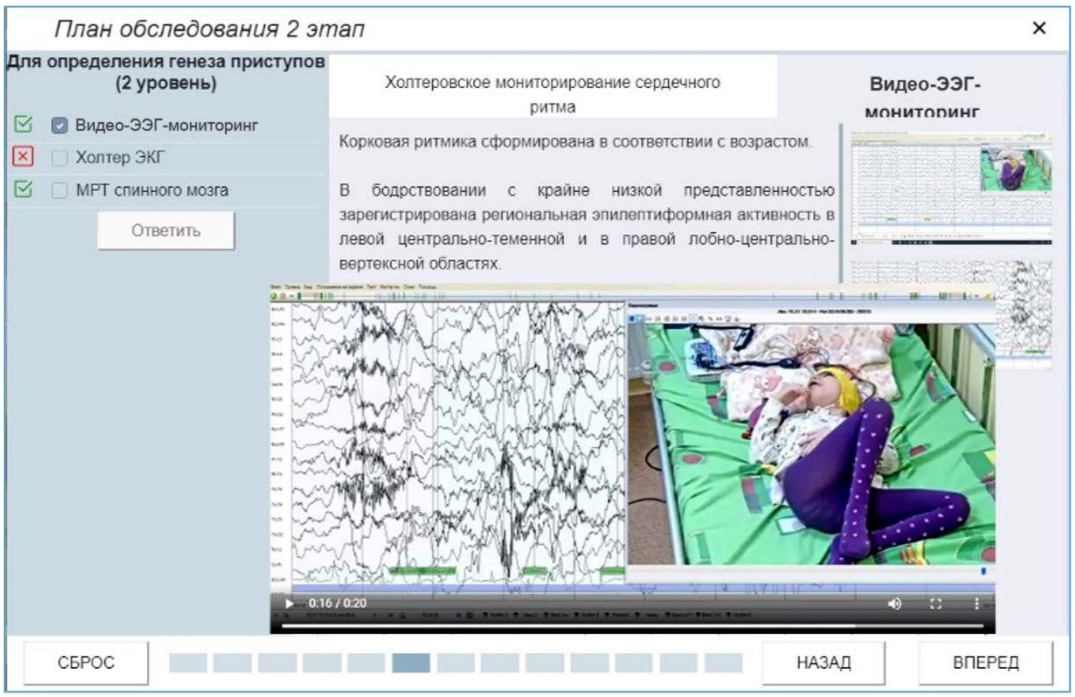

Рис. 3. **Обучающийся знакомится с результатами видео-ЭЭГ-мониторинга.**
Fig. 3. **The student gets acquainted with the results of the video EEG monitoring.**

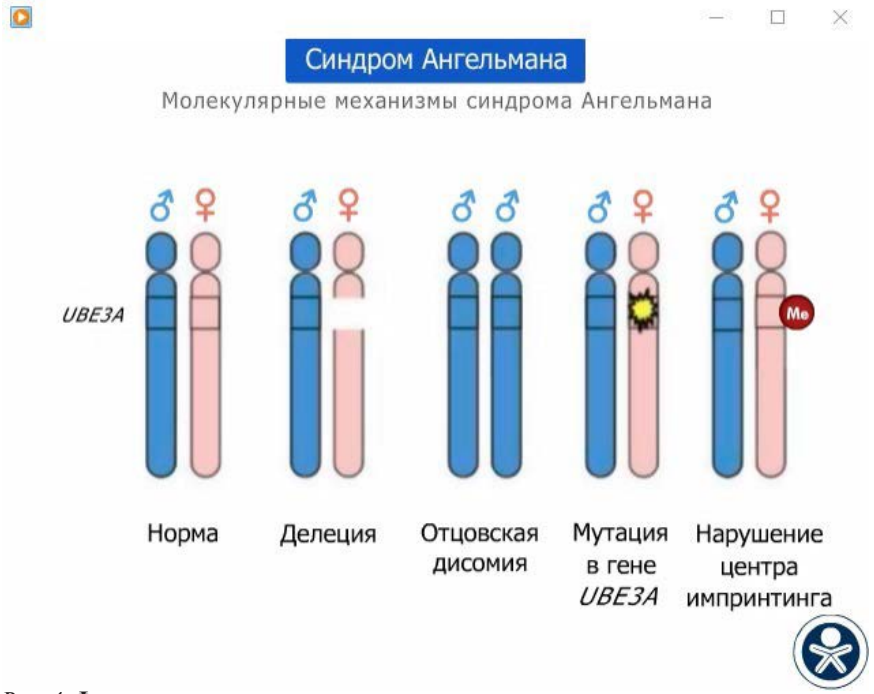

Рис. 4. **Фрагмент анимационного ролика.**
Fig. 4. **Animation clip.**

оценка — суммарное количество рациональных действий обучающегося в процессе виртуальной диагностики и правильных ответов на вопросы. По нашему мнению, целесообразно повторно проводить виртуальную диагностику интерактивного клинического случая с целью улучшения интегральной оценки. Это важно для закрепления знаний, необходимых для дифференциальной диагностики сложных клинических случаев, которые могут встретиться в практической работе врача.

Заключение

Диагностика редких (орфанных) заболеваний часто затруднена в связи с полиморфизмом фенотипических признаков наследственной патологии. Это особенно ярко проявляется при сочетании двух генетических заболеваний, поскольку симптомы смешиваются в фенотипе ребенка, формируя сложные сочетания, которые трудно распознать даже опытному специалисту. В таких случаях на помощь приходят высокоразрешающие генетические технологии, такие как секвенирование нового поколения и молекулярное кариотипирование (хромосомный микроматричный анализ). При этом важное значение имеет умение лечащего врача правильно и своевременно предположить генетические нарушения и направить пациента к генетику, а также провести необходимые исследования для уточнения диагноза. Интерактивный клинический случай может быть использован в процессе обучения студентов медицинских вузов, ординаторов в качестве дополнительного инструмента, а также для повышения квалификации педиатров, которые в своей практике могут встретиться с этой патологией. Применение кейс-метода в учебном процессе позволяет не только провести обучающегося врача по этапам процесса виртуальной диагностики, но и оценить правильность выбора варианта его действий, объяснить, в чем ошибка при неверном решении в той или иной ситуации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Всероссийское общество орфанных заболеваний [All-Russian Society of Orphan Diseases (in Russ)] http://www.rare-diseases.ru/rare-diseases/o-redkikh-zabolevaniyakh/ Ссылка активна на 15.04.2022
2. *Воинова В.Ю., Школьникова М.А., Найговзина Н.Б.* Ресурсы оказания медицинской помощи больным с орфанными заболеваниями в различных странах. Доктор.Ру 2018; 4(148): 6–13. [*Voinova V.Yu., Shkolnikova M.A., Naigovzina N.B.* Resources for providing medical care to patients with orphan diseases in various countries. Doktor.Ru 2018; 4(148): 6–13. (in Russ.)]
3. *Crowe S., Cresswell K., Robertson A., Huby G., Avery A., Sheikh A.* The case study approach. BMC Med Res Methodol 2011; 11: 100. DOI: 10.1186/1471–2288–11–100
4. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования — специалитет по специальности 31.05.02 Педиатрия [Federal state educational standard of higher education — specialist in the specialty 31.05.02 Pediatrics (in Russ.)] https://fgosvo.ru/uploadfiles/FGOS%20VO%203++/Spec/31.05.02_C_3_14092020.pdf/ Ссылка активна на 15.04.2022
5. *Путинцев А.Н., Воинова В.Ю., Дживанширян Г.В.* Виртуальная диагностика редких болезней: интерактивный клинический случай детской формы гипофосфатазии. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2021; 9: 26–31. [*Putintsev A.N., Voinova V.Yu., Jivanshiryan G.V.* Virtual Diagnosis of Rare Diseases: An Interactive Clinical Case of Childhood Hypophosphatasia. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij 2021; 9: 26–31. (in Russ.)]
6. Международный медицинский портал Univadis. Онлайн обучение [International medical portal Univadis. Online learning (in Russ.)]. http://www.univadis.ru/e-learning#?f1=-1 (Ссылка активна на 15.04.2022)
7. Interactive cases. University of Minnesota Medical School. https://med.umn.edu/dom/education/global-medicine/courses-certificates/online/interactive-cases/ Ссылка активна на 15.04.2022
8. Interactive Medical Case: The New England Journal of Medicine. http://www.nejm.org/multimedia/interactive-medical-case/ Ссылка активна на 15.04.2022
9. *Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Зеленова М.А., Васин К.С., Куринная О.С., Коростелев С.А., Юров Ю.Б.* Эпигеномные вариации в виде потери гетерозиготности, затрагивающей импринтированные гены, как молекулярный механизм расстройств аутистического спектра и умственной отсталости у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019; 119(5): 91–97. [*Yurov I.Yu., Vorsanova S.G., Zelenova M.A., Vasin K.S., Kurinnaia O.S., Korostelev S.A., Yurov Yu.B.* Epigenomic variations manifesting as a loss of heterozygosity affecting imprinted genes represent a molecular mechanism of autism spectrum disorders and intellectual disability in children. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova 2019; 119(5): 91–97. (in Russ.)] DOI: 10.17116/ jnevro201911905191
10. Образовательный портал НИКИ педиатрии [Educational portal NIKI Pediatrics (in Russ.)]. http://edu.pedklin.ru./ Ссылка активна на: 15.04.2022

Поступила: 04.07.22

Received on: 2022.07.04

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.

О цикличности развития здравоохранения в Российской Федерации

М.Ю. Рыков[1, 2], О.А. Манерова[3], И.С. Долгополов[1]

[1]ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;
[2]ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

On the cyclical development of healthcare in the Russian Federation

M.Yu. Rykov[1, 2], O.A. Manerova[3], I.S. Dolgopolov[1]

[1]Tver State Medical University, Tver, Russia;
[2]Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia;
[3]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Любая система, в том числе система здравоохранения, сохраняет устойчивость, целостность и подстраивается под требования эволюции благодаря вносимым в нее на этапах развития изменениям. Ни одна из систем здравоохранения не лишена недостатков и подвергается совершенствованию по различным направлениям. В статье проводится обзор этапов развития здравоохранения в Российской Федерации на основании анализа нормативной правовой базы за последние 30 лет. В качестве иллюстрации проведен анализ организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: *дети, здравоохранение, организация медицинской помощи, качество медицинской помощи, нормативная правовая база, медицинское страхование, детская онкология.*

Для цитирования: *Рыков М.Ю., Манерова О.А., Долгополов И.С. О цикличности развития здравоохранения в Российской Федерации. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 109–114. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–109–114*

Any system, including the health care system, maintains stability, integrity and adapts to the requirements of evolution due to the changes introduced into it at the stages of development. None of the health systems are flawless and all are improving in various ways. The article provides an overview of the stages of development of healthcare in the Russian Federation based on an analysis of the regulatory legal framework over the past thirty years. As an illustration, an analysis of the organization of medical care for children with cancer was carried out.

Key words: *children, healthcare, organization of medical care, quality of medical care, regulatory framework, medical insurance, pediatric oncology.*

For citation: *Rykov M.Yu., Manerova O.A., Dolgopolov I.S. On the cyclical development of healthcare in the Russian Federation. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 109–114 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–109–114*

Как необычайна жизнь без прошлого
С опасностью, но без раскаяния и воспоминаний.
Алексей Крученых. Победа над Солнцем, 1913

Стремление к совершенствованию заложено в любой устойчивой динамической системе. Только благодаря вносимым в нее изменениям на этапах своего развития система не только сохраняет устойчивость, но и, подстраиваясь под требования эволюции, сохраняет свою целостность. Основу для внесения изменений составляет анализ результатов функционирования системы за обозримый исторический период с учетом достижений и ошибок. Ни одна из систем здравоохранения, будь то государственные или социально-страховые модели Н.А Семашко, О. фон Бисмарка, У.Г. Бевериджа, японская система охраны здоровья или рыночные модели (частные, частно-государственные), характерные для США, Колумбии, Филиппин, не лишена недостатков и постоянно подвергается совершенствованию по различным направлениям.

Цель данного исследования — анализ развития системы здравоохранения в Российской Федерации.

Этапы развития здравоохранения в Российской Федерации. Необходимость совершенствовать систему здравоохранения в СССР с целью стимулирования профессионального роста врачей, развития меди-

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Рыков Максим Юрьевич — д.м.н., доц., зав. кафедрой онкологии, советник при ректорате по научной работе Тверского государственного медицинского университета Минздрава России, науч. сотр. Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко, ORCID: 0000–0002–8398–7001
e-mail: wordex2006@rambler.ru
105064 Москва, ул. Воронцово поле, д. 12, стр. 1

Манерова Ольга Александровна — д.м.н., проф. кафедры общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000–0002–1660–9414
119991 Москва, Б. Пироговская ул., 2, стр. 2

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

цинской науки и рационализации финансирования назрела задолго до непосредственного реформирования отрасли. Еще в советское время отмечались отставание многих медицинских организаций от возможностей мировой медицины того периода, необходимость расширения сети медицинских учреждений и ухода от принципа «остаточного выделения финансовых ресурсов» для здравоохранения [1]. Принятие Федерального закона РФ от 28.06.1991 года №1499–1 «О медицинском страховании граждан в РФ» было важным шагом, определившим путь преобразования системы здравоохранения нашей страны [2].

Основной задачей медицинского страхования, по сути, предусматривающего переход от бюджетного финансирования к прямому выделению средств, предназначенных для отрасли здравоохранения, было не допустить радикального снижения финансирования и сохранить систему оказания медицинской помощи гражданам. Глобальным результатом реформ конца XX века стал демонтаж социалистической государственной системы здравоохранения и перевод ее функционирования на преимущественно рыночные условия. Тогда же начала складываться и новая система управления на базе трехуровневого финансирования — государственного, муниципального и частного. Однако при сохранении финансирования на уровне прежнего остаточного принципа реформы не были бы в достаточной мере эффективными. Система управления здравоохранения требовала дальнейшего совершенствования и развития. Упор был сделан на реализацию разработанной и принятой Правительством РФ отраслевой программы «Повышение структурной эффективности здравоохранения на 2004–2010 годы», в рамках которой осуществлялась перегруппировка элементов системы и изменение основ ее функционирования [1]. Удалось выполнить оценку оснащения медицинских учреждений техникой, увеличить число амбулаторно-поликлинических учреждений, работающих в рамках системы обязательного медицинского страхования (ОМС), повысить качество оказываемой медицинской помощи.

Большую роль сыграл приоритетный национальный проект «Здоровье», принятый в 2006 г., который, помимо подготовки врачей общей практики, повышения размера оплаты труда медицинских работников первичного звена, предусматривал совершенствование материально-технической базы для оказания скорой медицинской помощи и повышение качества и объемов оказания высокотехнологической медицинской помощи [3]. Отдельной строкой предусматривалось строительство и оснащение 15 федеральных медицинских центров и подготовка для них высококвалифицированных кадров. В организационную структуру отрасли введена общая врачебная практика, что позитивно отразилось на состоянии первичной медицинской помощи населению, повысилась степень автономности больниц и поликлиник, которые составляют основу сети медицинских учреждений.

К сожалению, при решении поставленных задач «оптимизация» была воспринята как призыв к сокращению числа самих медицинских учреждений и занятого в них медицинского персонала. Однако, несмотря на то что данные меры вызвали больше нареканий, чем поддержки среди медицинского сообщества и населения в целом, система здравоохранения была существенно перегруппирована и реформирована.

Низкая эффективность реформ в 2000-х годах требовала их продолжения. Совершенствования требовали порядки финансирования медицинских учреждений, оказания в них медицинской помощи, обеспечения стационарных и амбулаторных пациентов лекарственными препаратами и медицинскими изделиями, подготовки квалифицированных кадров, способных полноценно работать на закупленном оборудовании.

Принятый в 2010 г. Федеральный закон №326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» заложил основы реформирования системы страхования за счет расширения прав и повышения ответственности участников [4]. Кроме того, он определил порядок взаимодействия федеральной и местной составляющих системы ОМС, распределив полномочия федерального и территориальных фондов. На эти структуры была также частично возложена контролирующая функция за деятельностью медицинских учреждений. Утвержденная распоряжением Правительства РФ от 11.11.2010 г. за №1950-р государственная программа «Новое качество жизни» среди 12 направлений включала также развитие здравоохранения [5].

Программа «Развитие здравоохранения» предусматривала дальнейшее укрепление материальной и технической базы медицинских учреждений, активное внедрение в практическую деятельность современных подходов к лечению, стандартов и информационных систем. В совокупности эти меры рассматривались в качестве основы повышения качества медицинской помощи населению. Принятый в то же время 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» установил правовые отношения страховщиков и страхователей на территории Российской Федерации и определил основные источники финансирования программы ОМС.

Год спустя был принят базовый для системы здравоохранения закон 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», который заменил не отвечающие требованиям времени «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан» от 1993 г. и определил правовые, организационные и экономические основы формирования системы здравоохранения, права и обязанности граждан и медицинских организаций, дал гарантии

их реализации [6]. Накопленный за год опыт организации работы системы ОМС в условиях развития страховой системы российского здравоохранения потребовал внесения изменений в законодательство на федеральном уровне. В целях совершенствования качества и доступности медицинской помощи, предоставляемой застрахованным лицам, предложена Программа модернизации здравоохранения в рамках Федерального закона 369-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании» от 30.11.2021 г. [7].

Модернизация системы оказания медицинской помощи требовала постоянного внимания не только профильного Министерства здравоохранения, но и Правительства Российской Федерации. Так, распоряжением Правительства РФ №2511-р от 24.12.2012 г. утверждена государственная программа РФ «Развитие здравоохранения» [8]. Основой для нее послужили результаты анализа реализации мероприятий приоритетного национального проекта «Здоровье» и ранее осуществляемых программ. Данная долгосрочная госпрограмма направлена на борьбу с такими социально значимыми заболеваниями, как болезни системы кровообращения, злокачественные новообразования, туберкулез, совершенствование оказания специализированной, включая высокотехнологичную, медицинской помощи, реализацию мероприятий в сфере материнства и детства. Основными целями реализации программы к 2020 г. были совершенствование инфраструктуры здравоохранения, формирование единой профилактической среды, повышение качества оказываемой медицинской помощи, уровня подготовки медицинских кадров и заработной платы в отрасли.

Формирование трехуровневой системы оказания медицинской помощи гражданам РФ стало важным шагом в развитии здравоохранения нашей страны. Разработанный на основе ключевых задач развития здравоохранения, сформулированных в Указе Президента Российской Федерации от 07.05.2012 г. №598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения», приказ Минздрава РФ от 29.12.2012 года №1706 «Об утверждении методических рекомендаций по разработке органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации планов мероприятий («дорожных карт») «Изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности здравоохранения в субъекте Российской Федерации» заложил основы для качественного преобразования систем здравоохранения в субъектах РФ [9, 10].

В 2013 г. начался новый этап реформ здравоохранения. Государственные медицинские организации получили право оказывать гражданам платные медицинские услуги. Поликлиники были объединены в крупные медицинские организации, созданы консультационно-диагностические центры. Принята Программа развития перинатальных центров, направленная на снижение младенческой и материнской смертности, обеспечение доступности и качества медицинской помощи матерям и детям, что должно было привести к улучшению демографической ситуации в России и укреплению здоровья населения страны. Финансирование медицинских организаций стало осуществляться на основе устанавливаемых субъектами нормативов объема медицинской помощи по каждому виду медицинской помощи в соответствии с территориальными программами государственных гарантий. Основным каналом финансирования медицинских организаций стала система ОМС при сохранении бюджетного финансирования высокотехнологичной и скорой медицинской помощи.

Кроме того, начала активно развиваться частная медицина. Если в 2010 г. число негосударственных медицинских организаций составляло 8%, то в 2015 г. их доля составила уже 22%. Отмечен рост доли частных клиник, осуществляющих деятельность в системе ОМС. Таким образом, система здравоохранения в России перешла на наиболее распространенную в мире страховую модель здравоохранения с развитой системой государственного финансирования и социальных гарантий.

Несмотря на активную и плодотворную работу по реформированию системы здравоохранения РФ, целый ряд направлений требовал дальнейшего совершенствования: организация оказания первичной медико-санитарной помощи, внедрение трехуровневой системы оказания медицинской помощи женщинам в период беременности и родов и новорожденным, информатизация работы медицинских организаций с развитием телемедицины, обеспечение населения качественными лекарственными препаратами и внедрение системы мониторирования движения лекарственных препаратов от производителя к получателю. Нерешенными оставались вопросы обеспечения целого ряда областей медицины высококвалифицированными кадрами и внедрения в практику современных научных разработок. Для их выполнения Постановлением Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. №294 утверждена государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения», цель которой — создание необходимых условий для сохранения здоровья населения нашей страны [11]. Программа предусматривала обеспечение доступности качественной профилактики, диагностики и эффективного лечения заболеваний, в том числе с применением инновационных медицинских технологий. На достижение указанных целей были ориентированы «Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года», утвержденная распоряжением Правительства Российской Федерации от 28.12.2012 г. №2580-р, и «Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период

до 2025 года и план ее реализации», утвержденная приказом Минздрава России №66 от 13.02.2013 г. [12, 13]. Распоряжением Правительства Российской Федерации №614-р от 15.04.2013 г. «О комплексе мер по обеспечению системы здравоохранения Российской Федерации медицинскими кадрами до 2018 года» намечены меры по обеспечению системы здравоохранения страны медицинскими кадрами [14].

В 2017 г. на основании анализа выполнения целевых показателей Постановлением Правительства РФ от 27.12.2017 года №1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» утверждена новая программа развития здравоохранения, в которую вошли 7 приоритетных направлений и 11 подпрограмм [15]. В справке, подготовленной Минздравом России, отмечается, что «новая редакция госпрограммы направлена на улучшение здоровья населения и показателей деятельности организаций здравоохранения на основе постоянной модернизации технологической базы отрасли, развития медицинской науки и образования, улучшения кадрового состава, внедрения информационных технологий и современных стандартов управления». Цели госпрограммы, рассчитанной до 2025 г., — не только увеличение продолжительности жизни, снижение смертности от болезней системы кровообращения и новообразований, но и повышение удовлетворенности населения качеством оказываемой медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, формирование устойчивой мотивации населения к ведению здорового образа жизни. В рамках программы планируется создать условия для реализации междисциплинарных проектов, направленных на разработку и внедрение инновационных медицинских продуктов, повысить уровень квалификации медицинских кадров и престижа профессии. Общий объем финансирования госпрограммы составит в 2018–2025 гг. 34,9 трлн рублей, в том числе за счет средств федерального бюджета — 2,7 трлн рублей.

В качестве иллюстрации изложенного приведем пример развития детской онкологической службы. Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями выделена в отдельное направление в середине XX века и прошла путь от первого в стране отделения, созданного в 1962 г. по инициативе академика РАМН Л.А. Дурнова, до системы медицинских организаций разных уровней, расположенных в различных субъектах Российской Федерации [16]. В 1991 г. в Российской Федерации создано первое отделение трансплантации костного мозга в составе НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России [17]. Специальность «детская онкология» была утверждена лишь в 1997 г. [18]. Казалось бы, формально система медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями вполне успешно развивается. Но в реальности отмечаются существенный дефекты как в разработке нормативной правовой базы, так и в организации самой службы.

Порядок оказания медицинской помощи детям по профилю «детская онкология» был утвержден лишь в 2012 г., спустя 5 лет после утверждения специальности. Разработанный в рамках работы над докторской диссертацией одного из соавторов статьи обновленный проект Порядка, направленный на рассмотрение в Правовой департамент Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2018 г., так и не был утвержден, хотя разрабатывался при непосредственном участии директора и сотрудников Департамента медицинской помощи детям, службы родовспоможения и общественного здоровья Минздрава России и прошел общественные обсуждения на Федеральном портале проектов нормативных правовых актов regulation.gov.ru. Данный проект впервые выделял различные уровни медицинских организаций, а также упорядочивал маршрутизацию пациентов и устранял избыточные требования к оснащению отделений. Лишь в 2021 г. утвержден Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.02.2021 №55н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "детская онкология и гематология"» (зарегистрирован 16.03.2021 №62765), т.е. по новой специальности, введение которой в номенклатуру вызывает сомнения в целесообразности [19].

Среди других дефектов следует отметить дефицит кадров, который превышает 40%, и нерациональное использование коечных мощностей. Из почти 2600 детских онкологических коек в Российской Федерации около 600 расположены на базе медицинских организаций федерального подчинения (уровни III А и III Б) и 2000 — в составе региональных отделений детской онкологии. При этом средняя занятость койки в составе отделений III уровня превышает 365 дней, а в некоторых субъектах находится на крайне низком уровне — 150–200 дней. Это объясняется тем, что отсутствует четкий механизм маршрутизации пациентов: практически все этапы, даже не требующие оказания высокотехнологичной медицинской помощи, например стандартные курсы химиотерапии, проводятся в федеральных клиниках, что порождает очереди на госпитализацию. При этом детские онкологические койки в субъектах РФ простаивают. Это объясняется и низким доверием населения к региональному здравоохранению, о чем свидетельствуют результаты социологических опросов родителей пациентов, и отсутствием достаточного опыта у детских онкологов в регионах, что превращает в замкнутый круг череду проблем [20].

С учетом изложенного совершенствование системы оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями явно не уклады-

вается в заданную Правительством и Министерством здравоохранения Российской Федерации парадигму развития, что привело к тому, что у детской онкологии совсем «не детское лицо», зачастую отталкивающее пациентов и их родителей, а также побуждающее к сбору денег для лечения за рубежом.

Заключение

Очевидно, что совершенствование системы здравоохранения — непрерывный процесс, претерпевающий определенные изменения в зависимости от трендов времени. Можно предположить, что новый исторический этап реформирования будет связан с созданием экосистемы здравоохранения, тесно интегрированной с другими областями: образованием, наукой, экономикой с учетом широкого распространения цифровых технологий. При этом необходимо обеспечить не только разработку и утверждение современной нормативной правовой базы, но и реализацию идей в каждой конкретной области медицины.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Кодзоков Р.Л.* Реформы российского здравоохранения: начало новой истории. The Scientific Heritage 2021; 79(4): 36–38. [*Kodzokov R.L.* Russian healthcare reforms: the beginning of a new story. The Scientific Heritage 2021; 79(4): 36–38. (in Russ.)] DOI: 10.24412/9215–0365–2021–79–4–36–38
2. Федеральный закон РФ от 28.06.1991 года №1499–1-ФЗ «О медицинском страховании граждан в РФ» [Federal Law of the Russian Federation of June 28, 1991 No.1499–1-FZ «On health insurance of citizens in the Russian Federation». (in Russ.)]. URL: http://old.omsomsk.ru/index.php?part=79/ Ссылка активна на 22.08.2022.
3. *Конопацкая О.М.* Анализ процесса реализации национального проекта «Здоровье» в 2006–2007 гг. Проблемы прогнозирования 2008; 6: 110–122. [*Konopackaya O.M.* Analysis of the implementation process of the national project «Health» in 2006–2007. Problemy prognozirovanija 2008; 6: 110–122. (in Russ.)]
4. Федеральный закон №326-ФЗ от 29.11.2010 года «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» [Federal Law № 326-FZ of November 29, 2010 «On Compulsory Medical Insurance in the Russian Federation». (in Russ.)] URL: https://base.garant.ru/12180688/?ysclid=l6p6s85jw2252851074/ Ссылка активна на 22.08.2022.
5. Распоряжение Правительства РФ от 11.11.2010 №1950-р (ред. от 28.05.2021) «Об утверждении перечня государственных программ Российской Федерации» [Decree of the Government of the Russian Federation of November 11, 2010 № 1950-r (as amended on May 28, 2021) «On approval of the list of state programs of the Russian Federation». (in Russ.)] URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_106979/?ysclid=l6p6tts1ik996808623/ Ссылка активна на 22.08.2022.
6. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 №323-ФЗ [Federal Law «On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation» dated November 21, 2011 № 323-FZ. (in Russ.)] URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/?ysclid=l6p6vfsxwf402482000/ Ссылка активна на 22.08.2022.
7. Федеральный закон «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации"» от 30.11.2011 №369-ФЗ [Federal Law № 369-FZ dated November 30, 2011 «On Amendments to the Federal Law «On Compulsory Medical Insurance in the Russian Federation». (in Russ.)] URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_122340/?ysclid=l6p6wa36xo570736464/ Ссылка активна на 22.08.2022.
8. Распоряжение Правительства РФ №2511-р от 24.12.2012 г. об утверждении государственной программы РФ здравоохранения [Decree of the Government of the Russian Federation № 2511-p dated December 24, 2012 «State Program for the Development of Healthcare in the Russian Federation». (in Russ.)] URL: https://roszdravnadzor.gov.ru/i/upload/files/Вакцинопрофилактика.pdf?ysclid=l6p6x5kzu2536320367/ Ссылка активна на 22.08.2022.
9. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2012 года №598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения» [Decree of the President of the Russian Federation of 07.05.2012 No.598 «On improving the state policy in the field of healthcare». (in Russ.)] URL: http://www.kremlin.ru/acts/bank/35262/ Ссылка активна на 22.08.2022.
10. Приказ Минздрава РФ от 29.12.2012 года №1706 «Об утверждении методических рекомендаций по разработке органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации планов мероприятий ("дорожных карт") "Изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности здравоохранения в субъекте Российской Федерации"» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 29, 2012 № 1706 «On approval of guidelines for the development by executive authorities of the constituent entities of the Russian Federation of action plans («road maps») «Changes in social sectors aimed at improving the efficiency of healthcare in a constituent entity of the Russian Federation». (in Russ.)] URL: https://base.garant.ru/70307288/?ysclid=l6p6zdyr1v932616366/ Ссылка активна на 22.08.2022.
11. Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. №294 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения"» [Decree of the Government of the Russian Federation of April 15, 2014 № 294 «On Approval of the State Program of the Russian Federation «Health Development». (in Russ.)] URL: https://base.garant.ru/57424680/?ysclid=l6p7039thj520806482/ Ссылка активна на 22.08.2022.
12. Распоряжение Правительства РФ от 28 декабря 2012 г. №2580-р «О Стратегии развития медицинской науки в РФ на период до 2025 г.» [Decree of the Government of the Russian Federation of December 28, 2012 № 2580-r «On the Strategy for the Development of Medical Science in the Russian Federation for the period up to 2025». (in Russ.)] URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70192396/?ysclid=l6p70umygf411083010/ Ссылка активна на 22.08.2022.
13. Приказ Минздрава России №66 от 13.02.2013 года «Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и план ее реализации» [Order of the Ministry of Health of Russia № 66 dated February 13, 2013 «Strategy for drug provision of the population of the Russian Federation for the period up to 2025 and a plan for its implementation». (in Russ.)] URL: https://www.kirovreg.ru/power/pravit/ukaz/7.php?ysclid=l6p722k1qy351183858/ Ссылка активна на 22.08.2022.

14. Распоряжение Правительства Российской Федерации №614-р от 15.04.2013 года «О комплексе мер по обеспечению системы здравоохранения Российской Федерации медицинскими кадрами до 2018 года» [Decree of the Government of the Russian Federation № 614-r dated April 15, 2013 «On a set of measures to provide the healthcare system of the Russian Federation with medical personnel until 2018». (in Russ.)] URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_145176/?ysclid=l6p72uqefy33091594/ Ссылка активна на 22.08.2022.
15. Постановление Правительства РФ от 27.12.2017 года №1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения"» [Decree of the Government of the Russian Federation of December 27, 2017 No.1640 «On approval of the state program of the Russian Federation «Health Development». (in Russ.)] URL: https://minzdrav.gov.ru/ministry/programms/health/info/ Ссылка активна на 22.08.2022.
16. *Рыков М.Ю., Поляков В.Г.* История детской онкологии в СССР–России: к 40-летию НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России к 20-летию специальности «детская онкология». Российский онкологический журнал 2017; 22(2): 107–112. [*Rykov M.Yu., Polyakov V.G.* The history of pediatric oncology in the USSR–RUSSIA: the 40th anniversary of the Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center and the 20th anniversary of pediatric oncology. Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal 2017; 22(2): 107–112. (in Russ.).] DOI: 10.18821/1028–9984–2017–22–1–107–112
17. *Менткевич Г.Л.* К 30-летнему юбилею первого в России отделения трансплантации костного мозга. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(5): 7–9. [*Mentkevich G.L.* To the 30th anniversary of the first children's department of bone marrow transplantation in Russia. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66(5): 7–9. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–7–9
18. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 октября 2012 г. №560н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "детская онкология"» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated October 31, 2012 № 560n «On Approval of the Procedure for Providing Medical Care in the Pediatric Oncology Profile». (in Russ.)] URL: https://base.garant.ru/70346920/?ysclid=l6p74njorn876691830/ Ссылка активна на 22.08.2022.
19. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.02.2021 №55н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "детская онкология и гематология"» (зарегистрирован 16.03.2021 №62765) [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated February 5, 2021 No.55n «On approval of the Procedure for the provision of medical care in the field of pediatric oncology and hematology» (registered on March 16, 2021 No.62765). (in Russ.)] URL: https://base.garant.ru/400457103/?ysclid=l6p75dt2n126783501/ Ссылка активна на 22.08.2022.
20. *Рыков М.Ю., Манерова О.А., Турабов И.А., Козлов В.В., Решетников В.А.* Медико-социальное исследование мнений родителей (законных представителей) о проблемах организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(1): 87–93. [*Rykov M.Yu., Manerova O.A., Turabov I.A., Kozlov V.V., Reshetnikov V.A.* Medico-social study of the opinions of parents (legal representatives) on the medical care for children with cancer in the Russian Federation. Ros Vestn Perinatal i Pediatr 2021; 66(1): 87–93. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–87–93

Поступила: 07.07.2022

Received on: 2022.07.07

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.

Присвоение почетного звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» Б.А. Кобринскому

Указом Президента РФ В.В. Путина №436 от 8.07.2022 профессору Кобринскому Борису Аркадьевичу присвоена — почетное звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Б.А. Кобринский — доктор медицинских наук, профессор, действительный член Российской академии естественных наук, Европейской академии естественных наук, Международной академии информатизации.

С 1975 по 2015 г. Борис Аркадьевич работал в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии, где с 1983 являлся руководителем отдела, затем — Центра новых информационных технологий. С 2015 г. по настоящее время работает в Федеральном исследовательском центре «Информатика и управление» РАН заведующим отделом систем интеллектуальной поддержки принятия решений.

В 1991 г. под руководством Б.А. Кобринского была создана одна из первых в мире экспертных систем для диагностики наследственных болезней, включавшая более 1200 заболеваний. Комплекс федеральных систем мониторинга по различным направлениям педиатрии был разработан и внедрен в медицинских организациях страны (врожденные пороки развития, диспансеризация детского населения, диспансеризация детей-сирот и находящихся в трудной жизненной ситуации, мониторинг детей-инвалидов). Созданная в 2001 г. также под его руководством система компьютерного мониторинга диспансеризации детей не имеет аналогов в мировой практике. С 2001 г. была реализована и эксплуатировалась первая отечественная система телемедицины катастроф. В 2017–2019 гг. создана рекомендательная интеллектуальная система для персонализированного здоровьесбережения. В теоретическом плане проф. Б.А. Кобринским сформулированы и обоснованы концепция континуума переходных состояний организма, парадигма создания логико-лингвообразных интеллектуальных систем.

С 2007 г. по настоящее время Борис Аркадьевич является профессором кафедры медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, где внедрен курс по искусственному интеллекту. Профессор Б.А. Кобринский — автор более 500 научных трудов, в том числе 10 монографий, 3 учебников.

Б.А. Кобринский — председатель Научного совета Российской ассоциации искусственного интеллекта. В течение многих лет являлся: членом секции «ИКТ в здравоохранении» Экспертно-консультативной группы Совета при Президенте Российской Федерации по развитию информационного общества в РФ, заместителем председателя Экспертного совета по информатизации при президиуме РАМН, заместителем председателя Координационного совета Минздрава России по телемедицине в системе здравоохранения РФ, членом Экспертного совета Минздрава России по вопросам использования информационно-коммуникационных технологий в сфере здравоохранения. При его участии осуществлялась подготовка концепций и программ информатизации здравоохранения СССР и России, концепция Государственной системы мониторинга здоровья населения России, концепция развития телемедицинских технологий в Российской Федерации. Он член редколлегий ряда отечественных и зарубежных журналов, в том числе и журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии».

Б. А. Кобринский награжден медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением», он лауреат Международной премии по информациологии им. И.И. Юзвишина.

Поздравляем проф. Б.А. Кобринского с присвоением почетного звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации» и желаем ему крепкого здоровья и творческого долголетия.

XIX РОССИЙСКИЙ ОНЛАЙН КОНГРЕСС

«ПЕДИАТРИЯ И ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ»

23-25 НОЯБРЯ 2022 Г.

PEDIATRIA-KZN.RU

CONGRESS MED.RU

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

XIX Российский конгресс с международным участием
«Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе»,
посвященный 90-летию открытия Педиатрического факультета
Казанского государственного медицинского университета
и 45-летию Детской республиканской клинической больницы,
состоится 23-25 ноября 2022 г. в Казани

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

- Министерство здравоохранения Республики Татарстан;
- ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет
- Минздрава России;
- КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;
- ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» МЗ РТ;
- Республиканское отделение Союз педиатров России в РТ;
- Комитет по образованию, здравоохранению и науке
  РОО «Землячество Татарстана в Москве»

МЕСТО ОЧНОГО ПРОВЕДЕНИЯ:

Отель «Ривьера» (г. Казань, ул. Фатыха Амирхана, д.1а)

ОНЛАЙН ПЛОЩАДКА:

https://pediatria-kzn.ru

КОНТАКТЫ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ОРГКОМИТЕТА:

Анохин Владимир Алексеевич
Заведующий кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист по инфекционным заболеваниям у детей МЗ РТ, д.м.н., профессор, (г. Казань)
anokhin56@mail.ru

Яшанин Дмитрий Анатольевич
Представитель тех.организатора по вопросам участия и общим организационным вопросам
+7 917 274 37 44
dir@mfvt.ru

Шарафутдинова Чулпан Ильдаровна
Представитель тех.организатора по вопросам партнерского и спонсорского взаимодействия
+7 927 035 53 25
chulpan-reklama@yandex.ru

Особенности течения COVID-19 у детей

С.Я. Волгина[1], О.Г. Сачкова[2], М.М. Садыков[1, 2], Р.Г. Гамирова[3], Е.А. Курмаева[1]

[1]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;
[2]ГАУЗ «Детская городская поликлиника №9», Казань, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

Features of COVID-19 in children

S.Ya. Volgina[1], O.G. Sachkova[2], M.M. Sadykov[1, 2], R.G. Gamirova[3], E.A. Kurmaeva[1]

[1]Kazan State Medical University, Kazan, Russia
[2]Children's City Polyclinic No. 9, Kazan, Russia
[3]Kazan Federal University, Kazan, Russia

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 преимущественно протекает у детей бессимптомно или малосимптомно, а опасные для жизни осложнения встречаются редко. В большинстве случаев наблюдаются симптомы острой респираторной вирусной инфекции, такие как лихорадка, кашель, миалгия или слабость, которые протекают легче, чем у взрослых пациентов. Кроме того, большинство результатов лабораторных и рентгенологических исследований у детей с COVID-19 неспецифичны. Однако у некоторых детей могут развиваться затяжные формы заболевания, а также сохраняться долговременные симптомы (постковидный синдром) после перенесенной инфекции, существенно влияющие на качество жизни. Имеются различные данные о распространенности и продолжительности отдаленных последствий новой коронавирусной инфекции у детей. Наиболее распространенными симптомами после COVID-19 у детей и подростков являются усталость, отсутствие концентрации внимания, мышечные боли. В обзоре представлены последние данные литературы о длительности и особенностях течения COVID-19 у детей. Следует помнить, что длительно существующие симптомы могут повлиять на физическое, социальное и психологическое благополучие детей и подростков в будущем.

Ключевые слова: *дети, SARS-CoV-2, длительный COVID-19, постковидный синдром.*

Для цитирования: *Волгина С.Я., Сачкова О.Г., Садыков М.М., Гамирова Р.Г., Курмаева Е.А. Особенности течения COVID-19 у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 118–122. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–118–122*

The novel SARS-CoV-2 coronavirus infection is predominantly asymptomatic or presenting few symptoms in children, and life-threatening complications are rare. In most cases, symptoms of ARVI are observed, such as fever, cough, myalgia, or weakness, which are milder than in adult patients. In addition, most laboratory and radiographic findings in children with COVID-19 are nonspecific. However, some children may develop prolonged forms of COVID-19, as well as long-term symptoms (post-COVID syndrome) after the illness, which significantly affect the quality of life. There are different data regarding the prevalence and duration of long-term effects of a new coronavirus infection in children. The most common symptoms following COVID-19 in children/teens are fatigue, lack of concentration, and muscle pain. The review presents the latest literature data on the duration and course of COVID-19 in children. It should be remembered that long-term symptoms could affect the physical, social, and psychological well-being of children and adolescents in the future.

Key words: *children, SARS-CoV-2, long COVID-19, post-COVID syndrome.*

For citation: *Volgina S.Ya., Sachkova O.G., Sadykov M.M., Gamirova R.G., Kurmaeva E.A. Features of COVID-19 in children. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 118–122 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–118–122*

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4147–2309
e-mail: Volgina_Svetlana@mail.ru
Курмаева Елена Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000–0003–0873–8037
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49
Сачкова Оксана Геннадьевна — врач-педиатр Детской городской поликлиники №9, ORCID: 0000–0002–8489–0519
Садыков Марат Мадаристович — д.м.н., проф. кафедры общей гигиены Казанского государственного медицинского университета; глав. врач Детской городской поликлиники №9, ORCID: 0000–0001–8469–5628
420133 Казань, ул. Адоратского, д. 6
Гамирова Римма Габдульбаровна — к.м.н., доц., зав. кафедрой неврологии с курсами психиатрии и медицинской генетики Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории «Нейрокогнитивные исследования» Казанского федерального университета,
ORCID: 0000–0002–8582–592X
420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

COVID-19 — коронавирусная инфекция, вызываемая одним из представителей семейства коронавирусов SARS-CoV-2. В декабре 2019 г. эта инфекция привела к вспышке в Ухане, расположенном в китайской провинции Хубэй. Вслед за этим наблюдался стремительный рост числа случаев заболевания. В скором времени Всемирная организации здравоохранения (ВОЗ) объявила COVID-19 глобальной пандемией и разработала дополнительные коды Международной классификации болезней 10-го пересмотра для состояний после COVID-19: U09.9 — постковидный синдром; U10.9 — мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19 [1, 2].

T. Stephenson и соавт. (2022) [3] из Великобритании предложили первое исследовательское определение длительного COVID-19 у детей и подростков, которое дополняет определение, предложенное ВОЗ для взрослых, и сформулировано следующим

образом: состояние после COVID-19, возникающее у молодых людей с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, с одним или несколькими сохраняющимися физическими симптомами в течение минимальной продолжительности 12 нед после первоначального тестирования, которые нельзя объяснить альтернативным диагнозом. Симптомы влияют на повседневное функционирование, могут продолжаться или развиваться после заражения COVID-19, а также могут рецидивировать с течением времени. Положительный тест на COVID-19, упомянутый в этом определении, может быть подтвержден экспресс-тестом на антиген, исследованием с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) или тестом на антитела [3].

В настоящее время хорошо известно, что дети всех возрастных групп восприимчивы к этой инфекции [4]. В литературе в основном описываются случаи заболевания COVID-19 среди взрослых, в то время как информация об особенностях течения данной инфекции в детской популяции представлена ограничено. Поэтому целью нашего исследования стал обзор публикаций в PubMed за период с декабря 2019 г. по май 2022 г., в которых сообщалось о клинических особенностях течения COVID-19 у детей.

Клиническая картина COVID-19. Установлено, что у детей в основном регистрировались легкие клинические проявления заболевания [5]. Общие неспецифические симптомы включали лихорадку, кашель, миалгию, слабость [6]. Лихорадка у детей в среднем длилась 3 дня по сравнению с 10 днями у взрослых [7]. Из 2135 детей из Китая у 94,1% либо заболевание протекало бессимптомно, либо диагностировались легкие или среднетяжелые случаи, и только у 5,8% развились тяжелые осложнения по сравнению с 18,5% у взрослых пациентов [4]. К факторам, обусловливающим тяжелые исходы COVID-19 у детей, относят иммунодефицитное состояние, легочную патологию, младенческий возраст (менее 3 мес) и хронические заболевания, включая бронхиальную астму и ожирение [8].

J.F. Ludvigsson (2021) [9] опубликовал результаты исследования у 5 детей (9–15 лет) в Швеции, у которых в течение 6–8 мес после постановки клинического диагноза сохранялись симптомы, приводящие к длительным пропускам занятий в школе. У всех детей через 2 мес после начала COVID-19 отмечались утомляемость, одышка, учащенное сердцебиение или боль в грудной клетке, стойкие нарушения запаха и вкуса, снижение аппетита, а у 4 — головные боли, трудности с концентрацией внимания, мышечная слабость, головокружение и боли в горле. Трое детей испытали боли в животе, потерю памяти, депрессию, наблюдались сыпь и боли в мышцах, у 2 определялись перемежающаяся лихорадка, нарушения сна, боли в суставах, диарея, рвота. Один ребенок с бронхиальной астмой и легким расстройством аутистического спектра был госпитализирован по поводу перикардита и миокардита [9].

В марте 2021 г. были объявлены результаты опроса родителей Соединенного Королевства и США с помощью онлайн-платформы, созданной ассоциацией родителей, под названием Long COVID Kids [10]. В исследование были включены 510 детей с симптомами, сохраняющимися более 4 нед. Длительные постоянные симптомы COVID-19 имели 25,3% детей, изменчивые — 49,4%, рецидивирующие — после периода длительного хорошего самочувствия — 19%. У 94,9% детей регистрировалось не менее четырех симптомов. Наиболее частыми из них были утомляемость и слабость (87,1%), головная боль (78,6%), боль в животе (75,9%), в мышцах и суставах (60,6%), постнагрузочное недомогание (53,7%), сыпь (52,4%). Только 10,0% детей вернулись к прежним уровням двигательной активности.

D. Buonsenso (2021) [11] опубликовал сведения о 129 детях (Италия), у которых был диагностирован COVID-19 с марта по ноябрь 2020 г. (средний возраст 11±4,4 года, 48,1% девочки) [11]. Во время острого периода COVID-19 у 25,6% детей симптомы отсутствовали. Всего были госпитализированы 4,7% детей, 2,3% из которых нуждались в интенсивной терапии. После первоначального диагноза COVID-19 у 3 (2,3%) человек развился мультисистемный воспалительный синдром, у 2 — миокардит (1,6%). Полностью выздоровели 41,8% детей, у 35,7% оставались 1 или 2 симптома, а у 22,5% — 3 или более. Наиболее частыми из них были бессонница (18,6%), респираторные симптомы, включая боль и стеснение в грудной клетке (14,7%), заложенность носа (12,4%), усталость (10,8%), мышечная (10,1%) и суставная (6,9%) боли, нарушение концентрации внимания (10,1%). Эти симптомы описаны у детей как с клинически проявляющимся, так и с бессимптомным COVID-19. У 66,6% детей вышеперечисленные симптомы сохранялись в период от 60 до 120 дней после перенесенного COVID-19, а 42,6% пациентов эти симптомы по-прежнему беспокоили через 120 дней [11].

F. Miller и соавт. (2021) [12] в исследовании с участием 4678 детей Великобритании показали, что длительный COVID-19 может поражать все системы организма ребенка. Наиболее распространенным и стойким проявлением была утомляемость (27,5%). Наблюдались также поражения ЛОР-органов (22,5%), респираторного тракта (21,2%), нервной системы (16,2%), кожи (15%), желудочно-кишечного тракта (13,8%), сердечно-сосудистой системы (11,2%), отмечались психические нарушения (10%) и поражение мышц (8,8%). Распространенность стойких симптомов оказалась выше у девочек, подростков и детей с длительно текущими заболеваниями.

В этот же период времени голландские педиатры обследовали 89 детей в возрасте от 2 до 18 лет с длительным течением COVID-19. Наиболее распространен-

ной долгосрочной жалобой была утомляемость (87%), более чем у 50% детей выявлялась одышка. Многие пациенты сообщали о когнитивных дисфункциях (45% детей указывали на трудности концентрации внимания, 13% — потерю памяти, 2% — «ощущение тумана» в голове) и о головной боли (38%). Кроме того, 48% детей отмечали легкие ограничения в повседневной жизни, 36% испытывали серьезные трудности. Следует отметить, что 18% детей были госпитализированы в связи с длительным течением COVID-19 [13]. Группа врачей из Ирана (2021) сообщила, что среди выписанных из больницы 58 детей (средний возраст 12,3 года) после COVID-19, почти у 44% через 3 мес сохранялись симптомы в виде утомляемости (21%), одышки (12%), непереносимости физической нагрузки (12%), слабости (10%). Указанные симптомы чаще отмечались у детей старшего возраста, а также имеющих мышечные боли при поступлении и госпитализированных в отделение интенсивной терапии [14].

В когортном исследовании, проведенном в Латвии (2021), сравнили 236 детей, ранее перенесших SARS-CoV-2, и 142 ребенка с другими внебольничными инфекциями через 1–6 мес после острой инфекции [15]. Установлено, что 70% всех обследованных жаловались по крайней мере на один стойкий симптом, 54% — на множественные постоянные симптомы. Большинство зарегистрированных жалоб касались стойкой усталости (25,2%), когнитивных нарушений, включая раздражительность (24,3%), изменения настроения (23,3%) и нарушения внимания (16,9%), а также головных болей (16,9%), ринореи (16,1%), кашля (14,4%), нарушения вкуса и/или обоняния (12,3%). Персистенция хотя бы одного симптома чаще встречалась у пациентов с COVID-19. Следует отметить, что дети школьного возраста и подростки чаще всего страдали когнитивными и неврологическими расстройствами, а дети раннего возраста и дошкольники — респираторными нарушениями. Кроме того, было проведено сравнение персистирующих симптомов среди госпитализированных и негоспитализированных пациентов с COVID-19. В первой группе дети достоверно чаще предъявляли жалобы на длительные катаральные явления, включая кашель (32,3% против 11,7%), ринорею (41,9% против 12,2%), а также одышку при физической нагрузке (12,9% против 6,3%), нарушение речи (6,5% против 0,5%) и изменение массы тела (22,6% против 6,3%). Симптомы длительного COVID-19 чаще встречались у пациентов женского пола [15].

Группа ученых из Бразилии (2021) показала, что из 53 пациентов в возрасте от 8 до 18 лет после постановки диагноза COVID-19 у 43% сохранялся по крайней мере один стойкий симптом, у 23% — хотя бы один симптом длился более 12 нед [16]. Наиболее частыми из них были головная боль (19%), сильная рецидивирующая головная боль (9%), усталость (9%), одышка (8%) и трудности с концентрацией внимания (4%). Кроме того, у детей отмечалось снижение качества жизни в физическом плане и успеваемости в школе.

В Израиле (2021) опубликовали результаты исследования с участием 90 детей (средний возраст 12±5 лет), которые обратились в специализированную многопрофильную клинику по поводу длительного COVID-19 [17]. Через 1–7 мес после начала инфекции 58,9% детей сообщили о нарушении повседневной деятельности из-за сохраняющихся симптомов. В эту когорту входили в основном ранее здоровые дети с легкой симптоматикой острого заболевания, 25% имели избыточную массу тела. Усталость (71,1%), одышка (50,0%) и миалгия (45,6%) оказались наиболее часто встречаемыми симптомами и наблюдались преимущественно у детей старше 11 лет. Отмечались также другие стойкие симптомы: нарушение сна (33,3%), боль в грудной клетке (31,1%), парестезии (28,9%), головная боль (28,9%), выпадение волос (26,7%), аносмия-агевзия или паросмия/эуосмия (25,6%), желудочно-кишечные симптомы (20,0%), головокружение (18,9%), потеря массы тела более 5% (18,9%), нарушение памяти (17,8%), вазомоторные жалобы (14,4%), артралгии (14,4%), тремор (13,3%), кашель (10,0%), сердцебиение (8,9%), затруднение концентрации внимания (8,9%), обострение тиков (2,2%) и шум в ушах (1,1%). У детей раннего возраста выявлялись повторяющиеся лихорадочные эпизоды (2,2%), регрессия развития (2,2%) и обструктивное апноэ во сне (2,2%).

Профессор И.М. Османов и соавт. (2021) [18] провели исследование с участием 518 госпитализированных детей с COVID-19 (средний возраст 10,4 года, у 44,7% имелись сопутствующие заболевания) с использованием опросника Международного консорциума по тяжелым острым респираторным и новым инфекциям (ISARIC). У 25% детей через несколько месяцев после госпитализации наблюдались стойкие симптомы, при этом почти у каждого десятого диагностировалось мультисистемное воспаление. Регистрировались наиболее распространенные симптомы, такие как утомляемость (10,6%), нарушение сна (6,9%) и сенсорные растройства (5,6%). Факторами риска персистирующих симптомов были возраст 6–18 лет, а также сопутствующие аллергические заболевания.

В апреле 2022 г. опубликованы результаты национального когортного исследования с участием 3065 подростков в Англии в возрасте 11–17 лет, описывающего клинический фенотип и частоту постковидных нарушений физического и психического здоровья у лиц с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 [19]. Через 3 мес 66,5% обследуемых лиц имели какие-либо симптомы, причем у 30,3% из них регистрировались 3 симптома и более. Наиболее частыми из них были

усталость (39,0%), головная боль (23,2%), одышка (23,4%). Распространенность большинства симптомов оказалась выше у подростков в возрасте 15–17 лет, девочек и лиц с низким физическим и психическим здоровьем. У младенцев и детей дошкольного возраста регистрировалось более тяжелое течение COVID-19 (10,6% <1 года против 3% ≥16 лет) [4].

В литературе описано течение болезни Кавасаки у детей с COVID-19. Это заболевание связано с мультисистемным воспалением, включающим конъюнктивит, миокардит, менингит и воспаление коронарных сосудов [20, 21]. L.R. Feldstein и соавт. (2020) [22] сообщили, что у 33% диагностированных инфицированных детей имели место клинические симптомы, подобные болезни Кавасаки. В апреле 2020 г. наблюдался резкий рост числа случаев мультисистемного воспалительного синдрома, характеризующихся гипервоспалительным состоянием, включая повышенные уровни С-реактивного белка, прокальцитонина, ферритина и D-димера, а также наличием маркеров миокардита [13]. T. Alfredo и соавт. (2022) [23] проанализировали симптомы у 1200 госпитализированных детей (средний возраст 4,7 года) и отметили, что у 10,6% детей имелся мультисистемный воспалительный синдром. При этом 3 пациента с мультисистемным воспалительным синдромом умерли, и у них наблюдались тяжелые сопутствующие заболевания, такие как острый лейкоз, потребовавший трансплантации костного мозга, злокачественное новообразование, избыточная масса тела. В одном из опубликованных наблюдений 14-летнему мальчику с COVID-19 без респираторных симптомов был выставлен диагноз орхоэпидидимита, что указывало на возможность вовлечения в патологический процесс яичек [24].

Проведенные исследования свидетельствовали, что желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея и боль в животе) у детей встречались в 2 раза чаще, чем у взрослых, и они служат маркером развития более тяжелого клинического состояния [25–28]. Необходимо отметить, что при диагностике COVID-19 следует учитывать такие коинфекции, как микоплазма, грипп типов А и В, респираторно-синцитиальный вирус, вирус Эпштейна–Барра цитомегаловирус, парагрипп и аденовирус, поскольку их частота у детей достигает 79% [29].

Заключение

Таким образом, в настоящее время научная литература демонстрирует различные данные о течении COVID-19 у детей, а также клиническую картину состояний после перенесенной новой коронавирусной инфекции, так как имеющиеся исследования, на наш взгляд, преимущественно основаны на анкетировании пациентов. Поэтому требуется дальнейшее обследование пациентов в режиме реального времени с использованием современных методов диагностики и формированием групп сравнения [30]. Постоянные симптомы, появившиеся после перенесенного COVID-19, могут повлиять на физическое, социальное и психологическое благополучие молодых людей в будущем. Крайне важно понимать долгосрочные последствия новой коронавирусной инфекции и управлять ее возможными осложнениями у «выздоровевших» пациентов. Раннее выявление групп высокого риска среди детей и планирование реабилитационных мероприятий имеют большое значение для восстановления функциональной способности и улучшения их качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENS)

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020. https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020. Ссылка активна на 23.08.2022 г
2. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak. Ссылка активна на 23.08.2022 г
3. *Stephenson T., Allin B., Nugawela M.D., Rojas N., Dalrymple E., Pinto Pereira S. et al.* Long COVID (post-COVID-19 condition) in children: a modified Delphi process. Arch Dis Child. 2022: archdischild-2021–323624. DOI: 10.1136/archdischild-2021–323624
4. *Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z. et al.* Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020; 145: e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020–0702
5. *Zimmermann P., Curtis N.* Coronavirus Infections in Children Including COVID-19: An Overview of the Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Treatment and Prevention Options in Children. Pediatr Infect Dis J. 2020; 39(5): 355–368. DOI: 10.1097/INF.0000000000002660
6. *Ludvigsson J.F.* Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr 2020; 109: 1088–1095. DOI: 10.1111/apa.15270
7. *Chen J., Qi T., Liu L., Ling Y., Qian Z., Li T. et al.* Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. J Infect 2020; 80: e1–6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.004
8. *Shen K.L., Yang Y.H., Jiang R.M., Wang T.Y., Zhao D.C., Jiang Y. et al.* Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement (condensed version of the second edition). World J Pediatr 2020; 16: 232–239. DOI: 10.1007/s12519–020–00362–4
9. *Ludvigsson J.F.* Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. Acta Paediatr 2021; 110 (3): 914–921. DOI: 10.1111/apa.15673
10. *Buonsenso D., Pujol F.E., Munblit D., Pata D., McFarland S., Simpson F.K.* Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children. Future Microbiol 2022; 17: 577–588. DOI: 10.2217/fmb-2021–0285
11. *Buonsenso D., Munblit D., De Rose C., Sinatti D., Ricchiuto A., Carfi A., Valentini P.* Preliminary evidence on long COVID

in children. Acta Paediatr 2021; 110(7): 2208–2211. DOI: 10.1111/apa.15870

12. *Miller F., Nguyen V., Navaratnam A., Shrotri M., Kovar J., Hayward A.C. et al.* Prevalence of persistent symptoms in children during the COVID-19 pandemic: evidence from a household cohort study in England and Wales. medRxiv 2021.05.28.21257602. DOI: 10.1101/2021.05.28.21257602
13. *Brackel C.L.H., Lap C.R., Buddingh E.P., van Houten M.A., van der Sande L.J.T.M., Langereis E.J. et al.* Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? Pediatr Pulmonol 2021; 56(8): 2495–2502. DOI: 10.1002/ppul.25521
14. *Asadi-Pooya A.A., Nemati H., Shahisavandi M., Akbari A., Emami A., Lotfi M. et al.* Long COVID in children and adolescents. World J Pediatr 2021; 17(5): 495–499. DOI: 10.1007/s12519–021–00457–6
15. *Roge I., Smane L., Kivite-Urtane A., Pucuka Z., Racko I., Klavina L., Pavare J.* Comparison of Persistent Symptoms After COVID-19 and Other Non-SARS-CoV-2 Infections in Children. Front Pediatr 2021; 9: 752385. DOI: 10.3389/fped.2021.752385
16. *Fink T.T., Marques H.H.S., Gualano B., Lindoso L., Bain V., Astley C. et al.* Persistent symptoms and decreased health-related quality of life after symptomatic pediatric COVID-19: A prospective study in a Latin American tertiary hospital. Clinics (Sao Paulo) 2021; 76: e3511. DOI: 10.6061/clinics/2021/e3511
17. *Ashkenazi-Hoffnung L., Shmueli E., Ehrlich S., Ziv A., Bar-On O., Birk E. et al.* Long COVID in Children: Observations From a Designated Pediatric Clinic. Pediatr Infect Dis J 2021; 40(12): e509–e511. DOI: 10.1097/INF.0000000000003285
18. *Osmanov I.M., Spiridonova E., Bobkova P., Gamirova A., Shihaleva A., Andreeva M. et al.* Risk factors for long covid in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: A prospective cohort study. Eur Respir J 2022; 59(2): 2101341. DOI: 10.1183/13993003.01341–2021
19. *Stephenson T., Pinto Pereira S.M., Shafran R., de Stavola B.L., Rojas N., McOwat K. et al.* Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLoCk): a national matched cohort study. Lancet Child Adolesc Health 2022; 6(4): 230–239. DOI: 10.1016/S2352–4642(22)00022–0
20. *Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A., Martelli L., Ruggeri M., Ciuffreda M. et al.* An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet (2020) 395: 1771–1778. DOI: 10.1016/S0140–6736(20)31103-X
21. *Belot A., Antona D., Renolleau S., Javouhey E., Hentgen V., Angoulvant F. et al.* SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. Euro Surveill 2020; 25: 2001010. DOI: 10.2807/1560–7917
22. *Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., Collins J.P., Newhams M.M., Son M.B.F. et al.* Multisystem inflammatory syndrome in U.S. Children and Adolescents. N Engl J Med 2020; 383: 334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
23. *Wise J.* GPs call for cut in red tape to manage aftermath of covid-19. BMJ 2020; 370:m2729. DOI: 10.1136/bmj.m2729
24. *Gagliardi L., Bertacca C., Centenari C., Merusi I., Parolo E., Ragazzo V. et al.* Orchiepididymitis in a boy with COVID-19. Pediatr Infect Dis J 2020; 39: e200–e2. DOI: 10.1097/INF.0000000000002769
25. *Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395: 507–513. DOI: 10.1016/S0140–6736(20)30211–7
26. *Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497–506. DOI: 10.1016/S0140–6736(20)30183–5
27. *Zeng L.K., Tao X.W., Yuan W.H., Wang J., Liu X., Liu Z.S.* First case of neonate infected with novel coronavirus pneumonia in China. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2020; 58: E009. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578–1310.2020.0009
28. *Chen F., Liu Z.S., Zhang F.R., Xiong R.H., Chen Y., Cheng X.F. et al.* First case of severe childhood novel coronavirus pneumonia in China. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2020; 58: 179–182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578–1310.2020.03.003
29. *Zimmermann P., Curtis N.* COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. Pediatr Infect Dis J 2020; 39: 469–477. DOI: 10.1097/INF.0000000000002700
30. *Buonsenso D., Di Gennaro L., De Rose C., Morello R., D'Ilario F., Zampino G. et al.* Long-term outcomes of pediatric infections: from traditional infectious diseases to long Covid. Future Microbiol 2022; 17: 551–571. DOI: 10.2217/fmb-2022–0031

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19: от патогенеза до клинических проявлений

В.А. Поздняк, С.В. Халиуллина, В.А. Анохин

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Gastrointestinal tract lesion in children with COVID-19: from pathogenesis to clinical manifestations

V.A. Pozdnyak, S.V. Khaliullina, V.A. Anokhin

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

С начала пандемии новая коронавирусная инфекция расценивалась преимущественно как респираторное заболевание. К настоящему времени стало очевидным, что COVID-19 — системный инфекционный процесс с полиорганным поражением. Имея тропность к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, вирус способен поражать клетки как респираторного тракта, так и сердечно-сосудистой, и нервной систем, гладкомышечные структуры разных органов. Экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа энтероцитами тонкой кишки делает уязвимым желудочно-кишечный тракт при заболевании COVID-19 и приводит к манифестации симптомов его поражения, что нередко наблюдается в клинической практике. Симптоматика поражения желудочно-кишечного тракта обычно включает анорексию, тошноту, рвоту, диарею и боль в животе, которые могут проявляться как в дебюте, так и в ходе развития самого заболевания. Описывается несколько механизмов, объясняющих такого рода изменения при COVID-19.

Ключевые слова: *дети, COVID-19, желудочно-кишечный тракт, диарея.*

Для цитирования: *Поздняк В.А., Халиуллина С.В., Анохин В.А. Поражение желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19: от патогенеза до клинических проявлений. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 123–129. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–123–129*

Since the beginning of the pandemic, the new coronavirus infection has been regarded primarily as a respiratory disease. By now, it has become obvious that COVID-19 is a systemic infectious process with multiple organ damage. Having affinity for ACE-2 receptors, the virus can infect the cells of the respiratory tract, as well as the cells of the cardiovascular and nervous systems and smooth muscle structures of various organs. Expression of ACE-2 by enterocytes of the small intestine makes the gastrointestinal tract vulnerable in COVID-19 disease and leads to the manifestation of symptoms of gastrointestinal damage, which is often observed in clinical practice. Gastrointestinal symptoms usually include anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, and abdominal pain, which can occur both at the onset and during the disease. Several mechanisms are described to explain these changes in COVID-19.

Key words: *children, COVID-19, gastrointestinal tract, diarrhea.*

For citation: *Pozdnyak V.A., Khaliullina S.V., Anokhin V.A. Gastrointestinal tract lesion in children with COVID-19: from pathogenesis to clinical manifestations. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 123–129 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–123–129*

В конце 2019 г. в Китае были зарегистрированы случаи неизвестного ранее заболевания, которое протекало с клинической картиной тяжелой пневмонии и выраженными признаками дыхательной недостаточности. Впоследствии вспышку связали с появлением нового варианта коронавируса, и 11 февраля 2020 г. эксперты Всемирной организации здравоохранения дали название инфекционному заболеванию — COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019). Одновременно с этими событиями Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю — SARS-CoV-2. В январе 2020 г. была объявлена чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения, имеющая международное значение, которая 11 марта 2020 г. расширила свой статус до пандемии [1].

Как и большинство ранее наблюдавшихся коронавирусных инфекций, COVID-19 в начале его распространения рассматривали исключительно как острое респираторное заболевание [2, 3]. Действительно, в большинстве случаев именно поражение дыхательной системы было основным отличительным признаком болезни, а развитие респираторного дистресс-синдрома формировало тяжелые формы. Однако по мере накопления данных стало очевидным, что для клинических признаков COVID-19 типичны также изменения других органов, в том числе кишечника. Возможное поражение желудочно-кишечного тракта при инфекции SARS-CoV-2 в целом не стало удивительным: родственные ему коронавирусы, относящиеся к тому же роду, такие как бычий (BCoV) и кишечный коронавирусы чело-

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Поздняк Валерий Александрович — аспирант кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–7853–3312
e-mail: valera.pozdnyak1996@gmail.com
Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–7763–5512
Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–1050–9081
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

века (HECoV-4408), способны поражать как респираторный эпителий, так и клетки желудочно-кишечного тракта, что стало давно известно [4].

Устойчивость вируса во внешней среде позволяет ему реализовывать контактный путь передачи, способствующий и во многом объясняющий вовлечение в инфекционный процесс тканей рото- и носоглотки в качестве зоны первичной репликации возбудителя. Экспрессия ангиотензинпревращающего фермента типа 2-го типа (АПФ2) на поверхности клеток слизистой оболочки, идентификация генетического материала SARS-CoV-2 в эпителии желудка, тонкого и толстого отделов кишечника, длительное выделение вируса с фекалиями у заболевших подтвердили активное вовлечение желудочно-кишечного тракта в патологический процесс [5, 6]. Повреждение пищеварительного тракта вирусом, как показали данные гистологических исследований, сопровождается плазмо- и лимфоцитарной инфильтрацией структур кишки с соответствующим интерстициальным отеком [7].

Еще одним подтверждением «заинтересованности» желудочно-кишечного тракта у больных COVID-19 стали результаты эпидемиологических исследований, продемонстрировавших реальность распространения вируса с муниципальными сточными водами [8, 9]. Кроме того, при исследовании образцов кала больных в 67% случаев обнаруживалась РНК SARS-CoV-2; длительное выделение генетического материала вируса с калом было зарегистрировано как у реконвалесцентов манифестных форм COVID-19, так и у бессимптомных носителей [10]. По-видимому, желудочно-кишечный тракт может служить своеобразным резервуаром возбудителя, который играет немаловажную роль в широком распространения инфекции в ходе пандемии [11].

Патогенез. В настоящее время описан ряд механизмов, объясняющих поражение желудочно-кишечного тракта у больных COVID-19. Во-первых, это возможность прямого вирусиндуцированного цитопатического эффекта. Многочисленные морфологические исследования подтвердили факт коэкспрессии АПФ2 и трансмембранной сериновой протеазы-2 как на альвеолоцитах II типа, так и на железистых клетках желудка, энтероцитах двенадцатиперстной, подвздошной и толстой кишок [12, 13]. Эти молекулы являются, как известно, своеобразной точкой проникновения SARS-CoV-2 в поражаемые клетки с последующим их разрушением [14, 15]. В итоге это приводит к несбалансированной кишечной секреции, ферментным расстройствам и нарушению процессов всасывания. Диарея служит клиническим проявлением совокупности всех этих процессов [14–18]. В определенной мере такого рода сценарий сходен с генезом диареи при классических вирусных энтеритах.

АПФ2 экспрессируется в том числе на мембранах клеток печени и поджелудочной железы. Молекул фермента значительно больше на холангиоцитах и клетках эндотелия мелких кровеносных сосудов и меньше в синусоидах печени [15, 19]. На поверхности гепатоцитов АПФ2 сравнительно немного. Вероятно, по этой причине РНК SARS-CoV-2 не была обнаружена в паренхиме печени в ходе иммуногистохимического исследования образцов [6, 17]. SARS-CoV-2 может поражать как экзо-, так и эндокринную части поджелудочной железы: аномальное повышение уровня амилазы и липазы одновременно с нарушением регуляции уровня глюкозы и дебютом сахарного диабета описано у нескольких пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19 [18, 20].

Интерстициальный отек и достаточно большое число плазматических клеток и лимфоцитов, как уже упоминалось, обнаруживают в стенках желудка, двенадцатиперстной и прямой кишок у пациентов с COVID-19 [14, 18]. По всей видимости, развивающийся каскад иммунных реакций способствует миграции клеток именно в эту зону [6, 17]. Некоторые авторы высказываются в пользу «иммунного механизма» поражения желудочно-кишечного тракта [15, 18–20]. Иммунные клетки, реагируя на вирусную агрессию, высвобождают в больших объемах провоспалительные медиаторы и хемокины. Массивное высвобождение медиаторов воспаления приводит к росту проницаемости сосудов. Вирус и интерлейкины, являющиеся в условиях контролируемых иммунных реакций короткодистантными факторами регуляции клеточных взаимодействий, мигрируют в общий кровоток, формируя системные реакции, в том числе в тканях кишечника. Показательны в этом плане сравнительные исследования уровней фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и интерлейкина-6 (IL-6) в сыворотке крови больных COVID-19, в которых где было показано, что у пациентов с диареей они были значительно выше, чем в группе сравнения [19].

Упомянутый TNF-α, способствуя экспрессии молекул адгезии на поверхности клеток, индуцирует процесс прикрепления тромбоцитов к интиме сосудов и инициирует образование тромбов в микроциркуляторном русле. Разрушение плотных соединений клеток эпителия кишечника, в свою очередь, способствует росту проницаемости слизистой оболочки кишки, что приводит к переходу кишечной микрофлоры во внекишечные структуры организма [16, 20]. IL-6 увеличивает проницаемость кишечника для молекул с радиусом менее 0,4 нм за счет активации экспрессии гена клаудина-2; кроме того, этот интерлейкин одновременно стимулирует процессы пролиферации и регенерации кишечного эпителия [21, 22]. IL-10 — основной противовоспалительный цитокин, ограничивая неконтролируемые противови-

русные иммунные реакции, влияющие на кишечную микробиоту, способствует поддержанию эффективного кишечного барьера [21, 23]. Таким образом, участие широкого спектра цитокинов считается одним из вероятных факторов, влияющим на развитие диареи, связанной с COVID-19 [24, 25].

Это лишь первоначальные наблюдения и попытка объяснить их на основе накопленных к настоящему времени знаний. Нужны дальнейшие исследования, в том числе с оценкой возможной роли каждого из цитокинов в развитии рассматриваемого нами клинического варианта заболевания. Все это могло бы способствовать лучшему пониманию как возможности использования антицитокиновой терапии (и в целом необходимости такого рода лечения), так и предупреждению ее потенциальных неблагоприятных эффектов в желудочно-кишечном тракте [21, 24].

Определенную роль в формировании диареи при COVID-19 может играть нарушенный метаболизм триптофана, ассоциированный с функцией рецепторов АПФ2. Дело в том, что ангиотензинпревращающий фермент участвует в регуляции кишечного метаболизма этой аминокислоты, ответственной за высвобождение антимикробных пептидов (дефензинов) [24, 26]. Предполагают, что связывание вируса с рецептором в желудочно-кишечном тракте влияет на абсорбцию триптофана и в итоге изменяет относительно устойчивое состояние кишечной флоры, формируя нарушения микробиоценоза кишечника.

Одновременно с этим у больных COVID-19 трансформация кишечного микробиома происходит и в отсутствие клинически выраженных изменений желудочно-кишечного тракта. Исследования показали, что это происходит даже в случаях, когда в патологический процесс вовлечена только слизистая оболочка дыхательных путей [14–16, 25]. Состав микробиоты кишечника у пациентов с COVID-19 претерпевает существенные изменения в ходе болезни: уменьшается разнообразие и доля «полезных» бактерий-комменсалов на фоне выраженного роста всего спектра условно-патогенных микроорганизмов, что в принципе может стать дополнительным фактором развития диареи [21, 24, 27–29].

Длительная гипоксемия, характерная для тяжелых форм болезни, способна привести к расстройствам трофики и метаболизма структур кишечной стенки, проявляющимися, в том числе дисфункцией кишечника. Наконец, нельзя не учитывать и ятрогенные причины поражения желудочно-кишечного тракта. Многие пациенты самостоятельно либо по рекомендации лечащего врача начинают прием антибактериальных препаратов при первых проявлениях COVID-19. Это, как известно, может стать одной из причин формирования антибиотикассоциированной диареи.

Клинические проявления. По данным J. Oba и соавт. (2020) [30], симптомы поражения желудочно-кишечного тракта регистрировали у 3–79% больных детей, подростков и взрослых в Китае. Систематические обзоры первичных публикаций по наблюдениям в других странах демонстрируют аналогичные результаты [13, 15, 16, 26, 31]. В США и в Европе кишечный синдром у детей с COVID-19 регистрировали в 21% случаев, в Юго-Восточной Азии (Гонконг) — у 18% заболевших [5, 13]. К числу наиболее распространенных симптомов поражения желудочно-кишечного тракта относят снижение аппетита (у 40–50% пациентов) и диарею (почти 50% наблюдений) [26, 31–34]. Продемонстрирована прямая корреляция экспрессии АПФ2 в тонкой кишке с возрастом (у детей возможна экспрессия меньшего количества рецепторов АПФ2 по сравнению с пациентами старшего возраста), чем, по-видимому, объясняется столь большой диапазон частоты выявляемых симптомов у детей и взрослых [32].

Метаанализ публикаций, посвященных госпитализированным лицам с COVID-19, позволил оценить совокупную частоту поражений желудочно-кишечного тракта с развитием таких симптомов, как тошнота, рвота и диарея в 11–18% [8–10]. Диарея, как правило водянистая, возникает в период от 1-го до 8-го дня болезни (в среднем на 3-й день). Средняя ее продолжительность 4 дня [29, 30].

Известно, что COVID-19 может протекать с симптомами только поражения желудочно-кишечного тракта, без сопутствующих респираторных проявлений. Чаще такой клинический вариант заболевания регистрируют у детей. Так, у 10% пациентов детского возраста первоначально регистрировали только «кишечную симптоматику», без респираторного синдрома, в то время как у взрослых подобный дебют наблюдали лишь в 3% случаев [30, 35]. В ряде наблюдений «кишечной симптоматике» предшествуют катаральные изменения дыхательных путей, а лихорадка регистрируется лишь через несколько дней после появления кишечных расстройств [26, 31–33]. Эти данные в целом согласуются с результатами исследования, включавшего 204 пациента [35]. Авторы показали, что у 41 (20%) ребенка с диагнозом COVID-19 имелись характерные симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (диарея, рвота и боль в животе), а у 7 (3%) подобная симптоматика не сопровождалась респираторными изменениями.

Подчеркивая важность понимания степени вовлечения желудочно-кишечного тракта при остром COVID-19, нельзя забывать, что поражение этой системы также характерно для тяжелых ассоциированных с COVID-19 состояний («пост-COVID»), таких как мультисистемный воспалительный синдром у детей (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — MIS-C). Метаанализ, проведенный на основе данных 2275 пациентов, показал, что реша-

ющими клиническими критериями в диагностике мультисистемного воспалительного синдрома среди прочих явились лихорадка (100%) и симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (82%) [36]. Сыпь (50–76%) и проявления кардиальной дисфункции (68%) отмечали реже, хотя по частоте выявления они преобладали над респираторными (39%) и неврологическими (28%) симптомами [36]. Самыми частыми проявлениями были рвота (58–63%), диарея (49–87%), боль в животе (50–75%) [37]. Жидкий стул чаще наблюдали при тяжелых формах, в то время как боль в животе и тошнота/рвота не ассоциировались с тяжестью заболевания [38]. Частота возникновения боли в животе как доминирующей жалобы по разным данным колеблется до от 2 до 27% [27, 39]. Наиболее ярко этот признак проявляется при мультисистемном воспалительном синдроме (у 68–75%).

В литературе есть сообщения об остром гемоколите и желудочно-кишечных кровотечениях, осложнивших течение основного заболевания [29, 30, 32, 33, 35]. E. Brunet и соавт. (2020) [40] описали случай терминального илеита: боль в правом нижнем квадранте живота в течение 10 дней, фебрильная лихорадка и диарея без примеси крови. При этом респираторных симптомов пациентка не отмечала, а при компьютерной томографии легких изменения не определялись. Обнаружение РНК SARS-CoV-2 в испражнениях позволило подтвердить диагноз. Описаны и другие случаи нетипичных поражений желудочно-кишечного тракта при COVID-19: кишечная непроходимость и мезаденит с терминальным илеитом [34, 35, 41]. Есть сообщение о новорожденном 37 нед с COVID-19, у которого был диагностирован некротизирующий энтероколит на 7-й день жизни, сопровождавшийся диффузным пневматозом кишечника [42].

Отношение к происхождению такого проявлениям COVID-19, как дисгевзия, неоднозначно. С одной стороны, нарушение вкуса — проявление дисфункции желудочно-кишечного тракта, с другой, очевиден неврологический компонент проблемы. До настоящего времени окончательно этот вопрос не решен, но большинство экспертов склоняются к тому, что дисгевзия, наряду с аносмией, — проявление поражения центральной нервной системы, ассоциированное с COVID-19.

У большинства детей с симптомами поражения желудочно-кишечного тракта заболевание протекает в легкой или среднетяжелой форме [43, 44]. Ведение больных с COVID-19 и преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта требует достаточного уровня осведомленности врачей, поскольку пациент в такой ситуации нередко госпитализируется в отделение, не предназначенное для лечения пациентов с COVID-19, что может представлять потенциальную опасность распространения инфекции [5, 6].

Обнаружение РНК SARS-CoV2 в образцах кала. При диарее, как показали наблюдения, высока частота выявления в кале вирусной РНК, что обнаруживается у 48% пациентов, а продолжительность выделения (даже после отрицательных результатов ПЦР на РНК коронавируса из носоглотки) доходит до 70 дней [5, 13]. Выделение вирусной РНК с калом в настоящее время хорошо изучено у больных со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания. К сожалению, гораздо меньше известно об этом у пациентов с легкой формой болезни [45]. В группе детей без признаков дисфункции желудочно-кишечного тракта генетический материал вируса в образцах кала обнаружен у 9% обследованных [5]. По другим данным, SARS-CoV-2 обнаружили в 89% наблюдений, даже в отсутствие желудочно-кишечных симптомов [12]. Допускается, что такой вариант обследования может быть использован для идентификации SARS-CoV-2 [12].

Ранние исследования показали, что пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, могут выделять и распространять вирус в инкубационном периоде [46]. Результат исследования ПЦР образцов кала становится положительным на 2–14-й день после обнаружения РНК SARS-CoV-2 в дыхательных путях, а у 23%–82% пациентов выделение сохраняется на протяжении длительного времени [13]. Бóльшая длительность выделения SARS-CoV-2 с калом по сравнению с выделением из респираторного тракта позволяет предположить, что вирусные частицы сохраняются в желудочно-кишечном тракте дольше, чем в дыхательных путях, и это имеет значение как для клинической, так и для эпидемиологической диагностики заболевания [47]. Согласно исследованию A. Natarajan и соавт. (2022) у больных, выделяющих РНК SARS-CoV-2 с калом в течение 1 мес, с высокой вероятностью могут возникнуть желудочно-кишечные симптомы: тошнота, рвота и боль в животе в течение 1 мес [48].

Хотя о присутствии РНК SARS-CoV-2 в испражнениях в настоящее время известно немало, вопрос о том, выделяется ли с калом «живой» патогенный вирус или его дериваты, по-прежнему остается предметом дискуссии [49]. В ряде статей сообщается о выделении патогенного материала из образцов кала, взятых у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [50, 51]. В то же время существуют публикации, которые исключают такую возможность [52, 53]. В совокупности эти данные указывают на то, что желудочно-кишечный тракт — одно из ключевых мест репликации и последующего распространения SARS-CoV-2 [54].

Наличие вируса в желудочно-кишечном тракте может оказывать влияние на прогноз COVID-19. Хорошо известно, что ткани желудочно-кишечного тракта иммунноактивны, а формируемые в процессе заболевания антигены SARS-CoV-2

могут усиливать общий иммунный ответ [55]. Кроме того, длительная персистенция SARS-CoV-2 (или его антигенного материала) в тканях желудочно-кишечного тракта может влиять на феномен постковидных состояний [56].

Заключение

Подводя итог, можно констатировать, что желудочно-кишечный тракт и, в частности, кишечник нередко и активно вовлекается в инфекционный процесс при COVID-19. С учетом большого числа рецепторов на клетках слизистой оболочки пищеварительного тракта и протяженности самого кишечника становится очевидной роль желудочно-кишечного тракта в реализации самых различных аспектов инфекции: от эпидемиологии до прогноза заболевания.

Несмотря на ряд существующих в настоящее время гипотез поражения желудочно-кишечного тракта, до сих пор непонятно, какой из механизмов преимущественно реализуется при COVID-19 и играет наибольшую роль. Совершенно ясно, что при организации оказания медицинской помощи и противоэпидемической работы чрезвычайно важно учитывать вероятность выделения РНК SARS-CoV-2 с калом. Более того, в период продолжающейся пандемии COVID-19 любой случай диареи, рвоты, малообъяснимых эпизодов болей в животе следует рассматривать в первую очередь как потенциальный дебют новой коронавирусной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Situation Report-183. World Health Organization. 2020. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/wha-70-and-phe/20200721-covid-19-sitrep-183.pdf?sfvrsn=b3869b3_2. Ссылка активна на 9.06.2022
2. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. Gastroenterology 2020; 158: 1518–1519. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054
3. *Pousa P.A., Mendonça T.S., Oliveira E.A., Simões-E-Silva A.C.* Extrapulmonary manifestations of, COVID-19 in children: a comprehensive review and pathophysiological considerations. J Pediatr (Rio J) 2021; 97(2): 116–139. DOI: 10.1016/j.jped.2020.08.007
4. *Saif L.J., Jung K.* Comparative Pathogenesis of Bovine and Porcine Respiratory Coronaviruses in the Animal Host Species and SARS-CoV-2 in Humans. J Clin Microbiol 2020; 58(8): e01355–1320. DOI: 10.1128/JCM.01355–20
5. *Cheung K.S., Hung I.F., Chan P.P., Lung K.C., Tso E., Liu R. et al.* Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology 2020; 159(1): 81–95. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
6. *Zhang C., Shi L., Wang F.S.* Liver injury in COVID-19: management and challenges. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; 5: 428–430. DOI: 10.1016/S2468–1253(20)30057–1
7. *Li J.Y., You Z., Wang Q., Zhou Z.J., Qiu Y., Luo R., Ge X.Y.* The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. Microbes Infect 2020; 22(2): 80–85. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.02.002
8. *Yuan J., Chen Z., Gong C., Liu H., Li B., Li K. et al.* Sewage as a Possible Transmission Vehicle During a Coronavirus Disease 2019 Outbreak in a Densely Populated Community: Guangzhou, China, April, 2020. Clinical Infectious Diseases 2021; 73(7): e1795–e1802. DOI: 10.1093/cid/ciaa1494
9. *Carducci A., Federigi I., Liu D., Thompson J.R., Verani M.* Making Waves: Coronavirus detection, presence and persistence in the water environment: State of the art and knowledge needs for public health. Water Res 2020; 179: 115907. DOI: 10.1016/j.watres.2020.115907
10. *Bogler A., Packman A., Furman A.* Rethinking wastewater risks and monitoring in light of the COVID-19 pandemic. Nat Sustain 2020; 3: 981–990. DOI: 10.1038/s41893–020–00605–2
11. *Galanopoulos M., Gkeros F., Doukatas A., Karianakis G., Pontas C., Tsoukalas N. et al.* COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. World J Gastroenterol 2020; 26(31): 4579–4588. DOI: 10.3748/wjg.v26.i31.4579.
12. *Sahbudak Bal Z., Ozkul A., Bilen M., Kurugol Z., Ozkinay F.* The Longest Infectious Virus Shedding in a Child Infected With the G614 Strain of SARS-CoV-2. Pediatr Infect Dis J 2021; 40(7): e263–e265. DOI: 10.1097/INF.0000000000003158
13. *Wang J.G., Cui H.R., Tang H.B., Deng X.L.* Gastrointestinal symptoms and fecal nucleic acid testing of children with 2019 coronavirus disease: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2020; 10(1): 17846. DOI: 10.1038/s41598–020–74913–0
14. *Matthai J., Shanmugam N., Sobhan P.* Indian Society of Pediatric Gastroenterology; Hepatology and Nutrition Pediatric Gastroenterology Chapter of Indian Academy of Pediatrics. Coronavirus Disease (COVID-19) and the Gastrointestinal System in Children. Indian Pediatr 2020; 57: 533–535. DOI: 10.1007/s13312–020–1851–5
15. *Chiappini E., Licari A., Motisi M.A., Manti S., Marseglia G.L., Galli L., Lionetti P.* Gastrointestinal involvement in children with SARS-COV-2 infection: An overview for the pediatrician. Pediatr Allergy Immunol 2020; 31(Suppl 26): 92–95. DOI: 10.1111/pai.13373
16. *Natarajan A., Han A., Zlitni S., Brooks E.F., Vance S.E., Wolfe M. et al.* Standardized preservation, extraction and quantification techniques for detection of fecal SARS-CoV-2 RNA. Nat Commun 2021; 12(1): 5753. DOI: 10.1038/s41467–021–25576–6
17. *Patel K.P., Patel P.A., Vunnam R.R., Hewlett A.T., Jain R., Jing R., Vunnam S.R.* Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. J Clin Virol 2020; 128: 104386. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104386.
18. *Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H.* Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology 2020; 158:1831–1833. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104386
19. *Jothimani D., Venugopal R., Abedin M.F., Kaliamoorthy I., Rela M.* COVID-19 and the liver. J Hepatol 2020; 73: 1231–1240. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.006
20. *Zippi M., Hong W., Traversa G., Maccioni F., De Biase D., Gallo C., Fiorino S.* Involvement of the exocrine pancreas during COVID-19 infection and possible pathogenetic hypothesis: a concise review. Infez Med 2020; 28(4): 507–515
21. *Al-Sadi R., Ye D., Boivin M., Guo S., Hashimi M., Ereifej L., Ma T.Y.* Interleukin-6 modulation of intestinal epithelial tight junction permeability is mediated by JNK pathway activa-

tion of claudin-2 gene. PLoS One 2014; 9(3): e85345. DOI: 10.1371/journal.pone.0085345
22. *Kuhn K.A., Manieri N.A., Liu T.C., Stappenbeck T.S.* IL-6 stimulates intestinal epithelial proliferation and repair after injury. PLoS One 2014; 9:e114195. DOI: 10.1371/journal.pone.0114195
23. *Lorén V., Cabré E., Ojanguren I., Domènech E., Pedrosa E., García-Jaraquemada A. et al.* Interleukin-10 Enhances the Intestinal Epithelial Barrier in the Presence of Corticosteroids through p38 MAPK Activity in Caco-2 Monolayers: A Possible Mechanism for Steroid Responsiveness in Ulcerative Colitis. PLoS One 2015; 10(6): e0130921. DOI: 10.1371/journal.pone.0130921
24. *Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaibi Z., Rosztóczy A.* COVID-19-associated diarrhea. World J Gastroenterol 2021; 27(23): 3208–3222. DOI: 10.3748/wjg.v27.i23.3208
25. *Brooks E.F., Bhatt A.S.* The gut microbiome: a missing link in understanding the gastrointestinal manifestations of COVID-19? Cold Spring Harb Mol Case Stud 2021; 7(2): a006031. DOI: 10.1101/mcs.a006031
26. *He Y., Wang J., Li F., Shi Y.* Main clinical features of COVID-19 and potential prognostic and therapeutic value of the microbiota in SARS-CoV-2 infections. Front. Microbiol 2020; 11: 1302. DOI:10.3389/fmicb.2020.01302
27. *Puoti M.G., Rybak A., Kiparissi F., Gaynor E., Borrelli O.* SARS-CoV-2 and the Gastrointestinal Tract in Children. Front Pediatr 2021; 9: 617980. DOI: 10.3389/fped.2021.617980
28. *Zuo T., Zhang F., Lui G.C., Yeoh Y.K., Li A.Y., Zhan H. et al.* Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. Gastroenterology 2020; 159(3): 944–955.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
29. *Li N., Ma W.T., Pang M., Fan Q.L., Hua J.L.* The commensal microbiota and viral infection: a comprehensive review. Front Immunol 2019; 10: 1551. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01551
30. *Oba J., Carvalho W.B., Silva C.A., Delgado A.F.* Gastrointestinal manifestations and nutritional therapy during COVID-19 pandemic: a practical guide for pediatricians. Einstein (Sao Paulo) 2020; 18: eRW5774. DOI: 10.31744/einstein_journal/2020RW5774
31. *Xu Y., Li X., Zhu B., Liang H., Fang C., Gong Y. et al.* Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. Nat Med 2020; 26(4): 502–505. DOI: 10.1038/s41591–020–0817–4
32. *Vuille-dit-Bille R., Liechty K., Verrey F., Guglielmetti L.* SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression in small intestine correlates with age. Amino Acids 2020; 52: 1063–1065. DOI: 10.1007/s00726–020–02870-z
33. *Tian Y., Rong L., Nian W., He Y.* Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of fecal transmission. Aliment Pharmacol Ther 2020; 51: 843–851. DOI: 10.1111/apt.15731
34. *Ungaro R.C., Sullivan T., Colombel J.F., Patel G.* What Should Gastroenterologists and Patients Know About COVID-19? Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 18: 1409–1411. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.03.020
35. *Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J. et al.* Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. Am J Gastroenterol 2020; 115(5): 766–773. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000620.
36. *Santos M.O., Gonçalves L.C., Silva P.A., Moreira A.L., Ito C.R., Peixoto F.A. et al.* Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. J Pediatr (Rio J) 2022; 98(4): 338–349. DOI: 10.1016/j.jped.2021.08.006.
37. *Martins M.M., Prata-Barbosa A., da Cunha A.J.* Update on SARS-CoV-2 infection in children. Paediatr Int Child Health 2021; 41(1): 56–64. DOI: 10.1080/20469047.2021.1888026
38. *Bolia R., Dhanesh G.A., Badkur M., Jain V.* Gastrointestinal Manifestations of Pediatric Coronavirus Disease and Their Relationship with a Severe Clinical Course: A Systematic Review and Meta-analysis. J Trop Pediatr 2021; 67(2): 51. DOI: 10.1093/tropej/fmab051
39. *Mantovani A., Rinaldi E., Zusi C., Beatrice G., Saccomani M.D., Dalbeni A.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. Pediatr Res 2021; 89(4): 733–737. DOI: 10.1038/s41390–020–1015–2.
40. *Brunet E., Casabella A., Calzado S., Villoria A.* Ileitis as the exclusive manifestation of COVID-19. The first reported case. Gastroenterol Hepatol 2021; 44(8): 561–563. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2020.10.001
41. *Suresh Kumar V.C., Mukherjee S., Harne P.S., Subedi A., Ganapathy M.K., Patthipati V.S., Sapkota B.* Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. BMJ Open Gastroenterol 2020; 7(1): e000417. DOI: 10.1136/bmjgast-2020–000417.
42. *Mehl S.C., Whitlock R.S., Marcano D.C., Rialon K.L., Arrington A.S., Naik-Mathuria B.* Necrotizing Enterocolitis-like Pneumatosis Intestinalis in an Infant With COVID-19. Pediatr Infect Dis J 2021; 40(2): e85–e86. DOI: 10.1097/INF.0000000000002968
43. *Fang D., Ma J.D., Guan J.L.* Manifestations of Digestive system in hospitalized patients with novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a single-center, descriptive study. Zhonghua Xiaohua Zazhi 2020; 40: E005–E005.
44. *Wang D., Ju X.L., Xie F., Lu Y., Li F.Y., Huang H.H. et al.* Clinical analysis of 31 cases of 2019 novel coronavirus infection in children from six provinces (autonomous region) of northern China. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2020; 58(4): 269–274. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140–20200225–00138
45. *Oran D.P., Topol E.J.* The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. Ann Intern Med 2021; 174(5): 655–662. DOI: 10.7326/M20–6976
46. *Bai Y., Yao L., Wei T., Tian F., Jin D.Y., Chen L., Wang M.* Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. JAMA 2020; 323(14): 1406–1407. DOI: 10.1001/jama.2020.2565
47. *van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N. et al.* Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med 2020; 382(16): 1564–1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973
48. *Natarajan A., Zlitni S., Brooks E.F., Vance S.E., Dahlen A., Hedlin H. et al.* Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. Med (NY) 2022; 3(6): 371–387.e9. DOI: 10.1016/j.medj.2022.04.001.
49. *uo M., Tao W., Flavell R.A., Zhu S.* Potential intestinal infection and faecal-oral transmission of SARS-CoV-2. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021; 18(4): 269–283. DOI: 10.1038/s41575–021–00416–6
50. *Jeong H.W., Kim S.M., Kim H.S., Kim Y.I., Kim J.H.* Viable SARS-CoV-2 in various specimens from COVID-19 patients. Clin Microbiol Infect 2020; 26(11): 1520–1524. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.020
51. *Zhang Y., Chen C., Song Y., Zhu S., Wang D., Zhang H. et al.* Excretion of SARS-CoV-2 through faecal specimens. Emerg Microbes Infect 2020; 9(1): 2501–2508. DOI: 10.1080/22221751.2020.1844551
52. *Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A. et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature 2020; 581(7809): 465–469. DOI: 10.1038/s41586–020–2196-x.

53. *Albert S., Ruíz A., Pemán J., Salavert M., Domingo-Calap P.* Lack of evidence for infectious SARS-CoV-2 in feces and sewage. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2021; 40(12): 2665–2667. DOI: 10.1007/s10096–021–04304–4
54. *Saif L.J., Jung K.* Comparative Pathogenesis of Bovine and Porcine Respiratory Coronaviruses in the Animal Host Species and SARS-CoV-2 in Humans. J Clin Microbiol 2020; 58(8): e01355–20. DOI: 10.1128/JCM.01355–20
55. *Gaebler C., Wang Z., Lorenzi J.C., Muecksch F., Finkin S., Tokuyama M. et al.* Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. Nature 2021; 591(7851): 639–644. DOI: 10.1038/s41586–021–03207-w.
56. *Weng J., Li Y., Li J., Shen L., Zhu L., Liang Y. et al.* Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021; 6(5): 344–346. DOI: 10.1016/S2468–1253(21)00076–5

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (Грант № 2/22–1 от 1.08.2022 года).

The work was supported financially by the Kazan State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Grant No. 2/22–1 dated August 1, 2022).

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

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

Практические аспекты проблемы артериальной гипертензии у юных спортсменов

Д.И. Садыкова[1], И.Я. Лутфуллин[2], З.Р. Хабибрахманова[1]

[1]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;
[2]Казанская государственная медицинская академия, филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

Management of arterial hypertension: practical aspects in young athletes

D.I. Sadykova[1], I.Ya. Lutfullin[2], Z.R. Habibrahmanova[1]

[1]Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
[2]Kazan State Medical Academy, Branch Campus of the Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

Несмотря на то что регулярная физическая нагрузка оказывает положительное влияние на уровень артериального давления, развитие артериальной гипертензии у спортсменов, в том числе в детском и подростковом возрасте, — распространенная проблема. Эпидемиологические исследования, изучающие артериальную гипертензию у спортсменов, не проводились, однако известно, что повышение уровня артериального давления служит наиболее частым кардиологическим симптомом, выявляемым на обследовании перед соревнованием или тестированием физической работоспособности. Факторы риска развития артериальной гипертензии у юных спортсменов сходны с таковыми в детско-подростковой популяции в целом, однако существует ряд специфических факторов риска, характерных именно для спортсменов. В статье обсуждаются вопросы допуска юных спортсменов к спортивным соревнованиям, основные аспекты медикаментозной и немедикаментозной терапии.

Ключевые слова: *дети, артериальное давление, артериальная гипертензия, юные спортсмены, детская кардиология.*

Для цитирования: *Садыкова Д.И., Лутфуллин И.Я., Хабибрахманова З.Р. Практические аспекты проблемы артериальной гипертензии у юных спортсменов. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 130–134. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–130–134*

Regular physical activity has a positive effect on blood pressure, but despite this fact, arterial hypertension in athletes, including children and adolescents, is a common problem. It is known that an increase in blood pressure is the most common cardiac symptom detected on pre-competition examination or physical performance testing. The risk factors for hypertension in young athletes are generally similar to those in the child and adolescent population as a whole, but some risk factors exist that are specific to athletes. The article discusses the possibilities of admittance of young athletes to sports competitions and the main aspects of drug and non-drug therapy.

Key words: *children, blood pressure, arterial hypertension, young athletes, pediatric cardiology.*

For citation: *Sadykova D.I., Lutfullin I.Ya., Habibrahmanova Z.R. Management of arterial hypertension: practical aspects in young athletes. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 130–134 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–130–134*

Высокий уровень физической активности и занятия спортом — необходимые условия здоровья человека. Регулярные физические нагрузки помогают контролировать артериальное давление, снизить вероятность развития гипертонической болезни, инфарктов и инсультов [1–3]. Имеются данные о снижении риска развития артериальной гипертензии у лиц с пограничным уровнем артериального давления при оптимизации физических нагрузок [4].

Вместе с тем занятия спортом предъявляют особые требованиями к сердечно-сосудистой системе человека и представления о профессиональном спортсмене как об «идеально здоровом человеке» с низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний остались в прошлом. Исследования показывают, что спортсмены часто тренируются бесконтрольно. Это относится в том числе к контролю артериального давления. Исследование D. Leyk и соавт. [5], проведенное у бегунов на длинные дистанции, показало, что 17,3% из них ни разу не определяли уровень артериального давления, хотя измерение его, безусловно, входит как в европейские, так и американские стандарты обследования молодых спортсменов, разработанные с целью профилактики случаев внезапной смерти [5–7].

Уровень артериального давления и степень физической активности человека тесно связаны; существует предположение, что разные виды спортивной деятельности оказывают разное влияние на уровень артериального давления. В исследовании B. Varga-Pintér и соавт. [8] с участием 3697 спортсменов — представителей мужского и женского пола в возрасте от 19 до 49 лет отмечен более низкий уровень артериального давления при «динамических» видах спорта, чем при «статических» (при разделении видов

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., доц., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–6662–3548
e-mail: sadykovadi@mail.ru
Хабибрахманова Зульфия Рашидовна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000–0003–2701–1079
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49
Лутфуллин Ильдус Яудатович — к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии, филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000–0002–0224–2746
420012 Казань, ул. Муштари, д. 11

спорта на «динамические» и «статические» по преобладающему виду деятельности); более высокий уровень артериального давления отмечен у спортсменов, занимающихся водными видами спорта [8]. Вместе с тем следует подчеркнуть, что значение какого-либо отдельного вида спорта как фактора риска развития артериальной гипертензии не доказано; анаэробная нагрузка, как и аэробная, может служить фактором профилактики артериальной гипертензии [9]. Не существует доказанного риска развития артериальной гипертензии у спортсменов, вовлеченных в спортивную деятельность с высоким силовым компонентом, в том числе, например, у пауэрлифтеров, у которых уровень артериального давления в момент выполнения упражнений может повышаться до очень высоких значений [10, 11].

Факторы риска развития артериальной гипертензии у юных спортсменов сходны с таковыми в детско-подростковой популяции в целом: мужской пол, расовая принадлежность, наследственность, отягощенная по гипертонической болезни или сердечно-сосудистым заболеваниям у мужчин до 55 лет и женщин до 65 лет, сахарный диабет, повышенное употребление поваренной соли, злоупотребление алкоголем, курение, высокий индекс массы тела. Так, по результатам проведенного в Ирландии исследования с участием 960 молодых спортсменов, членов спортивного общества Gaelic Athletic Association (GAA), показано, что его участники злоупотребляли алкоголем чаще, чем в средней выборке по стране; среднее употребление алкоголя спортсменами составило 12,5 л на человека в год, а курящими были 8,2% опрошенных [12]. Обнаружено, что риск возникновения артериальной гипертензии у темнокожих спортсменов в 2 раза выше, чем у европейцев, и, напротив, азиаты наименее подвержены артериальной гипертензии [13].

Помимо факторов риска развития артериальной гипертензии, общих для всей популяции, существует ряд специфических факторов риска, характерных именно для спортсменов. К таким факторам относят более вероятное использование наркотических веществ, применение анаболических стероидов, энергетических стимуляторов и препаратов, позволяющих контролировать массу тела. Специфическим для спортсменов фактором риска является высокая реализация стрессовых реакций. Проспективное исследование 113 университетских игроков в американский футбол отметило значительное повышение систолического и диастолического артериального давления при сравнении измерений до и после сезона и обнаружило, что в конце сезона у 47% спортсменов артериальное давление соответствовало критериям предгипертонии, а у 14% — критериям артериальной гипертензии 1-й степени. Увеличение массы тела в течение сезона и наличие артериальной гипертензии в семейном анамнезе были одними из самых сильных предикторов повышения артериального давления [14].

Повышение артериального давления у юных спортсменов изучено меньше. Согласно некоторым исследованиям артериальная гипертензия встречается достаточно часто; так, при обследовании юных гребцов у 8,5% было выявлено высокое нормальное артериальное давление, а у 25,6% отмечалась артериальная гипертензия 1-й степени [15]. Исследования, проведенные у детей, занимающихся футболом, велоспортом и каякингом, показали, что наиболее высокий подъем артериального давления во время тренировок регистрировался у спортсменов с высоким индексом массы миокарда левого желудочка [16]. При клинико-функциональном обследовании юных гребцов получены аналогичные результаты, и увеличение массы миокарда левого желудочка со снижением функционального резерва обнаружено в группе лиц с повышенным артериальным давлением по сравнению со спортсменами с нормальным давлением [17].

Несмотря на отсутствие эпидемиологических исследований, изучающих артериальную гипертензию у спортсменов, известно, что повышение артериального давления — наиболее частый кардиологический симптом, выявляемый при обследовании перед соревнованием или тестированием физической работоспособности [18, 19]. Очевидно, что при оценке артериального давления у юных спортсменов должны быть использованы те же критерии нормального, высокого нормального давления и артериальной гипертензии, что и у прочих детей и подростков [20]. Артериальная гипертензия у детей и подростков определяется как состояние, при котором средний уровень систолического и/или диастолического артериального давления, рассчитанный на основании трех отдельных измерений ≥95-го процентиля кривой распределения артериального давления в популяции для соответствующего возраста, пола и роста, а у подростков старше 16 лет артериальная гипертензия диагностируется при уровне артериального давления ≥140/90 мм рт.ст.

Высокое нормальное артериальное давление — систолическое и/или диастолическое артериальное давление, уровень которого ≥90-го и <95-го процентиля кривой распределения артериального давления в популяции для соответствующего возраста, пола и роста или ≥120/80 мм рт.ст. (даже если это значение <90-го процентиля), но <95-го процентиля. Для подростков старше 16 лет могут быть использованы значения артериального давления в диапазоне 130–139/85–90 мм рт.ст. Нормальным считается систолическое и диастолическое артериальное давление, уровень которого ≥10-го и <90-го перцентиля кривой распределения артериального давления в популяции для соответствующего возраста, пола и роста.

Большое значение имеет правильная техника измерения артериального давления.

Дальнейшая тактика ведения спортсмена с повышенным уровнем артериального давления, согласно

рекомендациям, опубликованным совместно Американской академией семейных врачей, Американским колледжем спортивной медицины, Американским медицинским обществом спортивной медицины и Американской академией педиатрии, такова [18]: спортсмены, у которых диагностирована артериальная гипертония, должны лечиться от нее и контролировать артериальное давление в соответствии со стандартными рекомендациями; спортсменам с повышенным артериальным давлением следует ежегодно повторно проверять артериальное давление. Спортсмены, у которых диагностирована артериальная гипертензия 1-й или 2-й степени без признаков поражения органов-мишеней, не имеют ограничений на занятия спортом. В случае выявления артериальной гипертензии 1-й или 2-й степени, сопровождающейся признаками поражения органов-мишеней, занятия спортом должны быть запрещены до тех пор, пока артериальное давление не будет хорошо контролироваться (контролируемое артериальное давление у взрослого определяется как два последовательных измерения ниже 130/80, полученные с интервалом не менее 2 нед, и устранение любых преходящих признаков повреждения органа-мишени, которые могли выявляться, например головная боль или боль в грудной клетке).

Рекомендации Европейского общества кардиологии по спортивной кардиологии и физическим тренировкам у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями от 2020 г. содержат во многом аналогичную позицию [21]. Неконтролируемая артериальная гипертензия служит показанием к временному ограничению в соревновательных видах спорта, за возможным исключением видов спорта, не связанных с высокими физическими нагрузками. Для детей и подростков с высоким риском, в том числе с поражением органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция, ультразвуковые признаки утолщения артериальной стенки или атеросклеротической бляшки, гипертоническая ретинопатия и т.д.), у которых контролируется артериальное давление, возможно участие во всех спортивных соревнованиях, за исключением наиболее интенсивных силовых дисциплин [20]. Российские рекомендации также указывают, что в случае успешного контроля артериального давления, отсутствия поражения органов-мишеней спортсмен может продолжить занятия спортом [22, 23].

При установлении диагноза артериальной гипертензии обязателен дифференциально-диагностический поиск для исключения вторичной (симптоматической) артериальной гипертензии. Наиболее частыми ее причинами бывают заболевания почек и почечных сосудов, нарушение деятельности эндокринных желез, гемодинамически значимая коарктация аорты (у спортсменов младше 25 лет) и др. Для исключения вторичной артериальной гипертензии необходимо применение общепринятого алгоритма обследования [20].

Артериальная гипертензия у спортсменов — такое же патологическое состояние, как и у лиц, не занимающихся спортом, и требует комплексного подхода в проведении терапевтических мероприятий. Немедикаментозные меры включают оптимизацию физической нагрузки (необходимо исключить фактор функционального переутомления или синдром перетренированности), нормализацию режима дня, ограничение употребления поваренной соли, борьбу с ожирением, исключение злоупотребления различными стимулирующими веществами и биологически активными добавками.

Применение медикаментозных антигипертензивных препаратов у спортсменов имеет специфические особенности. В первую очередь это касается исключения из терапии препаратов, входящих в список допингов, а также необходимость и учета влияния лекарственных средств на спортивную производительность. Кроме того, необходимо учитывать прием спортсменом других лекарств, снижающих эффект от гипотензивной терапии. В частности, это касается периодического приема спортсменами нестероидных противовоспалительных средств, снижающих эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков и β-адреноблокаторов.

Согласно рекомендациям Всемирного антидопингового агентства допингом считаются диуретики всех групп, в том числе используемые для лечения артериальной гипертензии: индапамид, гидрохлоротиазид, фуросемид, спиронолактон и др. β-Адреноблокаторы также могут считаться допингом для некоторых видов спорта, если используются непосредственно во время соревнований или другое время. Препараты данной группы нельзя использовать непосредственно во время соревнований спортсменам, занимающимся аэронавтикой, автомобильным спортом, бильярдом и снукером, бобслеем и скелетоном (вид санного спорта), булемом (петанк), бриджем, керлингом, дартсом, гольфом, мотоспортом, пентатлоном (со стрельбой), катерным спортом, боулингом и кеглями, борьбой, некоторыми видами лыжного спорта и сноуборда, некоторыми видами парусного спорта. У спортсменов, занимающихся стрельбой, в том числе из лука, β-адреноблокаторы не могут применяться ни во время, ни вне соревнований. Использование β-адреноблокаторов с гипотензивной целью у спортсменов нецелесообразно с точки зрения их фармакодинамики, приводящей к усугублению брадикардии в покое, снижению сердечного выброса и физической производительности [24].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента являются высокоэффективными безопасными лекарственными средствами кардиопротективного действия и положительного влияния на функцию почек. Препараты этой группы считаются пре-

паратами первой линии для гипотензивной терапии у людей с высокой физической активностью и не влияют на эффективность соревновательного и тренировочного процесса [25]. Препараты группы блокаторов кальциевых каналов (особенно дегидропиридинового ряда — амлодипин, фелодипин) могут использоваться при различных видах спорта, тренирующих выносливость (так как не оказывают отрицательное влияние на спортивную производительность атлетов), а также в качестве препаратов первой линии, особенно у спортсменов — представителей негроидной расы [26].

Заключение

Таким образом, диагностика артериальной гипертензии с последующим установлением ее этиологии у юных спортсменов строится на общих принципах диагностики этого заболевания. Факторы риска развития артериальной гипертензии у юных спортсменов в целом сходны с таковыми в детско-подростковой популяции, однако существует ряд специфических факторов риска, характерных именно для спортсменов. Выявление артериальной гипертензии в большинстве случаев не служит противопоказанием к занятию спортом, однако может потребовать пересмотра тренировочного и соревновательного процесса. Противопоказанием к продолжению занятий спортом признаются в первую очередь выявление поражения органов-мишеней, а также неконтролируемая гипертензия. Терапия артериальной гипертензии также строится на общих принципах, с учетом спортивной специфики — влияния на физическую работоспособность и списков допинга.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Whelton S.P., Chin A., Xin X., He J.* Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2002; 136(7): 493–503. DOI: 10.7326/0003–4819–136–7–200204020–00006
2. *Hu G., Barengo N.C., Tuomilehto J., Lakka T.A., Nissinen A., Jousilahti P.* Relationship of physical activity and body mass index to the risk of hypertension: a prospective study in Finland. Hypertension 2004; 43(1): 25–30. DOI: 10.1161/01.HYP.0000107400.72456.19
3. *Lee C.D., Folsom A.R., Blair S.N.* Physical activity and stroke risk: a meta-analysis Stroke 2003; 34: 2475–2481. DOI: 10.1161/01.STR.0000091843.02517.9D
4. *Cornelissen V.A., Fagard R.H., Coeckelberghs E., Vanhees L.* Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Hypertension 2011; 58: 950–958. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177071
5. *Leyk D., Rüther T., Wunderlich M., Sievert A.P., Erley O.M., Löllgen H., Leyk D.* Utilization and implementation of sports medical screening examinations: survey of more than 10 000 long-distance runners. Dtsch Arztebl Int 2008; 105(36): 609–614. DOI: 10.3238/arztebl.2008.0609
6. *Corrado D., Pelliccia A., Bjørnstad H.H., Vanhees L., Biffi A., Borjesson M., et al.* Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Cardiovascular pre-participation screening of young competitive athletes for prevention of sudden death: proposal for a common European protocol. Consensus Statement of the Study Group of Sport Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26(5): 516–524. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi108
7. *Black H.R., Sica D., Ferdinand K., White W.B.* Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 6: Hypertension: A Scientific Statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2015; 66(21): 2393–2397. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.038
8. *Varga-Pintér B., Horváth P., Kneffel Z., Major Z., Osváth P., Pavlik G.* Resting blood pressure values of adult athletes. Kidney Blood Press Res 2011; 34(6): 387–395. DOI: 10.1159/000327850
9. *MacDonald H.V., Johnson B.T., Huedo-Medina T.B., Livingston J., Forsyth K.C., Kraemer W.J. et al.* Dynamic resistance training as standalone antihypertensive lifestyle therapy: a meta-analysis. J Am Heart Assoc 2016; 5(10): e003231. DOI: 10.1161/JAHA.116.003231
10. *MacDougall J.D., McKelvie R.S., Moroz D.E., Sale D.G., McCartney N., Buick F.* Factors affecting blood pressure during heavy weight lifting and static contractions. J Appl Physiol 1992; 73(4): 1590–1597. DOI: 10.1152/jappl.1992.73.4.1590
11. *McCartney N., McKelvie R.S., Martin J., Sale D.G., MacDougall J.D.* Weight-training-induced attenuation of the circulatory response of older males to weight lifting. J Appl Physiol 1993; 74(3): 1056–1060. DOI: 10.1152/jappl.1993.74.3.1056
12. *O'Farrell A.M., Allwright S.P., Kenny S.C., Roddy G., Eldin N.* Alcohol use among amateur sportsmen in Ireland. BMC Res Notes 2010; 3: 313. DOI: 10.1186/1756–0500–3–313
13. *Maron B.J., Zipes D.P.* Introduction: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities-general considerations. J Am Coll Cardiol 2005; 45(8): 1318–1321. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.02.006
14. *Weiner R.B., Wang F., Isaacs S.K., Malhotra R., Berkstresser B., Kim J.H. et al.* Blood pressure and left ventricular hypertrophy during American-style football participation. Circulation 2013; 128(5): 524–531. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003522
15. *Kindermann W. Arterielle Hypertonie. Sportkardiologie.* Editors: Kindermann W., Dickhuth H.-H., Niess A., Ricker K., Urhausen A. Steinkopffverlag. Darmstadt, 2003; 145–156
16. *Iglesias Cubero G., Batalla A., Rodriguez Reguero J.J., Barriales R., González V., de la Iglesia J.L., Terrados N.* 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
17. *Смоленский А.В., Золичева С.Ю., Михайлова А. В., Камаев К.А., Колбая Л.И.* Морфофункциональные отличия юных гребцов с повышенным артериальным давлением. Физиология человека 2005; 4: 107–110. [*Smolensky A.V., Zolicheva S.Yu., Mikhailova A.V., Kamaev K.A., Kolbaia L.I.* Morphofunctional differences of young rowers with high blood pressure. Physiologiya cheloveka 2005; 4: 107–110. (in Russ.)]

18. *American Academy of Family Physicians, American College of Sports Medicine, American Medical Society.* Preparticipation Physical Evaluation monograph, 4th ed. American Academy of Pediatrics, 2010; 240
19. *Leddy J.J., Izzo J.* Hypertension in athletes. J Clin Hypertens (Greenwich) 2009; 11(4): 226–233. DOI: 10.1111/j.1751–7176.2009.00100.x
20. *Ассоциация детских кардиологов России. Союз педиатров России.* Артериальная гипертензия у детей: клинические рекомендации. 2016; 56. [*Arterial hypertension in children and adolescents: clinical guidelines.* Association of Pediatric Cardiologists of Russia. The Union of Pediatricians of Russia. 2016; 56. (in Russ.)]
21. *Pelliccia A., Sharma S., Gati S., Bäck M., Börjesson M., Caselli S., et al; ESC Scientific Document Group.* 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J 2021; 42(1): 17–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa605
22. Методические рекомендации МР ФМБА России. Разработка методических рекомендаций по критериям допуска несовершеннолетних спортсменов к тренировкам и спортивным соревнованиям в соответствии с видом спорта, спортивной дисциплиной, полом и возрастом при заболеваниях, патологических состояниях и отклонениях со стороны сердечно-сосудистой системы. [Methodical recommendations of the Federal Medical and Biological Agency of Russia. Development of methodological recommendations on the criteria for admitting minor athletes to training and sports competitions in accordance with the type of sport, sports discipline, gender and age for diseases, pathological conditions and deviations from the cardiovascular system. (in Russ.)] https://www.sportfmba.ru/component/jdownloads/send/82-piblic-metodicheskie-rekomendatsii/939-gvaw4523. Ссылка активна на 24.08.202
23. Национальные рекомендации по допуску спортсменов с отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы к тренировочно-соревновательному процессу. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2011; 7(6S): 1–59. [National recommendations for admittance of athletes with deviations from the cardiovascular system to the training and competitive process. Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii 2011; 7(6S): 1–59. (in Russ.)]
24. *Niebauer J., Borjesson M., Carre F., Caselli S., Palatini P., Quattrini F. et al.* Recommendations for participation in competitive sports of athletes with arterial hypertension: a position statement from the sports cardiology section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur Heart J 2018; 39: 3664–3671. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy511
25. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413–2446. DOI: 10.1001/archinte.157.21.2413
26. *Chick T.W., Halperin A.K., Gacek E.M.* The effect of antihypertensive medications on exercise performance: a review. Med Sci Sports Exerc 1988; 20: 447–454

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

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

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

Развитие и анатомо-физиологические особенности почек у недоношенных новорожденных

М.А. Даминова, А.И. Сафина

Казанская государственная медицинская академия, филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

Development and anatomo-physiological features of kidneys in premature newborns

M.A. Daminova, A.I. Safina

Kazan State Medical Academy, Branch Campus of the Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

Недоношенный ребенок, нуждающийся в реанимационных мероприятиях после рождения, подвергается воздействию повреждающих факторов, влияющих на весь организм, в том числе на почки. В обзоре рассмотрены этапы развития и определены основные анатомо-физиологические особенности почек у недоношенных детей. Основным фактором риска развития патологии, связанной с незрелостью почек у недоношенных, служит несовершенные клубочковая и канальцевая функции почек, большая капиллярная поверхность почек, высокий почечный кровоток, несовершенная регуляция кислотно-основного состояния и способность к концентрированию, которые под влиянием внешних нагрузок становятся несостоятельными. Любой повреждающий фактор в антенатальный период у недоношенных детей ввиду анатомо-физиологических особенностей и несовершенного компенсаторного ответа почек может безвозвратно изменить структуру почек, что приведет к развитию в дальнейшем хронической болезни почек. Правильная организация ведения недоношенных новорожденных с учетом анатомо-физиологических особенностей почек позволит значительно снизить риск развития тяжелых осложнений и смертности среди недоношенных новорожденных и улучшить перспективный клинический прогноз у таких детей.

Ключевые слова: *новорожденные, преждевременные роды, недоношенность, почки, нефрон.*

***Для цитирования*:** *Даминова М.А., Сафина А.И. Развитие и анатомо-физиологические особенности почек у недоношенных новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 135–142. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–135–142*

A premature baby in need of resuscitation after birth is exposed to damaging factors that affect the entire body, including the kidneys. The review considers the stages of development and identifies the main anatomical and physiological features of the kidneys in premature babies. The main risk factor for the development of pathology associated with immaturity of the kidneys in preterm infants is imperfect glomerular and tubular functions of the kidneys, a large capillary surface of the kidneys, high renal blood flow, imperfect regulation of the acid-base balance, and the ability to concentrate, which become untenable under the influence of external loads. Any damaging factor in the antenatal period in premature infants, considering the anatomical and physiological characteristics and the imperfect compensatory response from the kidneys, can permanently change the structure of the kidneys, which will lead to the development of chronic kidney disease in the future. Proper management of premature newborns, considering the anatomical and physiological characteristics of the kidneys, will significantly reduce the risk of severe complications and mortality among premature newborns, and improve the long-term clinical prognosis in such children.

Key words: *newborns, premature birth, prematurity, kidneys, nephron.*

***For citation*:** *Daminova M.A., Safina A.I. Development and anatomo-physiological features of kidneys in premature newborns. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 135–142 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–135–142*

Несмотря на постоянное совершенствование профилактики преждевременных родов, ежегодно в мире рождается более 15 млн недоношенных детей. Преждевременные роды представляют комплексную медико-социальную проблему, связанную с решением задач по улучшению качества последующей жизни детей, родившихся недоношенными [1–7]. Мероприятия интенсивной терапии, а именно инфузионная терапия, которые неизбежны при выхаживании недоношенных детей, приводят к повышенной нагрузке на незрелые почки недоношенного ребенка в неонатальном периоде [2, 4]. Правильная организация ведения недоношенных новорожденных позволит значительно снизить риск развития тяжелых осложнений и смертности среди недоношенных новорожденных. Для этого необходимо понимать и учитывать морфофункциональные особенности почек у недоношенных [1–3, 7].

Основным фактором риска развития патологии, связанной с незрелостью почек у недоношенных, служат несовершенные как клубочковая, так и канальцевая функции почек, большая капиллярная поверхность почек, высокий почечный кровоток, несовершенная регуляция кислотно-основ-

© Даминова М.А., Сафина А.И., 2022

Адрес для корреспонденции: Даминова Мария Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии им. проф. Е.М. Лепского Казанской государственной медицинской академии, филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования,
ORCID: 0000–0001–6445–0893.
e-mail: daminova-maria@yandex.ru
Сафина Асия Ильдусовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии им. проф. Е.М. Лепского Казанской государственной медицинской академии, филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; засл. врач Республики Татарстан,
ORCID: 0000–0001–6445–0893
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

ного состояния и способность к концентрированию, которые под влиянием внешних нагрузок становятся несостоятельными [4, 5]. В процессе эмбрионального развития (на 3-й неделе) мезодерма дифференцируется на 3 части:

1. Дорсальную сегментированную часть — сомиты.

2. Вентральную несегментированную часть, которая разделяется на соматоплевру и спланхноплевру, образуя выстилку целомической полости.

3. Промежуточную часть, которая соединяет дорсальную и вентральную части мезодермы.

Именно из промежуточной части мезодермы формируются выделительные органы человека. В процессе эмбрионального развития мочевая система проходит 3 стадии (этапа):

I этап — формирование предпочки, pronephros (передняя или головная почка, поскольку она расположена в краниальной части зародыша). Пронефрос представляет собой несколько сегментарно расположенных примитивных канальцев, так называемых протонефридий. Один конец этих канальцев, открывающийся во вторичную полость тела, расширен в виде воронки и снабжен ресничками. Сегментарно отходящие от аорты и анастомозирующие между собой артерии образуют вблизи воронок протонефридий сосудистый клубочек. Второй конец протонефридий открывается в выводной проток предпочки, впадающий в клоаку. Канальцы образуют проток пронефроса (проток Лейдена), который открывается в клоаку.

II этап — формирование первичной, или туловищной почки, mesonephros (вольфово тело), которая закладывается каудальнее предпочки. Вольфово тело представляет собой систему из 20–25 сегментарных сильно извитых канальцев (метанефридий). Один конец канальца уже напоминает двустенную чашу, охватывающую сосудистый клубочек. Второй конец метанефридий впадает в выводной проток предпочки, который теперь уже называется мезонефральным протоком, или вольфовым протоком, открывающимся в клоаку. Одновременно из мезотелия вблизи вольфова протока формируется другой — околомезонефральный проток, или мюллеров проток.

III этап — формирование постоянной, или окончательной почки. Метанефрос (вторичная, или тазовая почка) закладывается у зародыша на 2-м месяце внутриутробного периода и имеет двойное происхождение — из метанефрогенной ткани и метанефрального протока. Каудальный конец метанефрического дивертикула удлиняется, из него образуется мочеточник, на этой стадии еще сохраняющий связь с клоакой. Краниальный конец, врастающий в метанефрогенную ткань, расширяется — это будущая почечная лоханка, затем на нем образуются выросты, из которых сформируются большие и малые почечные чашки, а затем и собирательные трубочки. Одновременно идет превращение нефрогенной ткани в почечную ткань. Все выводные пути окончательной почки возникают из вольфова протока, а мочевые канальцы и мальпигиевы клубочки — из нефрогенной ткани. От дорсальной стенки вольфова протока, в том месте, где он впадает в клоаку, образуется слепое выпячивание с расширением на конце, которое растет кверху по направлению к нефрогенному тяжу. Вскоре расширенный конец этого выпячивания окружается нефрогенной тканью.

В целом формирование почек происходит от центра к периферии концентрическими слоями, поэтому к рождению корковые клубочки значительно меньше по размерам, чем ранее сформированные юкстамедуллярные гломерулы [6]. Таким образом, наиболее зрелыми в почке новорожденного являются юкстамедуллярные нефроны. Однако низкая осмолярность мочи, характерная для новорожденного, обусловлена тем, что в результате низкого катаболизма белков в этом возрастном периоде экскреция мочевины минимальная, а именно ее накопление в интерстиции медуллярного слоя почек вносит огромный вклад в процесс концентрирования мочи. Поэтому у детей, получающих искусственное вскармливание, созревание концентрационной функции почек идет более быстрыми темпами в условиях более высокого катаболизма белка.

Количество функционирующих нефронов в почках играет важную роль в способности длительного функционирования этого органа [7]. Количество клубочков в единице объема ткани у новорожденных и грудных детей больше, чем у взрослых, но диаметр их значительно меньше. Из-за малых размеров клубочков общая фильтрующая поверхность клубочков у новорожденных относительно небольшая (около 30% от нормы взрослого). Общее количество составляет от 300 тыс. до 1 млн, в среднем 600 тыс. Исследование M. Hughson и соавт. [8] показало, что с каждым килограммом массы тела при рождении увеличивается количество нефронов в почках на 250 тыс. Здоровый доношенный ребенок имеет полный набор нефронов, который остается на всю последующую жизнь. Количество нефронов взаимосвязано с гестационным возрастом при рождении — основное развитие почек прекращается примерно к 35-й неделе гестационного возраста (масса плода 2100–2500 г, длина тела 46–49 см), таким образом, преждевременные роды приводят к олигонефронии — сниженному количеству нефронов [9–14]. По завершению основного нефрогенеза почки увеличиваются в объеме преимущественно за счет роста тубулярного почечного интерстиция и гипертрофии клубочков, которые достигают взрослых размеров к возрасту 3,5 года [7]. Нужно понимать, что почки с меньшим количеством нефронов при рождении имеют низкий функциональный резерв и становятся более восприимчивыми к последующим повреждениям [7, 14].

Внутриутробное созревание почечных канальцев начинается во II триместре беременности, но наибольшая активность этого процесса отмечается на 32–36-й неделях гестации [14]. Поэтому у недоношенных детей имеется незрелость как проксимальных, так и дистальных отделов канальцев. Причем у таких детей дистальные отделы нефрона характеризуются высокой пассивной проницаемостью и низким уровнем активного транспорта, а также нечувствительностью к минералокортикоидам. Последняя обусловлена малой плотностью и низкой активностью натриевых каналов [9]. Таким образом, для недоношенных новорожденных детей характерен гломеруло-канальцевый дисбаланс. В результате указанного дисбаланса большая часть гломерулярного фильтрата не подвергается реабсорбции в проксимальном канальце, несмотря на то что количество канальцев и площадь поверхности мембран достаточны для осуществления реабсорбции.

В процессе мочеобразования кровь в почках первоначально подвергается ультрафильтрации в клубочках. Скорость клубочковой фильтрации зависит от почечного кровотока, площади фильтрационной поверхности гломерул и внутриклубочкового гидростатического давления [7, 14]. Все эти факторы изменяются в постнатальном периоде. Затем ультрафильтрат претерпевает изменения в почечных канальцах путем реабсорбции и секреции электролитов и воды с формированием собственно вторичной мочи. У доношенного новорожденного, имеющего полный набор нефронов, скорость клубочковой фильтрации снижена из-за небольшой площади фильтрационной поверхности гломерул и составляет около 30 мл/мин/1,73 м. Скорость клубочковой фильтрации у доношенных достигает взрослых значений в возрасте 2 лет. Скорость клубочковой фильтрации у недоношенных составляет 1/2–1/3 скорости клубочковой фильтрации доношенных новорожденных, и достижение взрослого уровня происходит только к 8 годам [7, 10–12]. Скорость клубочковой фильтрации у недоношенных детей рассчитывают по модифицированной формуле Шварца [13]: скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м) = 0,33 × рост (см) / креатинин сыворотки (мг%). R. Vieux и соавт. (2010) [121] также приводят референсные значения скорости клубочковой фильтрации в первый месяц жизни, в зависимости от гестационного возраста (табл. 1).

Концентрация креатинина в плазме крови отражает два фактора — скорость клубочковой фильтрации и мышечную массу. У недоношенных новорожденных уровень креатинина в крови повышается в первые 2–3 сут жизни до 1,3–1,5 мг/дл, дальнейшее снижение до уровня <1 мг/дл происходит медленно в течение 2–4 нед, стабилизируясь на уровне 0,5–0,6 мг/дл только к концу 8-й недели жизни, в то время как у здоровых доношенных новорожденных концентрация креатинина в плазме крови к 10-му дню снижается и остается на этом уровне в течение первых 2 лет жизни [14]. В своей работе D. Bateman и соавт. [11] определили нормативные значения концентрации креатинина в сыворотке крови у недоношенных детей, рожденных ранее 34-й недели гестации (табл. 2).

При выхаживании недоношенных новорожденных следует учитывать, что высокий уровень креатинина в плазме отражает не повреждение, а в большей степени незрелость функции почек, в частности, почечных канальцев, в которых креатинин реабсорбируется, а не секретируется, как у взрослых [7, 10, 11]. Кроме того, выявлена четкая корреляция с возрастом гестации: чем меньше возраст ребенка, тем больших значений достигает концентрация креатинина в сыворотке крови и тем медленнее происходит его снижение.

Имеется обратная зависимость клиренса креатинина от тяжести соматического состояния ребенка (длительность и интенсивность дыхательной и инотропной поддержки). Скорость клубочковой фильтрации ниже у детей, перенесших перинатальную асфиксию, особенно у тех, которые нуждались в проведении искусственной вентиляции легких (т.е. снижение скорости клубочковой фильтрации коррелирует с тяжестью гипоксии), а также при полицитемии и гипербилирубинемии. Кроме того, усиленная стимуляция ренин-ангиотензиновой и аденозиновой систем (при гипоксии) при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента может привести к почечной недостаточности.

Почти 92% недоношенных и доношенных младенцев выделяют мочу в первые 24 ч после рождения, из них 20–25% — около 20 мл мочи выделяют сразу, и оставшиеся 80% — в течение 48 ч. Скорость выделения мочи у здоровых доношенных новорожденных в первые 24 ч после рождения составляет 0,5 мл/кг/ч, в последующем 2–3 мл/кг/ч [14]. Следует отметить, что суточный диурез у недоношенных новорожденных постоянно возрастает: первое его удвоение происходит на 2-е, а второе удвоение — на 4-е сутки; частота мочеиспускания в семидневном возрасте достигает 8–13 раз в сутки, к 10-му дню жизни увеличивается до 17–28 раз и так в течение первых 2 мес жизни [7]. Клубочки и канальцы у недоношенных, как указано ранее, недоразвиты, в результате чего фильтрационная способность их снижена, особенно у глубоконедоношенных новорожденных, и не может обеспечивать хороший диурез, а пониженное выделение ионов натрия и хлора способствует задержке воды, что ведет к развитию отечных состояний. Кроме того, у недоношенных новорожденных быстрее развивается обезвоживание [4, 7, 14, 15].

Тело недоношенного ребенка состоит из воды в среднем не на 75%, как у доношенного, а на 87%, при этом внеклеточная жидкость составляет в среднем не 40%, а 52% соответственно [6]. В связи

Таблица 1. **Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м) в зависимости от срока гестации при рождении и возраста новорожденного (день жизни, д.ж.) [12]**
Table 1. **The value of the glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m) depending on the gestational age at birth and the age of the newborn (day of life)**

Дни жизни	3-й перцентиль	10-й перцентиль	Медиана	90-й перцентиль	97-й перцентиль
27 нед гестации					
7-й	7,9	8,7	13,4	18,1	18,9
14-й	10,7	11,5	16,2	20,9	21,7
21-й	12,5	13,3	18,0	22,7	23,5
28-й	15,5	116,3	21,0	25,7	26,5
28 нед гестации					
7-й	10,7	11,5	16,2	20,9	21,7
14-й	13,5	14,4	19,1	23,8	24,6
21-й	15,3	16,1	20,8	25,5	26,3
28-й	18,3	18,7	23,9	28,1	29,4
29 нед гестации					
7-й	13,6	14,4	19,1	23,8	24,6
14-й	16,4	17,2	21,9	26,6	27,4
21-й	18,2	19,0	23,7	28,4	29,2
28-й	21,2	21,6	26,7	30,9	32,2
30 нед гестации					
7-й	16,4	17,2	21,9	26,6	27,4
14-й	19,3	20,1	24,8	29,4	30,3
21-й	21,0	21,8	26,5	31,2	32,0
28-й	24,0	24,4	29,6	33,8	35,0
31 нед гестации					
7-й	19,3	20,1	24,8	29,5	30,3
14-й	22,1	22,9	27,6	32,3	33,1
21-й	23,9	24,7	29,4	34,1	34,9
28-й	26,9	27,3	32,4	36,6	37,9

с незрелостью канальцевой системы у недоношенных детей имеется малая плотность расположения и низкая активность натриевых каналов, поэтому для недоношенных детей характерна большая потеря внеклеточной жидкости. Нужно также учитывать, что экскреция натрия выше у более маловесных детей и снижается с увеличением постнатального возраста [9]. У недоношенных детей в первые 5–7 сут жизни масса тела может уменьшаться не на 10%, как у доношенных, а на 15%. Причины снижения массы тела те же, т.е. в основном за счет потери внеклеточной жидкости. У этих детей транзиторная олигурия не проявляется, и у них выделяют 3 фазы водно-электролитного баланса, независимо от температурных условий окружающей среды [7, 16, 17]:

1) предиуретическая фаза — от рождения до 2-го дня жизни. Характеризуется низким диурезом (1 мл/кг/ч) и минимальным выделением натрия;

2) диуретическая/натрийуретическая фаза — от 2-го до 5-го дня жизни. Характеризуется резким увеличением диуреза (>3 мл/кг/ч) и повышенной экскрецией натрия;

3) гомеостатическая фаза — после 5-го дня жизни. Происходит снижение диуреза и экскреции натрия, затем выделение становится пропорционально потреблению.

В табл. 3 показаны изменения водно-электролитного баланса, объема внеклеточной жидкости, функций почек в зависимости от фазы адаптации. Эти данные демонстрируют, что почки новорожденных, особенно недоношенных, не способны эффективно концентрировать мочу — почки доношенных новорожденных концентрируют мочу до 600 мОсм/л, а недоношенных — до 500 мОсм/л [7]. Следовательно, минимальная потребность в воде для выведения растворенных веществ у недоношенных больше, чем у доношенных,

и у недоношенных имеются ограниченные возможности для сохранения свободной воды [14].

Таким образом, значительно выраженная морфофункциональная незрелость почки недоношенного новорожденного обусловливает большую неустойчивость его водно-солевого баланса, для которого имеет значение и бедная натрием диета (грудное молоко, низкосолевая формула молочной смеси), и неэффективная кишечная абсорбция, и потеря большого количества натрия с мочой, что приводит к развитию отрицательного натриевого баланса и уменьшению массы тела новорожденного (гипонатриемия недоношенных). Чем меньше гестационный возраст, тем выше экскреция натрия. В первые недели жизни происходит установление функции реабсорбции, и экскреция натрия снижается с дальнейшей тенденцией к увеличению за счет увеличения числа нормально функционирующих нефронов. В связи с этим необходима дотация натрия ребенку (минимум 2 ммоль кг) для поддержания этого баланса либо перевода его в положительный баланс [14, 18]. Рекомендуемые концентрации натрия в сыворотке крови у недоношенных новорожденных представлены в табл. 4.

Особенность экскреции калия у недоношенных новорожденных заключается в том, что профильтро-

Таблица 2. **Уровень креатинина в сыворотке крови у недоношенных новорожденных [11]**
Table 2. **Serum creatinine level in premature newborns**

Возраст	Срок гестации	Уровень креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л	
		50-й перцентиль	95-й перцентиль
7 дней	25–27 нед	76,9	108,7
	28–29 нед	74,3	103,9
	30–33 нед	58,3	83,9
10–14 дней	25–27 нед	66,3	97,3
	28–29 нед	61	90,3
	30–33 нед	50,4	74,1
1 мес	25–27 нед	42,4	63,6
	28–29 нед	36,2	57
	30–33 нед	30,9	50,2
2 мес	25–27 нед	27,4	44,9
	28–29 нед	28,8	51,6
	30–33 нед	22,2	–

Таблица 3. **Постнатальная адаптация функций почек у недоношенных с очень низкой массой тела [7]**
Table 3. **Postnatal adaptation of kidney function in very low birth weight preterm infants**

Показатель	Характеристика		
Фаза	Предиуретическая	Диуретическая	Гомеостатическая
Возраст	С рождения до 2-го дня жизни	2-й–5-й дни жизни	После 5-го дня жизни
Диурез	Низкий	Резко увеличен	Снижается пропорционально потреблению
Экскреция натрия	Минимальная	Резко увеличена	Снижается пропорционально потреблению
Экскреция калия	Минимальная	Резко увеличена	Снижается пропорционально потреблению
Водный баланс	Отрицательный, незначительно выражен	Отрицательный	Соответствует балансу натрия
Баланс натрия	Отрицательный, незначительно выражен	Отрицательный	Стабильный, затем положительный
Баланс калия	Отрицательный, незначительно выражен	Отрицательный	Стабильный, затем положительный
Объем внеклеточной жидкости	Стабильный или незначительно снижен	Резко снижен	Пропорционален балансу натрия, увеличивается с ростом
Скорость клубочковой фильтрации	Низкая	Резко увеличена	Снижается, затем постепенно увеличивается с ростом
Индекс экскреции натрия	Неустойчивый	Увеличивается	Постепенно снижается
Индекс экскреции калия	Неустойчивый	Не изменяется	Не изменяется
Плотность мочи	Относительно гипотонична	Относительно гипотонична	Относительно гипотонична

Таблица 4. **Концентрация натрия и калия в сыворотке у недоношенных новорожденных в зависимости от возраста**
Table 4. **Serum sodium and potassium concentrations in preterm infants by age**

Показатель, мэкв/л	Неделя жизни			
	1-я	2-я	5-я	7-я
Натрий	139,6±3,2 (133–146)	136,3±2,9 (129–142)	136,8±2,5 (133–148)	137,2±1,8 (133–142)
Калий	5,6±0,5 (4,6–6,7)	5,8±0,6 (4,5–7,1)	5,5±0,6 (4,5–6,6)	5,7±0,5 (4,6–7,1)

вавшийся калий полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах [14]. Таким образом, экскреция калия зависит от секреции его в дистальных канальцах и собирательных трубочках через специфические калиевые каналы [18]. По данным многочисленных наблюдений, состояние гиперкалиемии развивается при уровне калия в сыворотке более 6,7 ммоль/л. Такое состояние гиперкалиемии наблюдается у 25–50% детей с массой тела менее 1000 г, или до 28 нед гестации в первые 24–72 ч после рождения в отсутствие экзогенного потребления калия или при почечной недостаточности [7, 18–20]. Задержка калия в организме ребенка — это удачная адаптационная характеристика, так как растущий организм нуждается в большом количестве калия. Однако баланс калия в организме новорожденного регулируется не только почками, но и желудочно-кишечным трактом. Причинами гиперкалиемии служат незрелость калиевых каналов в дистальных канальцах и, соответственно, низкая его экскреция; переход калия из внутриклеточного во внеклеточное пространство непосредственно в послеродовом периоде [7]. Величина этого сдвига коррелирует со степенью недоношенности, но этого не происходит после 32 нед гестации. После наступления диуретической фазы уровень калия в сыворотке снижается (у 50% детей до 4 ммоль/л) [7, 14]. Физиологическая стабилизация уровня калия происходит после 4-го дня жизни (см. табл. 4).

В диагностическом плане нельзя забывать о гипонатриемии разведения, которая возникает в результате водной интоксикации (неадекватные объемы инфузионной терапии, использование малорастворимых смесей или больших объемов воды для допаивания). При сохраняющейся гиперкалиемии в отсутствие признаков поражения мочевой системы необходимо помнить, что гиперкалиемия характерна для надпочечниковой недостаточности, адреногенитального синдрома (сольтеряющей формы), гемолитической болезни новорожденных, рассасывания массивных кровоизлияний и других состояний, характеризующихся цитолизом.

Способность мочи к ацидификации напрямую зависит от гестационного возраста новорожденного и созревание этого процесса происходит только к возрасту 6 нед [2, 14]. Особенность ацидификации мочи у недоношенных состоит в том, что pH мочи у них не может быть менее 6,0, тогда как у доношенных может снижаться до 4,5 [7, 14]. Таким образом, незрелость ренального механизма регуляции кислотно-основного состояния в неонатальный период приводит к развитию ренального метаболического ацидоза, основные причины которого — низкий порог реабсорбции для бикарбонатов, способствующий потерям бикарбоната с мочой; низкая скорость клубочковой фильтрации, которая приводит к снижению в моче фосфатов и других буферов, участвующих в образовании и выведении титруемых кислот ($H_2PO_4^-$); незрелость канальцев, сопровождающаяся уменьшением площади, необходимой для секреции ионов водорода, быстрым истощением запасов энергии, необходимой для их транспорта, а также нарушением образования бикарбоната в просвете канальцев [7, 18, 21, 22]. Ренальный механизм регуляции кислотно-основного состояния формируется у недоношенных детей только к 2 годам [1].

При выхаживании недоношенных детей обращают внимание на такие транзиторные синдромы, или дисфункции созревания систем, как транзиторная протеинурия, транзиторная микрогематурия, транзиторная глюкозурия [7, 14, 18]. Транзиторная протеинурия обусловлена незрелостью клубочков [7, 14]. У недоношенных величина потери белка с мочой больше, чем у доношенных. Чем менее зрелый ребенок, тем на более долгий срок сохраняется протеинурия. Патологической протеинурией считается выделение с мочой более 4 мг/м^2/ч или более 0,5 мг белка на 1 мг выделенного с мочой креатинина [14]. Величина допустимой транзиторной протеинурии в зависимости от гестационного возраста ребенка при рождении представлена в табл. 5.

Причинами транзиторной микрогематурии служат незрелость и нарушение гемодинамики в сосудах почек. Патологической гематурией считается экскреция более 10 эритроцитов в 1 мм^3 мочи [7, 14]. Транзиторная глюкозурия характерна только для недоношенных новорожденных, особенно со сроком гестации меньше 28 нед. Причины такого состояния — глюкозурии при нормальном содержании глюкозы в крови (при уровне глюкозы в крови менее 5,5 ммоль/л) — состоят в низком пороге выведения глюкозы у детей, родившихся с низкой массой тела и незрелости

Таблица 5. **Допустимый уровень протеинурии в зависимости от гестационного возраста ребенка при рождении**
Table 5. **Acceptable level of proteinuria depending on the gestational age of the child at birth**

Гестационный возраст при рождении, нед	Протеинурия, мг/м²/ч
<28	0,86 (0,2–1,33)
30	2,08 (0–9,4)
	2,32 (0–5,22)
34	2,48 (0–13,7)
35	1,27 (0–4,6)
40	1,29 (0–6,14)

канальцевой системы нефрона. Глюкозурия может сохраняться в течение 2 нед, а у недоношенных со сроком гестации менее 28 нед — до 30 дней [14].

Недоношенность также служит независимым фактором риска развития острого повреждения почек в результате неполного нефрогенеза, раннего воздействия нефротоксических препаратов; наличия сопутствующих состояний, таких как открытый артериальный проток и респираторный дистресс-синдром [14, 23–25]. Известно, что у новорожденных детей, особенно у недоношенных, функциональная (преренальная) острая почечная недостаточность встречается часто, что связано с нарушением почечного кровотока в результате артериальной гипотензии, гипоксии и сепсиса.Это приводит к развитию некротических и воспалительных процессов в почках [7].

Ретроспективное многоцентровое исследование AWAKEN, завершенное в 2017 г., показало, что ранняя (в первые 7 сут жизни) и поздняя (после 1-й недели жизни) формы острого повреждения почек часто встречаются у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и увеличивают их смертность в 3 раза [5, 14]. Даже незначительные нарушения функции почек в неонатальном периоде могут приводить к прогрессирующей почечной недостаточности в последующие периоды жизни.

Заключение

Почки с меньшим количеством нефронов при рождении имеют низкий функциональный резерв и становятся более восприимчивыми к последующим повреждениям. Все перечисленные анатомо-физиологические особенности почек у недоношенных новорожденных в итоге приводят к замедлению ликвидации отечного синдрома, длительному сохранению желтухи, медленной прибавке массы тела, угнетению центральной нервной системы, снижению синтеза сурфактанта, плохому всасыванию легочной жидкости, возможной централизации кровообращения, склонности к брадикардии, артериальной гипотонии, обезвоживанию. Любой повреждающий фактор в антенатальный период у недоношенных детей ввиду уменьшенного количества нефронов и несовершенного компенсаторного ответ организма может безвозвратно изменить структуру почек, что приведет к их острому повреждению в раннем периоде и развитию в дальнейшем хронической болезни почек. Физиологически низкие почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, баланс основных биохимических показателей, динамика диуреза и изменения массы тела, а не нормы объема инфузии, обязательно должны учитываться, особенно у недоношенных новорожденных, при назначении объема инфузионной терапии и определении дозировок лекарственных препаратов, основным путем экскреции которых являются почки.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Mazaheri M., Rambod M.* Risk factors analysis for acute kidney injury in the newborn infants, predictive strategies. Iran J Kidney Dis 2019; 13: 310–315
2. *Рооз Р., Генцель-Боровичени О.* Неонатология. Практические рекомендации. М.: Мед. Лит, 2011; 120 с. [*Rooz R., Gencel'-Borovicheni O.* Neonatology. Practical recommendations. M.: Med. lit. 2011, 120 s. (in Russ.)]
3. *Andreoli S.P.* Acute renal failure in the newborn. Semin Perinatol 2004; 28 (2): 112–123. DOI: 10.1053/j.semperi.2003.11.003
4. *Choker G., Gouyon J.B.* Diagnosis of acute renal failure in very preterm infants. Biol Neonate 2004; 86(3): 212–216. DOI: 10.1159/000079619
5. *Charlton J.R., Boohaker L., Askenazi D., Brophy P.D., D'Angio C., Fuloria M.* Incidence and risk factors of early onset neonatal AKI. Clin J Am Soc Nephrol 2019; 14: 184–195. DOI: 10.2215/CJN.03670318
6. *Игнатова М.С.* Дизэмбриогенез органов мочевой системы и нефропатии. Клиническая нефрология 2011; 4: 10–15. [*Ignatova M.S.* Dysembryogenesis of the urinary system and nephropathy. Klinicheskaya nefrologiya 2011; 4: 10–15. (in Russ.)]
7. *Сафина А.И., Абдуллина Г.А., Даминова М.А.* Становление функций почек у детей, родившихся преждевременно. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61 (5): 166–173. [*Safina A.I., Abdullina G.A., Daminova M.A.* Renal function improvement in children born prematurely. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2016; 61(5): 166–173. (in Russ.)]
8. *Hughson M., Farris A.B., Douglas-Denton R.* Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. Kidney Int 2003; 63: 2113–2122. DOI: 10.1046/j.1523–1755.2003.00018.x
9. *Папаян А.В., Стяжкина И.С.* Неонатальная нефрология. Руководство. Спутник врача. СПб.: Питер, 2002; 434 с. [*Papayan A.V., Styazhkina I.S.* Neonatal nephrology. Leadership. Companion of the doctor. SPb.: Peter, 2002; 434 s. (in Russ.)]
10. *Auron A., Mhanna M.J.* Serum creatinine in very low birth weight infants during their first days of life. J Perinatol 2006; 26: 755–760. DOI: 10.1038/sj.jp.7211604
11. *Bateman D.A., Thomas W., Parravicini E., Polesana E., Locatelli C., Lorenz J.M.* Serum creatinine concentration in very-low-birth-weight infants from birth to 34–36 wk postmenstrual age. Pediatr Res 2015; 77: 696–702. DOI: 10.1038/pr.2015.25

12. *Vieux R., Hascoet J.M., Merdariu D., Fresson J., Guillemin F.* Glomerular filtration rate reference values in very preterm infants. Pediatrics 2010; 125 (5): e1186–e1192. DOI: 10.1542/peds.2009–1426
13. *Akcan-Arikan A., Zappitelli M., Loftis L.L., Washburn K.K., Jefferson L.S., Goldstein S.L.* Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. Kidney Int 2007; 71: 1028–1035. DOI: 10.1038/sj.ki.5002231
14. *Даминова М.А., Сафина А.И., Сатрутдинов М.А., Хамзина Г.А.* Морфофункциональные особенности органов мочевой системы у детей, родившихся недоношенными и маловесными. Вестник современной клинической медицины 2013; 6 (2): 79–86. [*Daminova M.A., Safina A.I., Satrutdinov M.A., Khamzina G.A.* Morphofunctional features of the urinary system organs in children born prematurely and underweight. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny 2013; 6(2): 79–86. (in Russ.)]
15. *Stojanovic V., Barisic N., Radovanovic T., Bjelica M., Milanovic B., Doronjski A.* Acute kidney injury in premature newborns — definition, etiology, and outcome. Pediatr Nephrol 2017; 32: 1963–1970. DOI: 10.1007/s00467–017–3690–8
16. *Jetton J.G., Boohaker L.J., Sethi S.K., Wazir S., Rohatgi S., Soranno D.E.* Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. Lancet Child Adolesc. Health 2017; 1: 184–194. DOI: 10.1016/S2352–4642(17)30069-X
17. *Nada A., Bonachea E.M., Askenazi D.J.* Acute kidney injury in the fetus and neonate. Semin Fetal Neonatal Med 2017; 22: 90–97. DOI: 10.1016/j.siny.2016.12.001
18. *Gorga S.M., Murphy H.J., Selewski D.T.* An update on neonatal and pediatric acute kidney injury. Curr Pediatr Rep 2018; 6: 278–290. DOI: 10.1007/s40124–018–0184–5
19. *Сафина А.И., Даминова М.А.* Острая почечная недостаточность у новорожденных. Практическая медицина 2011; 5(53): 43–50. [*Safina A.I., Daminova M.A.* Acute renal failure in newborns. Prakticheskaya meditsina 2011; 5(53): 43–50. (in Russ.)] DOI: 616.61–008.64–053.31
20. *Askenazi D.J., Griffin R., McGwin G., Carlo W., Ambalavanan N.* Acute kidney injury is independently associated with mortality in very low birth weight infants: a matched case-control analysis. Pediatr Nephrol 2009; 24: 991–997. DOI: 10.1007/s00467–009–1133-x
21. *Grammatikopoulos T., Greenough A., Pallidis C., Davenport M.* Benefits and risks of calcium resonium therapy in hyperkalaemic preterm infants. Acta Paediatr 2003; 92(1): 118–120. DOI: 10.1111/j.1651–2227.2003.tb00481.x
22. *Чугунова О.Л., Панова Л.Д.* Факторы риска и диагностика заболеваний органов мочевой системы у новорожденных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2010; 55 (1): 12–20. [*Chugunova O.L., Panova L.D.* Risk factors and diagnosis of diseases of the urinary system in newborns. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2010; 55 (1): 12–20. (in Russ.)]
23. *Harer M.W., Pope C.F., Conaway M.R., Charlton J.R.* Follow-up of Acute kidney injury in Neonates during Childhood Years (FANCY): a prospective cohort study. Pediatr Nephrol 2017; 32 (6): 1067–1076. DOI: 10.1007/s00467–017–3603-x
24. *Абдуллина Г.А., Сафина А.И., Даминова М.А.* Клиническая физиология почек у недоношенных: роль динамического наблюдения. Вестник современной клинической медицины 2014; 6(7): 9–13. [*Abdullina G.A., Safina A.I., Daminova M.A.* Clinical physiology of the kidneys in prematurity: the role of follow-up. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny 2014; 6(7): 9–13. (in Russ.)]

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

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

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

Факторы риска, динамика неврологических нарушений и исходы неонатальных перивентрикулярных кровоизлияний

Д.Д. Гайнетдинова[1], Л.К. Каримова[2], Ф.М. Казакова[2], Р.Г. Гамирова[3]

[1]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;
[2]ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Казанский федеральный университет», Казань, Россия

Risk factors, trends of neurological disorders, and outcomes of neonatal periventricular hemorrhages

D.D. Gaynetdinova[1], L.K. Karimova[2], F.M. Kazakova[2], R.G. Gamirova[3]

[1]Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
[2]Children's Republic Clinical Hospital, Kazan, Russia;
[3]Kazan Federal University, Kazan, Russia

Перивентрикулярное кровоизлияние — кровотечение из субэпендимального зародышевого матрикса, вследствие которого формируются тяжелые двигательные нарушения, задержка психического и речевого развития.
Цель исследования. Оценка факторов риска, динамики неврологических нарушений и исходов неонатальных перивентрикулярных кровоизлияний у детей, матери которых находились на гравидарной антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии.
Материал и методы. Обследованы 160 новорожденных с перивентрикулярными кровоизлияниями: 1-я группа — 53 (37,9%) ребенка, родившиеся от беременности на фоне антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии по поводу гиперкоагуляционного синдрома; 2-я группа — 87 (62,1%) детей, родившихся от беременности на фоне антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии с целью терапии нарушений маточно-плацентарного кровотока 1А степени; 3-я группа — 20 детей, родившихся от беременности, протекавшей без гиперкоагуляционного синдрома и антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии. Всем новорожденным проводили клинико-неврологический осмотр и нейросонографическое исследование, данные о соматическом и акушерском анамнезе получены из сопровождающей медицинской документации.
Результаты. У детей 1-й и 2-й групп наблюдались более тяжелое состояние новорожденных при рождении, более медленная динамика восстановления мышечно-постурального тонуса, темпов психомоторного развития по сравнению с таковыми у детей 3-й группы. В 1-й и 2-й группах детей выявлена высокая по сравнению с популяционной частота развития эпилепсии (5,7%) и детского церебрального паралича (6,4%) к 12 мес скорректированного возраста.
Заключение. Гравидарная антикоагулянтная и антиагрегантная терапия может рассматриваться как фактор риска развития внутричерепных кровоизлияний и формирования тяжелых неврологических нарушений: эпилепсии, детского церебрального паралича и задержки ментального и моторного развития.

Ключевые слова: *дети, перивентрикулярное кровоизлияние, антикоагулянтная и/или антиагрегантная терапия, гиперкоагуляционный синдром, детский церебральный паралич, эпилепсия.*

***Для цитирования*:** *Гайнетдинова Д.Д., Каримова Л.К., Казакова Ф.М., Гамирова Р.Г. Факторы риска, динамика неврологических нарушений и исходы неонатальных перивентрикулярных кровоизлияний. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 143–152. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–143–152*

Periventricular hemorrhage is bleeding from the subependymal germinal matrix, which results in severe motor disorders, mental and speech developmental delay.
Purpose. The study aims to evaluate risk factors, the trends of neurological disorders, and the outcomes of neonatal periventricular hemorrhage in children whose mothers were on gravidary anticoagulant and/or antiplatelet therapy.
Material and methods. The study examined 160 newborns with PVH: Group I — 53 (37.9%) children born from pregnancy on the background of antiplatelet and/or anticoagulant therapy for hypercoagulation syndrome; Group II — 87 (62.1%) children born from pregnancy on the background of antiplatelet and/or anticoagulant therapy to treat degree 1A uteroplacental blood flow disorders; Group III — 20 children born from pregnancy without corticosteroids and antiplatelet and/or anticoagulant therapy. All newborns underwent clinical and neurological examination and neurosonography; data on somatic and obstetric anamnesis were obtained from accompanying medical records.
Results. In children of Groups I and II a more severe condition of newborns with periventricular hemorrhage at birth was noted, a slower dynamics of restoration of muscle-postural tone and the pace of psychomotor development were observed compared to children in Group III. In Groups I and II a high incidence of epilepsy (5.7%) and cerebral palsy (6.4%) by 12 months of corrected age was revealed compared with the population.
Conclusion. Gravidary anticoagulant and antiplatelet therapy might be considered as a risk factor for the development of intracranial hemorrhages and severe neurological disorders: epilepsy, cerebral palsy, mental and motor developmental delays.

Key words: *children, periventricular hemorrhage, anticoagulant and/or antiplatelet therapy, hypercoagulation syndrome, cerebral palsy, epilepsy.*

***For citation*:** *Gaynetdinova D.D., Karimova L.K., Kazakova F.M., Gamirova R.G. Risk factors, trends of neurological disorders, and outcomes of neonatal periventricular hemorrhages. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 143–152 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–143–152*

Внутричерепные нетравматические кровоизлияния у новорожденных — грозное осложнение гипоксически-ишемических повреждений не только для незрелого мозга, но и для ребенка, родившегося в срок [1]. Перивентрикулярные кровоизлияния — наиболее часто диагностируемые внутричерепные кровоизлияния у новорожденных, прежде всего вследствие доступной нейровизуализации перивентрикулярной области головного мозга ребенка через большой родничок — нейросонографии [1, 2]. В литературе используется множество терминов, описывающих кровоизлияния в перивентрикулярное вещество головного мозга: внутрижелудочковое кровоизлияние, перивентрикулярное кровоизлияние, герминативно-матричное, интра-перивентрикулярное, субэпендимарное кровоизлияние. Многие авторы используют эти термины взаимозаменяемо [3]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра перивентрикулярное кровоизлияние относится к рубрике P52.0 (внутрижелудочковое кровоизлияние 1-й степени без распространения в желудочек, или так называемое субэпендимальное кровоизлияние) [4].

Перивентрикулярные кровоизлияния представляют собой результат кровотечения из субэпендимального зародышевого матрикса, вследствие которого могут формироваться тяжелые двигательные нарушения, задержка психического и речевого развития. Последствиями у детей, перенесших перивентрикулярное кровоизлияние, являются такие неврологические состояния, как гидроцефалия, эпилепсия (5%,) амблиопия/амавроз (3%), органическое поражение центральной нервной системы (14%), трудности в обучении и нарушения поведения (53%), расстройства движения и детский церебральный паралич (28%) [5]. Среди факторов риска перивентрикулярного кровоизлияния наиболее значимы патология беременности с гестозом и/или преэклампсией, внутриутробная и интранатальная гипоксия, незрелость и недоношенность, пребывание новорожденного в реанимации и проведение искусственной вентиляции легких [6].

Беременность становится серьезным испытанием сложной системы механизмов и факторов гемостаза женщины. Даже нормально протекающая беременность сопровождается физиологической гиперкоагуляцией и может стать пусковым фактором для манифестации скрытых тромбофилий [7]. В 1995 г. Всемирная организация здравоохранения и Международное общество по тромбозу и гемостазу ввели термин «тромбофилии» — генетически обусловленные и/или приобретенные нарушения системы гемостаза (антифосфолипидный синдром, лейденская мутация V фактора и протромбина и др.), характеризующиеся высоким риском развития тромботических осложнений [8, 9]. Тромбофилии рассматриваются как фактор риска не только бесплодия, но и невынашивания беременности [10]. Поэтому при выявлении патологической гиперкоагуляции во время беременности (гиперкоагуляционный синдром) проводится ее коррекция с применением гравидарной антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии для снижения риска развития тромботических осложнений [11].

В 2014 г. были утверждены клинические рекомендации Минздрава России «Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии» по профилактике осложнений до и во время беременности, во время и после родов у пациенток с наследственной тромбофилией, антифосфолипидным синдромом и механическими клапанами сердца [12]. Однако в последнее время наметилась тенденция к назначению препаратов, влияющих на гемостаз беременной без учета критериев диагностики и коррекции гиперкоагуляционного синдрома, без установления диагноза наследственной тромбофилии и антифосфолипидного синдрома, без гематологического подтверждения и консультации гематолога, на основании данных допплерографического исследования — в целях «профилактики» гипоксии плода [12].

Отдельные препараты (например, ацетилсалициловая кислота, дабигатрана этексилат, ривароксабан), применяемые для коррекции гиперкоагуляционного синдрома, проникают через плацентарный барьер [13–15]. Некоторые исследователи безопасности гравидарной антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии для плода высказывают мнение об отсутствии интранатальных осложнений у новорожденных, тогда как другие говорят о высоком риске преждевременной отслойки плаценты [15–18]. Преждевременная отслойка плаценты — грозный фактор риска внутриутробной гипоксии плода, флуктуации мозгового кровотока и, как следствие, внутрижелудочкового кровоизлияния 1–3-й степени [19, 20]. Три исследования, напрямую изучавшие риск внутрижелудочкового/перивентрикулярного

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Гайнетдинова Дина Дамировна — д.м.н., проф., и.о. зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000–0002–4255–9107
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Каримова Лейсан Камилевна — врач-невролог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0003–2575–0580
e-mail: leysan.karimova.83@mail.ru;

Казакова Фатима Мусаевна — зав. отделением патологии новорожденных и недоношенных детей, врач-неонатолог высшей категории Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0001–8808–5501
420138 ул. Оренбургский тракт, д. 140

Гамирова Римма Габдульбаровна — к.м.н., доц., зав. кафедрой неврологии с курсами психиатрии и медицинской генетики Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории «Нейрокогнитивные исследования» Казанского федерального университета,
ORCID: 0000–0002–8582–592X
420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

кровоизлияния, не обнаружили связи с отслойкой плаценты [21–23]. Однако во всех трех исследованиях изучались только недоношенные новорожденные менее 34 нед гестации и отслойка плаценты без связи с гравидарной антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапией. Исследований динамики неврологических нарушений и исходов неонатальных перивентрикулярного кровоизлияния у детей, матери которых находились во время беременности на антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии, в литературе мы не встретили. Все изложенное определило цель исследования: оценить динамику неврологических нарушений и исходы неонатальных перивентрикулярных кровоизлияний у детей, матери которых находились на гравидарной антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии.

Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены 160 новорожденных детей (из них 4 пары близнецов) с установленным диагнозом перивентрикулярного кровоизлияния (P52.0) (внутрижелудочковое кровоизлияние 1-й степени, размер гематом ≥5 мм), родившихся от 152 женщин. Все пациенты были разделены на 3 группы:

1-я группа — 53 (37,9%) ребенка, родившихся от беременностей, протекавших на фоне антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии по поводу гиперкоагуляционного синдрома, диагностированного согласно критериям В.М. Сидельниковой и П.А. Кирюшникова (2004) (гематологически подтвержденного) [10];

2-я группа — 87 (62,1%) детей, родившихся от беременностей, протекавших на фоне антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии, назначенной с целью коррекции нарушений маточно-плацентарного кровотока 1А степени (нарушение кровотока маточных артерий при сохранении плодово-плацентарного кровотока) на основании данных допплерографического исследования, без гематологического подтверждения гиперкоагуляционного синдрома на основе гемостазиограммы;

3-я группа (группа сравнения) — 20 детей, родившихся от беременностей, протекавших без гиперкоагуляционного синдрома и антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии.

Гиперкоагуляционный синдром у женщин во время беременности диагностирован согласно следующим критериям: уровень фибриногена более 6,5 г/л, D-димера более 1,7 мг/л [10]. С целью коррекции гиперкоагуляционного синдрома по рекомендации гематолога назначались антиагрегантные и/или антикоагулянтные препараты. Женщины с нарушениями маточно-плацентарного кровотока 1А степени, установленными на основании допплерометрических показателей, принимали антикоагулянтную и/или антиагрегантную терапию до родов от 1 нед до 7 мес. Гемостазиограмма для гематологического подтверждения гиперкоагуляционного синдрома этой группе пациенток не выполнялась.

Критерии включения в 1-ю группу исследования: наличие гиперкоагуляционного синдрома, подтвержденного гематологически, прием антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии в течение 1 нед и более до родов. Критерии включения во 2-ю группу исследования: отсутствие гематологически подтвержденного гиперкоагуляционного синдрома; допплерографические признаки гипоксии плода (нарушения маточно-плацентарного кровотока Iа степени); прием антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии в течение 1 нед и более до родов. Критерии включения в 3-ю группу исследования: отсутствие гиперкоагуляционного синдрома (исключен гематологически); отсутствие указаний на прием антикоагулянтных и/или антиагрегантных препаратов во время беременности.

Критерии исключения из исследования: перивентрикулярное кровоизлияние <5 мм по данным нейросонографии на 5–7-й день жизни; перивентрикулярное кровоизлияние инфекционного и травматического генеза; возраст новорожденного >16 дней; наличие генетической патологии, заболеваний крови.

Сведения о состоянии здоровья детей при рождении, данные соматического и акушерского анамнеза матерей были получены из медицинской документации новорожденного. Для оценки состояния новорожденного ребенка использованы анамнестический, клинико-неврологический методы, метод лучевой диагностики (нейросонография). Клинико-неврологический метод включал стандартный осмотр ребенка по общепринятой схеме с применением шкал Гриффитс и INFANIB. Оценку психомоторного развития детей и неврологических исходов перивентрикулярного кровоизлияния проводили в соответствии с нормами для скорректированного возраста.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием Microsoft Excel и статистического программного обеспечения Биостат (издательский дом «Практика», 2006), SPSS 15.0 и Statistica 8.0 for Windows (Stat Soft Inc., США). Корреляционный анализ проведен с использованием методов Пирсона и Спирмана. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки $p<0,05$.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех матерей новорожденных было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Проанализированы особенности акушерского анамнеза, течения родов и состояния детей

при рождении всех 3 групп (табл. 1). Установлены частый экстракорпоральный способ зачатия, длительное ожидание беременности, частое развитие гестоза/преэклампсии во время беременности и рождение недоношенных детей с экстремально низкой массой тела (18,9% в 1-й и 3,4% во 2-й группах; $p<0,05$) у женщин с гематологически подтвержденным гиперкоагуляционным синдромом во время беременности, родивших ребенка с крупным перивентрикулярным кровоизлиянием.

Сразу после рождения искусственная вентиляция легких проводилась 71 (50,7%) ребенку, достоверно чаще детям 1-й группы (см. табл. 1). Менее 3 сут на искусственной вентиляции легких находились 26 (68,4%) малышей 2-й группы и 3 (9,1%) детей 1-й группы ($p<0,05$). Число детей, находившихся на искусственной вентиляции легких в течение 4–6 сут, было сопоставимым в обеих группах — 10 (30,3%) в 1-й группе и 11 (28,9%) во 2-й. Дети 1-й группы достоверно чаще нуждались в респираторной поддержке в течение 7–14 сут (45,5%; $n=15$), тогда как среди детей 2-й группы лишь 1 (2,6%) ребенок находился на искусственной вентиляции легких в течение 1–2 нед ($p<0,05$). Кроме того, более 15 сут на искусственной вентиляции легких находились лишь новорожденные 1-й группы (см. рисунок).

Неврологическая симптоматика в 1 мес скорректированного возраста отсутствовала лишь у 8 (40,0%) детей из 3-й группы. У большинства обследованных детей она проявилась в виде пирамидного синдрома, диффузной мышечной гипотонии, синдрома внутричерепной гипертензии и глазодвигательных расстройств (табл. 2). У пациентов 1-й группы ведущим неврологическим синдромом стала диффузная мышечная гипотония, а у детей 2-й группы, наряду с мышечной гипотонией, часто выявлялся пирамид-

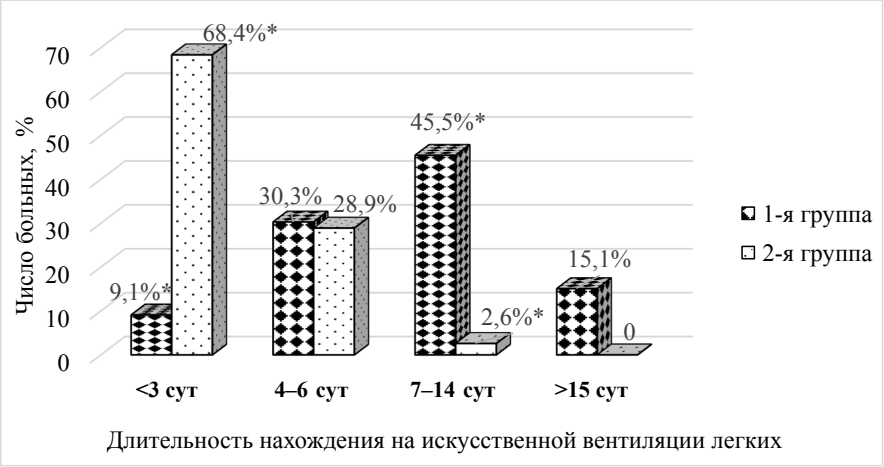

Рисунок. **Распределение новорожденных с перивентрикулярными кровоизлияниями 1-й и 2-й групп в зависимости от длительности искусственной вентиляции легких. * — различия показателей в 1-й и 2-й группах статистически значимы ($p<0,05$).**
Figure. **Distribution of newborns with periventricular hemorrhage in groups 1 and 2, depending on the duration of mechanical ventilation (*–$p<0.05$ — differences in values in groups 1 and 2)**

Таблица 1. **Некоторые особенности акушерского анамнеза и состояние при рождении детей с крупными перивентрикулярными кровоизлияниями**
Table 1. **Some features of the obstetric history and condition at birth of children with large periventricular hemorrhage**

Показатель	1-я группа ($n=53$)		2-я группа ($n=87$)		3-я группа ($n=20$)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Длительное ожидание беременности (>12 мес)	24	45,3*	12	13,8#	5	25,0**
Экстракорпоральный способ зачатия	14	26,4*	3	3,4	1	5,0**
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	21	36,8*	62	71,3	0	0
Гестоз/преэклампсия	27	50,9*	16	18,4#	13	65,0**
Преждевременные роды	46	86,8**	65	74,7#	9	45,0
Кесарево сечение	48	90,6**	74	85,1#	9	45,0
ИВЛ сразу после рождения	33	62,3*	38	43,7	0	0

Примечание. Различия статистически значимы * — $p<0,05$ — между 1-й и 2-й группами; ** — $p<0,05$ — между 1-й и 3-й группами; # — $p<0,05$ — различия между 2-й и 3-й группами. ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

ный синдром с мышечной гипертонией. В 3-й группе глазодвигательные нарушения и гипертензионный синдром не выявлены ни у одного ребенка.

Всем детям с перивентрикулярным кровоизлиянием проводилась ранняя комплексная медицинская реабилитация и необходимая фармакотерапия согласно клиническим рекомендациям и критериям старта реабилитационных мероприятий и маршрутизации младенцев, перенесших глобальную церебральную ишемию [4]. К 6 мес скорректированного возраста у многих детей с перивентрикулярным кровоизлиянием наблюдалась отчетливая положительная динамика неврологического статуса: в 1-й группе патологии не выявлено у 18,9% малышей, во 2-й группе — у 23,0% и в 3-й группе — у 80,0%. Синдром диффузной мышечной гипотонии, наблюдавшийся у большинства детей с перивентрикулярным кровоизлиянием в 1 мес скорректированного возраста, регрессировал в 6 мес почти у 2/3 пациентов и лидирующие позиции во всех группах занял пирамидный синдром. Очаговая неврологическая симптоматика в виде синдрома двигательных нарушений сформировалась в 1-й группе у 7 детей и во 2-й группе у 2: в виде гемипареза — у 5,7% детей 1-й и 2,3% 2-й группы; спастической диплегии и тетрапареза — у 7,6% детей только 1-й группы (группа риска развития детского церебрального паралича). Эпилепсия диагностирована у 7,5% детей 1-й группы и у 4,6% 2-й группы (см. табл. 2).

На фоне непрерывных комплексных реабилитационных/абилитационных мероприятий оценка неврологического статуса обнаружила продолженную положительную динамику неврологической симптоматики у обследованных детей к 12-месячному скорректированному возрасту, но доля детей с исходом в детский церебральный паралич и эпилепсию не снизилась (см. табл. 2). Таким образом, к годовалому возрасту у 5,6% обследованных детей с неонатальными перивентрикулярным кровоизлиянием, матери которых находились 1 нед и более до родов на гравидарной антикоагулянтной и/ или антиагрегантной терапии, сформировались стойкие двигательные нарушения в виде одно- или двустороннего спастического паралича, а у 5% малышей — эпилепсия.

Далее, для выявления у этих детей факторов риска развития детского церебрального паралича и эпилепсии проведен ретроспективный анализ доступных анамнестических сведений особенностей назначения их матерям гравидарной антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии. В 1-й группе детей с перивентрикулярным кровоизлиянием и исходом в детский

Таблица 2. **Неврологические синдромы у детей в исходе перивентрикулярного кровоизлияния в 1, 6 и 12 мес скорректированного возраста**

Table 2. **Neurological syndromes in children at the end of periventricular hemorrhage at 1, 6 and 12 months adjusted age**

Группа	Патология не выявлена, абс. (%)	Неврологические синдромы					
		диффузная мышечная гипотония, абс. (%)	пирамидный синдром, абс. (%)	глазодвигательные нарушения, абс. (%)	гипертензионный синдром, абс. (%)	эпилепсия, абс. (%)	ДЦП, абс. (%)
1 мес							
1-я (*n*=53)	0	39 (73,6)*	14 (26,4)	12 (22,6)	4 (7,5)	0	0
2-я (*n*=87)	0	53 (60,9)**	34 (39,1)	15 (17,2)	7 (8,0)	0	0
3-я (*n*=20)	8 (40)	6 (30,0)*,**	6 (30,0)	0	0	0	0
Итого (*n*=160)	8 (5,0)	98 (61,25)	54 (33,75)	27 (16,9)	11 (6,9)	0	0
6 мес							
1-я (*n*=53)	10 (18,9)*	13 (24,5)*	23 (43,4)*	5 (9,4)	3 (5,7)	4 (7,5)	7 (13,2)
2-я (*n*=87)	20 (23,0)**	22 (25,3)**	43 (49,4)**	9 (10,3)	4 (4,6)	4 (4,6)	2 (2,3)
3-я (*n*=20)	16 (80,0)*,**	1 (5,0)*,**	3 (15,0)*,**	0	0	0	0
Итого (*n*=160)	46 (28,75)	36 (22,5)	69 (43,1)	14 (8,75)	7 (4,4)	8 (5,0)	9 (5,6)
12 мес							
1-я (*n*=53)	30 (56,6)*	2 (3,8)	14 (26,4)	5 (9,4)	2 (3,8)	4 (7,5)	7 (13,2)
2-я (*n*=87)	52 (59,8)	7 (8,0)	26 (29,9)**	5 (5,7)	2 (2,3)	4 (4,6)	2 (2,3)
3-я (*n*=20)	18 (90,0)*	0	2 (10,0)**	0	0	0	0
Итого (*n*=160)	100 (62,5)	9 (5,6)	42 (26,25)	10 (6,25)	4 (2,5)	8 (5,0)	9 (5,6)

Примечание: Различия статистически значимы * — между 1-й и 2-й группами; ** — между 2-й и 3-й группами; у некоторых детей отмечалось несколько неврологических синдромов.

церебральный паралич (n=9) препараты назначались несколько раньше, чем во 2-й группе (табл. 3).

Большинству женщин (6 из 9) назначена комбинированная терапия. Длительность гравидарной антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии от начала приема препаратов и до родоразрешения в 1-й группе составила 11,8±4,2 дня, во 2-й группе — 5,5±0,5 дня, а роды наступили в 1-й группе в среднем через 2 нед, во 2-й — менее чем через 1 нед после начала терапии. Малыши 1-й группы с исходом в детский церебральный паралич в 2 раза дольше находились на искусственной вентиляции легких, чем дети 2-й группы, что может быть объяснено течением патологического гиперкоагуляционного синдрома у матери и внутриутробной гипоксией плода до назначения гравидарной антиагрегантной и/или антикоагулянтной терапии.

И в 1-й, и во 2-й группах детей с исходом в эпилепсию препараты, влияющие на гемостаз, назначались матерям на сопоставимых сроках гестации (табл. 4). Все матери 1-й группы детей с эпилепсией принимали антикоагулянтную терапию, 2-й группы — антиагрегантную, и у всех женщин роды наступили через 2 нед после начала терапии. На искусственной вентиляции легких сразу после рождения находились все новорожденные.

Анализ факторов риска развития эпилепсии и детского церебрального паралича у детей с крупными перивентрикулярными кровоизлияниями в неонатальном периоде представлен в табл. 5. Возраст матери старше 35 лет и экстракорпоральное оплодотворение, оперативные роды, гестационный возраст 30–31 нед, низкая масса тела при рождении (1200–1300 г), низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни служат факторами риска развития и эпилепсии, и детского церебрального паралича. Длительное ожидание беременности (более 12 мес), гестоз/преэклампсия стали значимыми факторами риска развития эпилепсии у обследованных детей. Гипоксия плода по данным ультразвукового исследования, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и нахождение на искусственной вентиляции легких сразу после рождения можно отнести к значимым факторам риска формирования детского церебрального паралича у обследованных нами пациентов.

Оценка темпов психомоторного развития с использованием шкалы ментального развития Гриффитс в 6 мес выявила у детей 1-й и 2-й групп существенно низкие средние оценки развития по сравнению с возрастной нормой, тогда как у детей 2-й группы оценки приблизились к физиологическим. В возрасте 12 мес параметры психомоторного развития существенно улучшились, но в 1-й и 2-й группах все же не достигли нормальных значений ментального и моторного развития (табл. 6).

К 12 мес скорректированного возраста детей с грубой задержкой психомоторного развития (121,8±4,5 балла) в 1-й группе оказалось 5 (13,5%), тогда как во 2-й группе — 4 (7,3%). К годовалому возрасту легкая задержка психомоторного развития несколько чаще определялась у детей 2-й группы по сравнению с таковой у детей 1-й группы. Отсутствие задержки ментального и моторного развития по шкале Гриффитс у всех детей 2-й группы в 12 мес скорректированного возраста и задержка развития у всех детей, матери которых находились на гравидарной антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии, позволяет отнести прием препаратов, влияющих на гемостаз, к фактору риска крупных пери-

Таблица 3. **Данные о гравидарной антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии у детей с детским церебральным параличом в исходе перивентрикулярного кровоизлияния**

Table 3. **Data on gravid anticoagulant and/or antiplatelet therapy in children with cerebral palsy in the outcome of periventricular hemorrhage**

Группа детей	Номер пациента	Фактор риска				
		начало гравидарной АА и/или АК терапии, неделя беременности	срок гестации при рождении	группа препаратов	длительность приема препарата, дни	длительность ИВЛ после рождения, дни
1-я (n=7)	1	24-я	27	АА+АК	23	13
	2	24-я	26	АА+АК	12	11
	3	22-я	24	АК	18	16
	4	22-я	25	АК	20	17
	5	25-я	27	АА+АК	13	14
	6	29-я	31	АА+АК	9	13
	7	24-я	26	АК	11	15
	M±m	25,3±2,2	26,2±3,6		11,8±4,2	13,7±2,6
2-я (n=2)	1	26-я	27	АА+АК	5	8
	2	28-я	29	АА+АК	6	6
	M±m	27,0±1	28,0±1		5,5±0,5	7,0±1

Примечание. АА — антиагреганты; АК — антикоагулянты.

Таблица 4. **Данные о гравидарной антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии у детей с эпилепсией в исходе перивентрикулярного кровоизлияния**

Table 4. **Data on gravid anticoagulant and/or antiplatelet therapy in children with epilepsy at the end of periventricular hemorrhage**

Группа детей	Номер пациента	Фактор риска				
		начало гравидарной АА и/или АК терапии, неделя беременности	срок гестации при рождении	группа препаратов	длительность приема препарата, дни	длительность ИВЛ после рождения, дни
1-я (*n*=4)	1	23-я	25	АК	13	8
	2	28-я	30	АА+АК	8	12
	3	23-я	25	АК	13	7
	4	21-я	24	АА+АК	18	10
	M±*m*	24,75±3,25	25,75±3,4		13±4	9,25±2,4
2-я (*n*=4)	1	23-я	25	АА	10	11
	2	25-я	27	АА+АК	11	8
	3	23-я	25	АА	14	6
	4	24-я	26	АА+АК	12	10
	M±*m*	23,0±1	25,25±2,8		11±3	8,75±2,2

Примечание. АА — антиагреганты; АК — антикоагулянты.

вентрикулярных кровоизлияний у новорожденных с последующей задержкой психомоторного развития.

Таким образом, примерно равное число обследованных нами детей с неонатальными перивентрикулярными кровоизлияниями 1-й и 2-й групп (56,6 и 59,8% соответственно) достигли годовалого возраста неврологически здоровыми. Эпилепсия сформировалась у 8 (5%) детей, детский церебральный паралич — у 9 (5,6%). У детей 1-й группы исходом перивентрикулярного кровоизлияния была эпилепсия в 1,5 раза (7,5% в 1-й группе и 4,6% во 2-й), детский церебральный паралич в 5 раз (13,2% в 1-й группе и 2,3% — во 2-й) чаще, чем у детей 2-й группы. Ни у одного ребенка 2-й группы к 12 мес скорректированного возраста тяжелых неврологических исходов не сформировалось.

Обсуждение

Перивентрикулярное кровоизлияние — кровотечение в систему желудочков головного мозга вследствие разрыва микрососудов тканей зародышевого матрикса, в исходе которого формируется детская инвалидность [24–27]. Как демонстрирует наше исследование, одним из факторов риска перивентрикулярного кровоизлияния может стать гравидарная антикоагулянтная и/или антиагрегантная терапия.

Проведенное исследование показало, что дети с перивентрикулярным кровоизлиянием, внутриутробно развивающиеся на фоне гравидарной антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии, чаще, чем младенцы без гравидарной терапии антикоагулянтами/антиагрегантами, рождаются недоношенными, в тяжелом состоянии, с низкими оценками по шкале Апгар. В отличие от детей, матери которых не принимали препараты, влияющие на гемостаз во время беременности, новорожденные с перивентрикулярным кровоизлиянием, внутриутробно развивающиеся на фоне приема антикоагулянтов/антиагрегантов, в 50,7% наблюдений нуждались в респираторной поддержке (30% обследованных — более 7 сут), что отражает тяжелое состояние детей этой группы при рождении.

Уже в 1 мес скорректированного возраста у всех детей, матери которых принимали антикоагулянтную и/или антиагрегантную терапию во время беременности, были выявлены различные неврологические синдромы, тогда как среди детей контрольной группы они наблюдались лишь у 40% детей. Причем частота развития диффузной мышечной гипотонии была статистически значимо выше у детей, развивавшихся на фоне приема матерями препаратов, влияющих на гемостаз (73,6 и 60,9% в группах с гиперкоагуляционным синдромом и нарушениями маточно-плацентарного кровотока 1А степени соответственно), по сравнению с детьми, внутриутробно развивающимися в отсутствие приема матерями обсуждаемых препаратов (30,0%; $p<0,05$).

Наиболее частыми неврологическими нарушениями в исходе перивентрикулярного кровоизлияния к 12 мес скорректированного возраста стали эпилепсия, детский церебральный паралич и пирамидный синдром, которые диагностировались статистически значимо чаще у детей, внутриутробно развивавшихся на фоне препаратов, влияющих на гемостаз. Как показало наше исследование, у детей, матери которых получали гравидарную антиагрегантную/антикоагулянтную терапию, к 12 мес скорректированного возраста обнаружена более высокая, чем в популяции, частота развития эпилепсии (5,7% против 0,15–0,5% для популяции) и детского церебрального паралича (6,4% против 0,2–0,36% в популяции) [28, 29]. В то же время к 12 мес скорректированного возраста в проведенном исследовании ни у одного ребенка с перивентрику-

Таблица 5. **Факторы риска развития эпилепсии и детского церебрального паралича у детей с перивентрикулярными кровоизлияниями**
Table 5. **Risk factors for the development of epilepsy and cerebral palsy in children with periventricular hemorrhage**

Показатель	Эпилепсия		*p*	Детский церебральный паралич		*p*
	есть (*n*=8)	нет (*n*=152)		есть (*n*=9)	нет (*n*=151)	
Возраст матери, годы	37,2±3,8	32,1±9,4	0,033	39,3±3,4	28,1±8,2	0,026
Экстракорпоральный способ зачатия	4 (50,0%)	13 (8,6%)	0,019	2 (22,2%)	15 (9,9%)	0,039
Длительное ожидание беременности (>12 мес)	5 (62,5%)	31 (20,4%)	0,038	3 (33,3%)	33 (21,9%)	>0,05
Гипоксия плода (по УЗИ плода)	6 (75,0%)	100 (65,8%)	>0,05	9 (100%)	97 (64,2%)	0,041
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	5 (62,5%)	78 (51,3%)	>0,05	9 (100%)	74 (49,0%)	0,027
Гестоз/преэклампсия	6 (75,0%)	37 (24,3%)	0,032	4 (44,4%)	39 (25,8%)	>0,05
Кесарево сечение	8 (100%)	113 (74,3%)	>0,05	9 (100%)	112 (74,2%)	>0,05
Мужской пол	5 (62,5%)	70 (46,1%)	>0,05	5 (55,6%)	70 (46,4%)	>0,05
Гестационный возраст, мес	31,2±2,4	36,1±5,2	0,042	30,6±2,8	36,5±6,7	0,038
Масса тела при рождении, г	1326±218	1692±571	0,046	1217±196	1807±619	0,022
Оценка по шкале Апгар, баллы						
на 1-й минуте	3±1	5±2	0,021	3±1	5±2	0,021
на 5-й минуте	4±2	7±3	0,017	4±1	8±2	0,011
Искусственная вентиляция легких	6 (75,0%)	65 (42,8%)	>0,05	9 (100%)	62 (41,1%)	0,036

Примечание. УЗИ — ультразвуковое исследование.

Таблица 6. **Психомоторное развитие (шкала Гриффитс) детей с перивентрикулярными кровоизлияниями**
Table 6. **Psychomotor development (Griffiths scale) of children with periventricular hemorrhage**

Возраст, мес	Показатель	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
		результат оценки психомоторного развития, баллы								
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
6	Число больных, абс. (%)	—	23 (62,2%)	14* (37,8%)	—	43 (78,2%)	12* (21,8%)	18 (90%)	2 (10%)	—
	Оценка по шкале Гриффитс, баллы									
	M±*m*	—	53,42±5,7	39,8±7,6	—	56,2±3,8	41,7±4,6	86,4±2,37	72,83±2,16	—
	Средняя	49,47±7,8*			53,54±16,58*			74,32±2,71*		
	Норма	75–80								
12	Число больных, абс. (%)	—	32 (86,5%)	5 (13,5%)*	—	51 (92,7%)	4 (7,3%)*	20 (100%)	—	—
	Оценка по шкале Гриффитс, баллы									
	M±*m*	—	134,5±3,9	121,8±4,5	—	143,4±3,7	126,4±2,1	153,1±1,9	—	—
	Средняя	128,85±7,57*			135,59±9,83*			153,12±1,97*		
	Норма	150–155								

Примечание. 1 — отсутствие нарушений; 2 — легкая задержка; 3 — грубая задержка; $p<0,05$ — для различий в возрасте 6 и 12 мес скорректированного возраста.

лярным кровоизлиянием, матери которых не принимали антиагрегантные/антикоагулянтные препараты во время беременности, не сформировались тяжелые неврологические исходы. Кроме того, результаты исследования демонстрируют статистически значимую ассоциацию гравидарной антиагрегантной/антикоагулянтной терапии и задержки темпов ментального и моторного развития детей, перенесших перивентрикулярное кровоизлияние в неонатальном периоде. Полученные предварительные данные позволяют предположить, что гравидарная антиагрегантная и/или антикоагулянтная терапия во II триместре беременности и для терапии гиперкоагуляционного синдрома (гематологически подтвержденного), и для коррекции нарушений маточно-плацентарного кровотока 1А степени (обнаруженного при допплерографии) может рассматриваться как один из факторов риска развития внутричерепных кровоизлияний и формирования тяжелых неврологических нарушений: эпилепсии, детского церебрального паралича и задержки ментального и моторного развития.

Заключение

Результаты проведенного исследования диктуют необходимость разработки взвешенного подхода к ведению беременности группы риска, основанного на тщательной оценке гематологических показателей женщины и состояния плода. Междисциплинарное ведение и обоснованное коллегиальное решение назначения препаратов, влияющих на гемостаз беременной женщины, позволят снизить риск преждевременной отслойки плаценты с развитием острой гипоксии плода и, как следствие, нетравматического (гипоксического) внутричерепного кровоизлияния у новорожденного. Кроме того, необходима повышенная настороженность и неонатологов, и педиатров, и неврологов относительно более высокого риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния, а также клинически значимых ментальных и двигательных функциональных ограничений у детей, внутриутробно развивавшихся на фоне гравидарной антикоагулянтной и/или антиагрегантной терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Черданцева С.Ю., Акарачкова Е.С., Данилина О.М., Новикова Н.Е., Лебедева Д.И., Черданцева Ю.Е. и др.* Случаи внутримозговых кровоизлияний у доношенных новорожденных (случайные находки). Фарматека 2019; 26(10): 97–103. [*Cherdantseva S.Yu., Akarachkova E.S., Danilina O.M. Novikova N.E., Lebedeva D.I., Cherdanceva Yu.E. et al.* Cases of intracerebral hemorrhage in full-term neonates (incidental findings). Farmateka 2019; 26(10): 97–103. (in Russ.)] DOI: 10.18565/pharmateca.2019.10.97-W3
2. *Сороковикова Т.В., Чичановская Л.В., Корнюшо Е.М.* Клинико-анамнестические и нейросонографические особенности перинатальных поражений центральной нервной системы. Верхневолжский медицинский журнал 2015; 3: 18–20. [*Sorokovikova T.V., Chichanovskaja L.V., Kornjusho E.M.* Clinico-anamnestic and neurosonographic peculiarities of central nervous system perinatal lesions. Verhnevolzhskii meditsinskii zhurnal 2015; 3: 18–20. (in Russ.)]
3. *Галимова Р.М., Бузаев И.В., Султанова Ю.И., Гумеров А.А.* Классификация пери- и интравентрикулярных кровоизлияний у новорожденных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2011; 10(2): 19–23. [*Galimova R.M., Buzaev I.V., Sultanova Yu.I., Gumerov A.A.* Classification of peri- and intraventricular hemorrhages in newborns. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii 2011; 10(2): 19–23. (in Russ.)]
4. *Власюк В.В.* Клинико-морфологическая классификация внутрижелудочковых кровоизлияний в мозг. Вопросы современной педиатрии 2013; 12(6): 48–52. [*Vlasyuk V.V.* Clinical and morphological classification of intraventricular hemorrhages in the brain. Voprosy sovremennoi pediatrii 2013; 12(6): 48–52. (in Russ.)]
5. *Saigal S., Ferro M.A., Van Lieshout R.J., Schmidt L.A., Morrison K.M., Boyle M.H.* Health-Related Quality of Life Trajectories of Extremely Low Birth Weight Survivors into Adulthood. J Pediatr 2016; 179: 68–73.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.08.018
6. *Гайнетдинова Д.Д., Каримова Л.К.* Критерии старта медицинской реабилитации и реабилитационная маршрутизация младенцев, перенесших глобальную церебральную ишемию. Детская и подростковая реабилитация 2018; 4(36): 5–11. [*Gaynetdinova D.D., Karimova L.K.* Criteria for the initiation of medical rehabilitation and routing of infants with global cerebral ischemia. Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya 2018; 4(36): 5–11. (in Russ.)]
7. *Стулева Н.С., Мищенко А.Л.* Течение COVID-19 у беременных после вспомогательных репродуктивных технологий, получающих низкомолекулярные гепарины. Акушерство, гинекология и репродукция 2021; 15(3): 225–227. [*Stuleva N.S., Mishchenko A.L.* The course of COVID-19 in pregnant women after assisted reproductive technologies receiving low molecular weight heparins. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya 2021; 15(3): 225–227. (in Russ.)]
8. *Димитриева О.С., Кумскова М.А., Лаврова П.С., Орел Е.Б., Двирныk В.Н., Горгидзе Л.А., Зозуля Н.И.* Влияние наследственных тромбофилий и антифосфолипидного синдрома на течение беременности. Гематология и трансфузиология 2020; 65(S1): 69–69. [*Dimitrieva O.S., Kumskova M.A., Lavrova P.S., Orel E.B., Dvirnyk V.N., Gorgidze L.A., Zozuliya N.I.* Influence hereditary thrombophilia and antiphospholipid syndrome on the course of pregnancy. Gematologiya i transfuziologiya 2020; 65(S1): 69–69. (in Russ.)]
9. *Момот А.П.* Проблема тромбофилии в клинической практике. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015; 1: 36–48. [*Momot A.P.* The problem of thrombophilia in clinical practice. Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii 2015; 1: 36–48. (in Russ.)]
10. *Сугурова А.Т., Хусаинова Р.И., Ящук А.Г.* Оценка роли полиморфизма генов тромбофилии при бесплодии у женщин из Республики Башкортостан. Медицинская генетика 2022; 21(4): 45–50. [*Sugurova A.T., Khusainova R.I., Yashchuk A.G.* Evaluation of the role of thrombophilia gene polymorphism in infertility in women from the Republic of Bashkortostan. Meditsinskaya genetika 2022; 21(4): 45–50. (in Russ.)]
11. *Дударенкова М.Р., Гладунова Е.П., Кшнясева С.К., Горбунова Е.С.* Клинико-экономический анализ медикаментозной коррекции гиперкоагуляционного синдрома у беременных. Известия Самарского научного центра Российской академии наук 2015; 17(2–3): 507–

511. [*Dudarenkova M.R., Gladunova E.P., Kshnyaseva S.K., Gorbunova E.S.* Clinical and economic analysis of drug correction of hypercoagulation syndrome in pregnant women. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk 2015; 17(2–3): 507–511. (in Russ.)]

12. *Сухих Г.Т., Филиппов О.С., Белокриницкая Т.Е.* Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии. Проблемы репродукции 2018; 24(S6): 169–190. [*Suhih G.T., Filippov O.S., Belokrinickaja T.E.* Prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology. Problemy reproduktsii 2018; 24(S6): 169–190. (in Russ.)]
13. *Bapat P., Kedar R., Lubetsky A., Matlow J.N., Aleksa K., Berger H., Koren G.* Transfer of dabigatran and dabigatran etexilate mesylate across the dually perfused human placenta. Obstet Gynecol 2014; 123(6): 1256–1261. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000277
14. *Bapat P., Pinto L.S., Lubetsky A., Berger H., Koren G.* Rivaroxaban transfer across the dually perfused isolated human placental cotyledon. Am J Obstet Gynecol 2015; 213(5): 710.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.065
15. *Jacobson R.L., Brewer A., Eis A., Siddiqi T.A., Myatt L.* Transfer of aspirin across the perfused human placental cotyledon. Am J Obstet Gynecol 1991; 165(4 Pt 1):939–944. DOI: 10.1016/0002–9378(91)90444-v
16. *Багрий А.Э., Приколота О.А., Щукина Е.В., Хоменко М.В., Ковыршина Е.Е.* Применение антитромботических препаратов при беременности и лактации: взгляд кардиолога/ревматолога (обзор литературы). Медицинский совет 2018; 6: 19–25. [*Bagry A.E., Prikolota O.A., Schukina E.V., Khomenko M.V., Kovyrshina E.E.* Use of antithrobomic agents in pregnancy and lactation: from the viewpoint of the cardiologist/rheumatologist (literature review). Meditsinskii sovet 2018; 6: 19–25. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2018–6–19–25
17. *Михалевич С.И., Гришкевич А.Н., Марковская Т.В., Гракович Л.Г.* Привычное невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения. Медицинские новости 2012; 2: 12–18. [*Mihalevich S.I., Hryshkevich A.N., Markovskaya T.V., Grakovich L.G.* Habitual miscarriage of pregnancy: social problem, medical decisions. Meditsinskie novosti 2012; 2:12–18. (in Russ.)]
18. *Королева Н.С., Мурашко А.В.* Антикоагулянтная терапия при беременности. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014; 1(2): 41–43. [*Koroleva N.S., Murashko A.V.* Anticoagulant therapy in pregnancy. Arhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva 2014; 1(2): 41–43. (in Russ.)]
19. *Fogerty A.E.* Challenges of Anticoagulation Therapy in Pregnancy. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2017; 19(10): 76. DOI:10.1007/s11936–017–0575-x
20. *Boisramé T., Sananès N., Fritz G., Boudier E., Aissi G., Favre R., Langer B.* Placental abruption: risk factors, management and maternalfetal prognosis. Cohort study over 10 years. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 179: 100–104. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.026
21. *Ballabh P.* Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. Clin Perinatol 2014; 41(1): 47–67. DOI: 10.1016/j.clp.2013.09.007
22. *Furukawa S., Doi K., Furuta K., Sameshima H.* The effect of placental abruption on the outcome of extremely premature infants. J Matern Fetal Neonatal Med 2015; 28(6): 705–708. DOI: 10.3109/14767058.2014.929109
23. *Dani C., Poggi C., Bertini G., Pratesi S., Di Tommaso M., Scarselli G., Rubaltelli F.F.* Method of delivery and intra-ventricular haemorrhage in extremely preterm infants. J Matern Fetal Neonatal Med 2010; 23(12): 1419–1423. DOI: 10.3109/14767051003678218
24. *Chen H.-J., Wei K-L., Zhou C.-L., Yao Y.J., Yang Y.J., Fan X.F. et al.* Incidence of brain injuries in premature infants with gestational age ≤34 weeks in ten urban hospitals in China. World J Pediatr 2013; 9(1): 17–24. DOI: 10.1007/s12519–012–0395–8
25. *Сидельникова В.М., Кирюшников П.А.* Гемостаз и беременность. М.: Триада Х, 2004; 208 с. [*Sidel'nikova V.M., Kirjushnikov P.A.* Hemostasis and pregnancy. M.: Triada X, 2004; 208 p. (in Russ.)]
26. *Côté-Poirier G., Bettache N., Côté A.M., Mahone M., Morin F., Cumyn A. et al.* Evaluation of Complications in Postpartum Women Receiving Therapeutic Anticoagulation. Obstet Gynecol 2020; 136(2) :394–401. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003971
27. *Snyder E.J., Pruthi S., Hernanz-Schulman M.* Characterization of germinal matrix hemorrhage in extremely premature infants: recognition of posterior location and diagnostic pitfalls. Pediatr Radiol 2021; 6: 384–347. DOI: 10.1007/s00247–021–05189–3
28. *Wu T., Wang Y., Xiong T., Huang S., Tian T., Tang J. et al.* Risk factors for the deterioration of periventricular-intraventricular hemorrhage in preterm infants. Sci Rep. 2020; 10(1): 13609. DOI: 10.1038/s41598–020–70603-z
29. *Тулеева Т.И., Диханбаева Г.А., Есетова А.А., Досыбаева* Г.Н. Эпидемиология эпилепсии у детей в Южно-казахстанской области. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2018; 3: 435–438. [*Tuleyeva T.I., Dikhanbayeva G.A., Yesetova A.A., Dosybayeva G.N.* Epidemiology of epilepsia in children of the south Kazakhstan region. Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta 2018; 3: 435–438. (in Russ.)]
30. *Дульнев В.В., Зуева Г.А., Кулова О.Ю., Егорова Н.А., Троянова К.Н.* Особенности эпидемиологии детского церебрального паралича у детей Тверской области. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017; 7(7): 1350–1352. [*Dul'nev V.V., Zueva G.A., Kulova O.Yu., Egorova N.A., Trojanova K.N.* Features of the epidemiology of infantile cerebral palsy in children of the Tver region. Bjulleten' meditsinskikh internet-konferentsii 2017; 7(7): 1350–1352. (in Russ.)]

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

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

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

Особенности неврологического статуса у детей с расстройствами аутистического спектра

К.Р. Забирова[1], Р.Г. Гамирова[1, 2], Е.А. Горобец[1], Д.Д. Гайнетдинова[3], С.Я. Волгина[3]

[1]ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;
[2]ГАУЗ «Детская городская больница №8», Казань, Россия;
[3]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Features of neurological status in children with autism spectrum disorders

K.R. Zabirova[1], R.G. Gamirova[1, 2], E.A. Gorobets[1], D.D. Gaynetdinova[3], S.Ya. Volgina[3]

[1]Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;
[2]Children's City Hospital No. 8, Kazan, Russia;
[3]Kazan State Medical University, Kazan, Russia

В статье анализируются особенности неврологического статуса, характеризуются групповые различия двигательных особенностей у детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от наличия и тяжести задержки психоречевого развития.
Материал и методы. Проведен анализ неврологического статуса 51 ребенка — 43 (84%) мальчиков и 8 (16%) девочек в возрасте от 3 до 10 лет с расстройствами аутистического спектра по данным историй развития за период с 2016 по 2021 г. Все пациенты были разделены на 2 группы согласно критерию наличия или отсутствия грубой задержки психоречевого развития. В 1-ю группу включены 23 (45%) ребенка с тяжелыми формами задержки психоречевого развития, во 2-ю — 28 (55%) пациентов с легкими формами либо без задержки психоречевого развития.
Результаты. Для детей 1-й группы было характерно преобладание диффузной мышечной гипотонии (96%); стереотипий, проявляющихся в виде движений «крылышек» (22%), иных стереотипных движений (48%); при этом такие нарушения, как эхолалия, атаксия, синдром пирамидной недостаточности и страбизм одинаково часто встречались в обеих группах.
Заключение. Анализ данных показал преобладание ряда неврологических нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих грубую задержку психоречевого развития, а также позволил выявить неврологические особенности, характерные для детей с расстройствами аутистического спектра безотносительно к уровню психоречевого развития.

Ключевые слова: *дети, расстройства аутистического спектра, задержка психоречевого развития, неврологический статус, двигательные нарушения, стереотипные движения, пирамидная недостаточность.*

Для цитирования: *Забирова К.Р., Гамирова Р.Г., Горобец Е.А., Гайнетдинова Д.Д., Волгина С.Я. Особенности неврологического статуса у детей с расстройствами аутистического спектра. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 153–157. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–153–157*

The article analyzes the features of the neurological status, characterizes group differences in motor functions in children with autism spectrum disorders depending on the presence and severity of delayed psychological and speech development.
Material and methods. The analysis of data on the neurological status of children with autism spectrum disorders was based on 51 patients records for the period from 2016 to 2021; 43 boys (84%) and 8 girls (16%) aged 3 to 10 years. All patients were divided into 2 groups according to the criterion of the presence or absence of a severe delay in psychological and speech development. The first group included children with severe forms of delayed psychological and speech development — 23 (45%), the second — 28 (55%) patients with mild forms or without delayed psychological and speech development.
Results. The children in the first group were characterized by the predominance of diffuse muscular hypotension (96%); stereotypies manifested in movements looking like «wings» (22%), other stereotyped movements (48%); disorders such as echolalia, ataxia, pyramidal insufficiency syndrome, and strabismus were equally common in both groups.
Conclusion. Analysis of the data showed the predominance of several neurological disorders in children with autism spectrum disorders who have a severe delay in psychological and speech development and made it possible to identify neurological characteristics of children with autism spectrum disorders regardless of the level of psychological and speech development.

Key words: *children, autism spectrum disorders, mental retardation, neurological status, movement disorders, stereotyped movements, pyramidal insufficiency.*

For citation: *Zabirova K.R., Gamirova R.G., Gorobets E.A., Gaynetdinova D.D., Volgina S.Ya. Features of neurological status in children with autism spectrum disorders. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 153–157 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–153–157*

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Забирова Карина Ришатовна — студентка V курса направления «Лечебное дело» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000–0002–4501–126X.
e-mail: karinazabir@yandex.ru
Гамирова Римма Габдульбаровна — к.м.н., доц., и.о. зав. кафедрой неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории «Нейрокогнитивные исследования», зав. отделением видео-ЭЭГ-мониторинга Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета, врач-невролог Детской городской больницы №8, ORCID: 0000–0002–8582–592X.
Горобец Елена Анатольевна — к.фил.н., доц., зав. кафедрой прикладной и экспериментальной лингвистики, рук. научно-исследовательской лаборатории «Нейрокогнитивные исследования», зав. Центром патологии речи Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000–0002–3859–5543.
420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18
Гайнетдинова Дина Дамировна — д.м.н., проф., и.о. зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4255–9107
Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4147–2309.
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый сотый ребенок страдает расстройствами аутистического спектра. Расстройства аутистического спектра — это группа расстройств, которые характеризуются нарушениями в социальном взаимодействии, стереотипным и ограниченным набором действий и интересов. Проблема распространенности расстройств аутистического спектра является глобальной в связи с тем, что у детей данной категории высокие риски отсутствия социализации и недееспособности в будущем [1]. Широкое распространение проблемы побуждает исследователей к более детальному поиску причин неуклонного роста появления таких расстройств. Специалисты сталкиваются с трудностями в ранней диагностике расстройств аутистического спектра и аутизма вследствие отсутствия патогномоничных симптомов истинного аутизма и синдромологического варианта аутистического поведения. В связи с этим интерес представляют методы своевременной диагностики [2]. Особое внимание необходимо уделять изучению неврологических изменений, наблюдаемых у детей с расстройствами аутистического спектра.

Существуют различные теории патогенеза расстройств аутистического спектра, но в большинстве случаев указывается на формирование аномальных связей в головном мозге. Исследования на животных моделях продемонстрировали наличие аномальных связей мозга, при которых имеется избыточная локальная связь в лобной и теменной областях и слабая связь между лобной и затылочной корой или корой и подкорковыми образованиями. Это может быть связано с широким спектром двигательных расстройств, например нарушениями походки, координации, имитации движений и праксиса при расстройствах аутистического спектра [3]. Мозжечок участвует в определении воспринимаемой сенсорной информации, поэтому нарушения в его работе и связях с другими отделами мозга способствуют возникновению атипичной сенсорной обработки, а также развитию двигательных нарушений. При этом увеличение количества клеток Пуркинье приводит к сенсорной гипореактивности, а их недостаток — к гиперреактивности [4]. Данные функциональных нейровизуализационных исследований у пациентов с расстройствами аутистического спектра показывают нарушение связей между мозжечком, неокортексом, лобным и таламическим отделами [5].

Двигательные нарушения. Для детей с расстройствами аутистического спектра характерен широкий спектр неврологических нарушений. Распространенность двигательных нарушений при этой патологии составляет 50–85% и существенно ограничивает дальнейшее развитие ребенка [6]. Аутистические черты включают проявления таких аномальных моделей поведения, как стереотипные и ограниченные интересы, приверженность строго определенным не меняющимся планам, стереотипные повторяющиеся двигательные акты и однообразное взаимодействие с предметами. Имеются также дискоординация, атаксия, наличие патологических рефлексов, диффузная мышечная гипотония, нарушения походки и контроля мелкой моторики [7].

Сенсорные расстройства. В DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) проблемы сенсорной обработки были включены в качестве одного из основных признаков среди диагностических критериев. Распространенность сенсорных нарушений при расстройствах аутистического спектра варьирует от 45 до 95% [8]. Симптомы характеризуются повышенной чувствительностью к сенсорным стимулам, продолжительной реакцией на них, недостаточной чувствительностью (сниженной и замедленной реакцией) или атипичными реакциями (глубоким исследованием стимулов вследствие нераспознавания их должным образом) [9].

Большой интерес вызывают внутригрупповые индивидуальные различия в проявлениях расстройств аутистического спектра. Исследования с использованием данного подхода продемонстрировали взаимосвязь между двигательными способностями и основными симптомами расстройств аутистического спектра. Отмечается, что более тяжелые варианты заболевания коррелируют с более тяжелыми двигательными нарушениями. Что касается когнитивного развития, более низкий IQ связан с более выраженными моторными расстройствами [10].

Серьезные дискуссии в литературе посвящены наличию взаимосвязи между двигательными способностями, уровнем когнитивного развития и степенью тяжести расстройств аутистического спектра. Исследователи сообщают, что сенсомоторный дефицит может быть связан с тяжестью основных симптомов заболевания, включая социально-коммуникативные и когнитивные [11]. С точки зрения неврологии значительная корреляция между когнитивными и двигательными способностями может указывать на патологию систем мозга, которые способствуют развитию как двигательных, так и когнитивных функций у людей с расстройствами аутистического спектра. Приблизительно у 70–75% детей с расстройствами аутистического спектра наблюдается умственная отсталость разной степени тяжести (возможно, вторичная). Некоторые исследования обнаружили значительную положительную корреляцию между уровнем IQ и двигательными функциями [12].

К наиболее часто упоминаемым факторам, связанным с наличием и характером атипичных движений при расстройствах аутистического спектра, относится время появления экспрессивной речи. Клиническая практика показывает, что у детей с расстройствами аутистического спектра с задержкой речи имеются характерные двигательные нарушения.

Как правило, это проявляется нарушением мелкой моторики в одной либо обеих руках [12].

Цель исследования: оценка неврологического статуса у детей с расстройствами аутистического спектра, выявление связи особенностей неврологического статуса со степенью выраженности задержки психо-речевого развития.

Характеристика детей и методы исследования

Проведены клинико-неврологический осмотр и анализ медицинской документации пациентов, обращавшихся в Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины Казанского федерального университета и Детской городской больницы №8 Казани по поводу наличия неврологической симптоматики. Были отобраны истории развития (форма 086-у) за период 2016–2021 гг., соответствующие следующим критериям включения: наличие подтвержденного диагноза «расстройства аутистического спектра»; несиндромологические варианты расстройств аутистического спектра; возраст детей от 3 до 10 лет. В итоге в выборку вошел 51 ребенок.

В процессе исследования оценивали неврологический статус пациентов, анализировали результаты дополнительных обследовании. В выборку вошли 43 (84%) мальчика и 8 (16%) девочек, соотношение по полу 5:1. Пациенты были разделены на группы согласно наличию или отсутствию грубой задержки психоречевого развития на основании данных медицинской документации. В 1-ю группу вошли 23 (45%) ребенка с тяжелыми формами задержки психоречевого развития, во 2-ю группу — 28 (55%) пациентов с легкими формами и без задержки психоречевого развития.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ статистического модуля Excel MS Office 2016. Достоверными считали различия при $p<0,05$. Показатели отношения рисков (ОР) и их 95% доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали с использованием программы Revman 5.4 Software. В работе использовали параметрические методы анализа данных.

Таблица 1. **Гендерный состав пациентов с расстройствами аутистического спектра в 1-й и 2-й группах (*n*=51)**
Table 1. **Gender characteristics of patients with autism spectrum disorders in groups 1 and 2 (*n*=51)**

Пол	1-я группа (*n*=23)	2-я группа (*n*=28)
Мальчики	20 (87%)	23 (82%)
Девочки	3 (13%)	5 (18%)

Результаты и обсуждение

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. В ходе исследования рассмотрено распределение пациентов с учетом гендерных особенностей и установлено преобладание мальчиков ($p<0,00001$). В целом в исследованиях отмечается преобладание расстройств аутистического спектра у мальчиков; так, в исследовании A. Arteaga и соавт. [13] обнаруживается преобладание пациентов мужского пола в 8,5 раза.

По результатам неврологического осмотра диффузная мышечная гипотония была выявлена у 75% пациентов (табл. 2). Наиболее выраженные различия по частоте выявления диффузной мышечной гипотонии наблюдались в 1-й группе 1 по сравнению со 2-й группой ($p=0,002$).

По мнению Y. Wuang и соавт. [14], мышечная гипотония у детей с расстройствами аутистического спектра может быть связана с трудностями сенсорной обработки в регуляции мышечной выносливости и тонуса. Схожие данные о двигательных нарушениях у детей с расстройствами аутистического спектра встречаются также у X. Ming и соавт. [15], которые обследовали 154 ребенка и обнаружили мышечную гипотонию в 51% случаев, пирамидную недостаточность (включая опору «на цыпочки») в 19% случаев. Почти у 50% обследуемых наблюдались стереотипии,

Таблица 2. **Сравнительная оценка данных неврологического статуса в исследуемых группах**
Table 2. **Comparative analysis of neurological status data in groups**

Признак	Всего (*n*=51)	1-я группа (*n*=23)	2-я группа (*n*=28)	ОР	95% ДИ	*p*
Диффузная мышечная гипотония	38 (75%)	22 (96%)	16 (57%)	1,67	1,20–2,33	0,002
Стереотипные движения	21 (41%)	11 (48%)	10 (36%)	1,34	0,70–2,58	0,38
Моторная неловкость	20 (39%)	10 (43%)	10 (36%)	1,22	0,62–2,41	0,57
Эхолалия	14 (27%)	8 (35%)	6 (21%)	1,62	0,66–4,01	0,29
Движения «крылышки»	6 (12%)	5 (22%)	1 (4%)	6,09	0,76–48,48	0,09
Атаксия	7 (14%)	4 (17%)	3 (11%)	1,62	0,40–6,53	0,50
Пирамидная недостаточность (опора «на цыпочки»)	9 (18%)	3 (13%)	6 (21%)	0,61	0,17–2,17	0,44
Страбизм	7 (14%)	3 (13%)	4 (14%)	0,91	0,23–3,67	0,90

Примечание. ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал.

проявляющиеся в виде различных повторяющихся действий (взмахи руками, топанье). Характерные для детей с расстройствами аутистического спектра стереотипные движения в виде махания «крылышками», зафиксированные нами в 12% случаев, имели тенденцию к преобладанию среди детей 1-й группы (p=0,09). L. Morgan и соавт. [16] также обнаружили у детей с расстройствами аутистического спектра высокую частоту стереотипных движений с предметами (опрокидывание, вращение) и без них (хлопанье в ладоши). Эхолалия встречалась с одинаковой частотой у детей обеих групп. По мнению J. Pruccoli и соавт. [17], эхолалия у детей с расстройствами аутистического спектра представляет собой активную стратегию развития альтернативного способа коммуникации, позволяющего общаться и исследовать внешний мир, что и обусловливает ее преобладание у детей с расстройствами аутистического спектра, имеющих с этим определенные трудности. В нашем исследовании атаксия встречалась нечасто (у 14% детей), однако в исследовании L. Bell и соавт. [18] она отмечалась значительно чаще (у 35% детей); авторы объясняют такие значения более тяжелым вариантом аутизма. Моторная неловкость в нашей выборке пациентов отмечалась в 39% случаев. В своем исследовании L. Maniscalo и соавт. [19] обнаружили, что наиболее частыми неврологическими симптомами были неуклюжесть, сохранение примитивных рефлексов, нарушения крупной и мелкой моторики, постурального контроля (58%), одновременно 52% выборки страдали сенсорными расстройствами. При этом осанка, мышечный тонус, координация и равновесие были нарушены у 30% детей. Исследования M. Kaur и соавт. [12] в области двигательных нарушений также показали, что у детей с расстройствами аутистического спектра имеется дефицит основных навыков контроля моторики в 28% случаев, нарушения походки — в 27%.

В нашем исследовании прослеживается взаимосвязь между количественной характеристикой двигательных нарушений и наличием задержки психоречевого развития. Неврологические двигательные нарушения наблюдались у 46 (90%) детей с расстройствами аутистического спектра с относительно одинаковой частотой в обеих группах, однако наиболее выраженные проявления наблюдались у детей с расстройствами аутистического спектра из 1-й группы (36%) по сравнению со 2-й группой (24,7%). В ряде случаев наблюдалась корреляция задержки речи и двигательных нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра, что согласуется с результатами исследований M. Kaur и соавт. [12], в которых отмечено, что дети с расстройствами аутистического спектра и задержкой речевого развития выполняют действия, требующие вовлечения мелкой моторики, медленнее, чем дети с типичным развитием.

Заключение

В нашем исследовании неврологические двигательные нарушения выявлены у детей как с тяжелыми формами задержки психоречевого развития, так и с легкими формами/без задержки психоречевого развития. У детей с тяжелыми формами задержки психоречевого развития преобладали такие нарушения, как синдром диффузной мышечной гипотонии и стереотипные движения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Zeidan J., Fombonne E., Scorah J., Ibrahim A., Durkin M.S., Saxena S. et al.* Global prevalence of autism: A systematic review update. Autism Res 2022; 15(5): 778–790. DOI: 10.1002/aur.2696
2. *Макушкин Е.В., Макаров И.В., Пашковский В.Э.* Распространенность аутизма: подлинная и мнимая. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119(2): 80–86. [*Makushkin E.V., Makarov I.V., Pashkovskij V.E.* The prevalence of autism: real and imaginary. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova 2019; 119(2): 80–86. (in Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro201911902180
3. *Posar A., Visconti, P.* Sensory abnormalities in children with autism spectrum disorder. J de Pediatria 2018; 94(4): 342–350. DOI: 10.1016/j.jped.2017.08.008
4. *Mulligan S., Douglas S., Armstrong C.* Characteristics of Idiopathic Sensory Processing Disorder in Young Children. Frontiers in integrative neuroscience 2021; 15: 647928. DOI: 10.3389/fnint.2021.647928
5. *Crippa A., Del Vecchio G., Busti S., Ceccarelli, Nobile M., Arrigoni F., Brambilla P.* Cortico-Cerebellar Connectivity in Autism Spectrum Disorder: What Do We Know So Far? Front Psychiatry 2016; 7: 20. DOI: 10.3389/fpsyt.2016.00020
6. *Bhat A.N.* Is Motor Impairment in Autism Spectrum Disorder Distinct From Developmental Coordination Disorder? A Report From the SPARK Study. Physical Ther 2020; 100(4): 633–644. DOI: 10.1093/ptj/pzz190
7. *Keller R., Costa T., Imperiale D., Bianco A., Rondini E., Hassiotis A., Bertelli M.O.* Stereotypies in the Autism Spectrum Disorder: Can We Rely on an Ethological Model? Brain Scie 2021; 11(6): 762. DOI: 10.3390/brainsci11060762
8. *Kojovic N., Ben Hadid L., Franchini M., Schaer M.* Sensory Processing Issues and Their Association with Social Difficulties in Children with Autism Spectrum Disorders. J Clin Med 2019; 8(10): 1508. DOI: 10.3390/jcm8101508
9. *Purpura G., Cerroni F., Carotenuto M., Nacinovich R., Tagliabue L.* Behavioural Differences in Sensorimotor Profiles: A Comparison of Preschool-Aged Children with Sensory Processing Disorder and Autism Spectrum Disorders. Children (Basel, Switzerland) 2022; 9(3): 408. DOI: 10.3390/children9030408
10. *Surgent O. J., Walczak M., Zarzycki O., Ausderau K., Travers B.G.* IQ and Sensory Symptom Severity Best Predict Motor Ability in Children With and Without Autism Spectrum Disorder. J Autism Developmental Dis 2021; 51(1): 243–254. DOI: 10.1007/s10803–020–04536-x
11. *Neely K.A., Mohanty S., Schmitt L.M., Wang Z., Sweeney J.A., Mosconi M.W.* Motor Memory Deficits Contribute to Motor Impairments in Autism Spectrum Disorder. J Autism

Developmental Dis 2019; 49(7): 2675–2684. DOI: 10.1007/s10803–016–2806–5

12. *Kaur M., M Srinivasan S., N Bhat A.* Comparing motor performance, praxis, coordination, and interpersonal synchrony between children with and without Autism Spectrum Disorder (ASD). Res Development Dis 2018; 72: 79–95. DOI: 10.1016/j.ridd.2017.10.025
13. *Arteaga A., Vélez E., Cornejo W., Solarte R., Lobo A., Jaramillo V., Otero J.* Epilepsy and electroencephalographic abnormalities in patients with diagnosis of idiopathic autism spectrum disorder in Medellín. Int J Psychol Res 2021; 14(1): 115–120. DOI: 10.21500/20112084.5335
14. *Wuang Y.P., Huang C.L., Tsai H.Y.* Sensory Integration and Perceptual-Motor Profiles in School-Aged Children with Autistic Spectrum Disorder. Neuropsychiatr Dis Treat 2020; 16: 1661–1673. DOI: 10.2147/NDT.S253337
15. *Ming X., Brimacombe M., Wagner G.C.* Prevalence of motor impairment in autism spectrum disorders. Brain Dev. Brain Develop 2007; 29(9): 565–570. DOI: 10.1016/j.braindev.2007.03.002
16. *Morgan L., Wetherby A.M., Barber A.* Repetitive and stereotyped movements in children with autism spectrum disorders late in the second year of life. J Child Psychol Psychiatr 2008; 49(8): 826–837. DOI: 10.1111/j.1469–7610.2008.01904.x
17. *Pruccoli J., Spadoni C., Orsenigo A., Parmeggiani A.* Should Echolalia Be Considered a Phonic Stereotypy? A Narrative Review. Brain Scie 2021; 11(7): 862. DOI: 10.3390/brainsci11070862
18. *Bell L., Wittkowski A., Hare D.J.* Movement Disorders and Syndromic Autism: A Systematic Review. J Autism Developmental Dis 2019; 49(1): 54–67. DOI: 10.1007/s10803–018–3658-y
19. *Maniscalco L., Frédérique B. B., Roccella M., Matranga D., Tripi G.* A Preliminary Study on Cranio-Facial Characteristics Associated with Minor Neurological Dysfunctions (MNDs) in Children with Autism Spectrum Disorders (ASD). Brain Scie 2020; 10(8): 566. DOI: 10.3390/brainsci10080566

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета» (Приоритет-2030).

This work was supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

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.

Влияние дисбиоза слизистых оболочек носа и ротоглотки на состояние среднего уха у детей с врожденными расщелинами неба

И.Г. Андреева[1], Р.Н. Мамлеев[1, 2], Д.И. Марапов[2], О.В. Нестеров[3]

[1]ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;
[3]Казанская государственная медицинская академия, филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

The influence of nasal and oropharyngeal mucosal dysbiosis on the condition of the middle ear in children with congenital cleft palate

I.G. Andreeva[1], R.N. Mamleev[1, 2], D.I. Marapov[2], O.V. Nesterov[3]

[1]Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;
[2]Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
[3]Kazan State Medical Academy, Branch Campus of the Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

Нарушения микробиоценоза полости носа и ротоглотки у детей с врожденными расщелинами неба представляют серьезные терапевтические трудности. Колонизация патобионтами верхних дыхательных путей и хронический аденоидит чреваты развитием острого гнойного среднего отита и хронического экссудативного среднего отита. Авторами изучались дисбиоз слизистых оболочек носа и ротоглотки у пациентов перед плановой уранопластикой и влияние дисбиотических проявлений на состояние среднего уха в послеоперационном периоде. Проанализированы результаты микробиологического исследования 80 мазков из полости носа и ротоглотки у пациентов с врожденными расщелинами неба. Среди культурально-позитивных результатов у пациентов в клинико-лабораторной ремиссии ЛОР-инфекций превалирует дисбиоз II–III степеней, часто отмечается наличие бактериально-бактериальных и бактериально-грибковых ассоциаций, отмечено преобладание грамотрицательной микрофлоры. Выявлены увеличение частоты перфораций барабанной перепонки при бактериально-грибковых ассоциациях, появление ретракционных карманов при наличии грамотрицательной микрофлоры, связь между дисбиозом III степени и появлением гнойных средних отитов после уранопластики.
Заключение. Нарушения микробиоценоза у больных с врожденными расщелинами неба в преддверии уранопластики обусловливают необходимость включения микробиологического исследования в лист предоперационной подготовки и персонифицированного подхода к проведению периоперационной антибиотикопрофилактики.

Ключевые слова: *дети, микробиота, дисбиоз слизистых, расщелина неба, уранопластика, ретракционный карман, экссудативный средний отит.*

Для цитирования: *Андреева И.Г., Мамлеев Р.Н., Марапов Д.И., Нестеров О.В. Влияние дисбиоза слизистых оболочек носа и ротоглотки на состояние среднего уха у детей с врожденными расщелинами неба. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 158–162. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–158–162*

Disturbance of the microbiocenosis of the nasal cavity and oropharynx in children with congenital cleft palate presents serious therapeutic difficulties. Pathobionts colonizing the upper respiratory tract and chronic adenoiditis pose a threat of acute purulent otitis media and chronic otitis media with effusion. The authors studied nasal and oropharyngeal mucosal dysbiosis in patients before elective uranoplasty and the effect of dysbiotic manifestations on the condition of the middle ear in the postoperative period. The results of microbiological examination of 80 swabs from the nasal cavity and oropharynx in patients with congenital cleft palate were analyzed. Among the culture-positive results in patients in clinical and laboratory remission of ENT-infections dysbiosis of 2–3 degrees prevails, the presence of bacterial-bacterial and bacterial-fungal associations is often noted, the predominance of gram-negative microflora is noted. There was an increase in the frequency of perforations of the tympanic membrane in the presence of bacterial and fungal associations, the appearance of retraction pockets in the presence of gram-negative microflora, the relationship between grade 3 dysbiosis and the appearance of purulent otitis media after uranoplasty were revealed. Conclusion. Disturbance of microbiocenosis in patients with congenital cleft palate before uranoplasty requires the inclusion of a microbiological study in the preoperative preparation schedule and a personalized approach to perioperative antibiotic prophylaxis.

Key words: *children, microbiota, mucosal dysbiosis, cleft palate, uranoplasty, retraction pocket, otitis media with effusion.*

For citation: *Andreeva I.G., Mamleev R.N., Marapov D.I., Nesterov O.V. The influence of nasal and oropharyngeal mucosal dysbiosis on the condition of the middle ear in children with congenital cleft palate. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 158–162 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–158–162*

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Андреева Ирина Геннадьевна — врач-оториноларинголог Детской республиканской клинической больницы,
ORCID: 0000–0001–9669–2707
e-mail: arisha.andreeva2008@mail.ru
420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Мамлеев Раушан Нурович — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-клинический фармаколог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0001–7849–3202

Марапов Дамир Ильдарович — к.м.н., преподаватель учебно-методического центра «Бережливые технологии в здравоохранении» Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–2583–0599
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Нестеров Олег Викторович — к.м.н., зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Казанской государственной медицинской академии, филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000–0002–3298–1224
420012 Казань, ул. Муштари, д. 11

Понятие «микробиота» определяет взаимоотношения микробов, их генетического материала внутри отдельной экосистемы на определенной «географической территории» макроорганизма в данное время [1]. Микробиота полости носа здорового человека представлена в основном кокками, преимущественно коагулазаотрицательными стафилококками, зеленящими стрептококками, непатогенными грамположительными палочками рода *Corynebacterium*, редко — грамотрицательными непатогенными нейссериями. Индигенную флору глотки у здоровых детей составляют α- и γ-гемолитические стрептококки и некоторые анаэробные бактерии [2–4]. Транзиторная микрофлора встречается в 2–25% случаев в количестве менее 10^2 КОЕ/мл. В полости рта микробиота насчитывает более 700 видов бактерий, которые оказывают антагонистическое действие патобионтам и поддерживают иммунитет (специфический и неспецифический) [5]. Клинически значимые изменения в биотопах в виде уменьшения показателей нормофлоры обратно коррелируют с увеличением патогенов, что приводит к дисбиозу слизистых оболочек [6, 7]. Согласно классификации дисбиозов слизистых оболочек полости ротоглотки (по В.В. Хазановой, 1996), выделяют 4 степени. При I степени дисбиоза несущественно повышено количество одного представителя условно-патогенной флоры и сохранен видовой состав нормофлоры. При II степени снижается количество нормофлоры и появляется 2–3 вида патогенов. III степень дисбиоза характеризуется отсутствием индигенной аутохтонной флоры или ее резким снижением, повышением количества *Staphylococcus aureus*, энтеробактерий, фузобактерий, коагулазонегативных стафилококков и грибов рода *Candida*. Наличие высоких титров различных патогенов, ассоциаций (бактериально-бактериальных и бактериально-грибковых), вызывающих грубые морфологические изменения в тканях, в сочетании с яркими клиническими проявлениями воспаления свидетельствуют о IV степени дисбиоза (декомпенсация) [7, 8].

В исследовании S.A. Tawfik и соавт. (2016) [9] с помощью сканирующей электронной микроскопии и мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлена положительная корреляция между биопленками аденоидов и микробами, которые привели к хроническому экссудативному среднему отиту. По данным авторов, в 80% образцов экссудата среднего уха были найдены *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, S. aureus*; в 96% случаев в аденоидах определялись патогены среднего уха, при этом в 75% имелись полимикробные ассоциации. Аденоиды имели высокую степень градации биопленки, оказывающей большее влияние на развитие хронического экссудативного среднего отита, чем механическая обструкция аденоидами слуховой трубы. Ученые обосновали положительную роль аденотомии как ликвидации хронического очага инфекции при лечении экссудативного среднего отита [9].

H. Fagö-Olsen и соавт. (2019) [10], проанализировав комбинированный микробиом небных миндалин и аденоидов с помощью пиросеквенирования гена 16S рРНК, обнаружили в исследуемых группах *S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis,* в основном в аденоидах. Авторы считают, что основным резервуаром для потенциальных возбудителей острого гнойного среднего отита и экссудативного среднего отита служат именно аденоиды.

Наиболее часто встречающаяся бактерия при экссудативном среднем отите — *Alloiococcus otitidis* — определяется методом ПЦР и сканирующей электронной микроскопией. *A. otitidis* способен образовывать не только одновидовые биопленки, но и полимикробные, в том числе с *H. influenzae*, усиливая ее резистентность к антибиотикам. Данные исследования опровергают версию об абактериальной природе экссудативного среднего отита [10]. C.L. Chan и соавт. (2016) [11, 12], исследовав микробиоту экссудата из среднего уха при экссудативном среднем отите, обнаружили преобладание *Alloiococcus otitidis* (23%) над остальными микробами, такими как *Haemophilus* (22%), *Moraxella* (5%) и *Streptococcus* (5%). Вместе с тем ученые установили, что микробиота экссудата при экссудативном среднем отите достоверно отличается от микробиоты аденоидов.

В качестве пробиотиков, направленных на восстановление нормобиоценоза, ингибирование роста *A. otitidis* и типичных респираторных патогенов, показали эффективность 5 штаммов *Streptococcus salivarius* [13, 14]. Однако роль дисбиотических изменений как предиктора патологии среднего уха у пациентов с врожденными расщелинами неба остается малоисследованной.

Цель исследования: определить степень дисбиоза слизистых оболочек носа и ротоглотки у пациентов перед плановой уранопластикой и оценить влияние дисбиотических проявлений на состояние среднего уха в послеоперационном периоде.

Характеристика детей и методы исследования

Проанализированы результаты посева 80 мазков, взятых из полости носа и ротоглотки у пациентов с врожденными расщелинами неба в клинико-лабораторной ремиссии ЛОР-патологии перед уранопластикой: 40 пациентов с изолированной расщелиной неба и 40 пациентов со сквозной расщелиной неба. Из исследования исключены пациенты с дисбиозом слизистых оболочек IV степени, которая расценивалась как эпизод острого или обострения хронического воспалительного процесса в носоглотке [3].

Проанализировано влияние дисбиотических изменений слизистых оболочек в катамнезе через 2–3 года на отоскопическую картину. С целью изучения связи между количественными данными

использовали коэффициент ранговой корреляции ρ Спирмена, для оценки силы связи между номинальными показателями применяли V Крамера, при сравнении относительных показателей был использован показатель отношения шансов.

Результаты и обсуждение

У 18 (22,5%) из 80 пациентов результаты мазков были культурально-негативными, т.е. отмечалось отсутствие роста патогенной микрофлоры или высевалась нормофлора. Культурально-негативные результаты свидетельствовали о предлеченности антибиотиками и/или антисептиками на этапе подготовки пациентов к уранопластике.

При врожденной расщелине неба происходит закономерное обсеменение слизистых оболочек патобионтами, нехарактерными для данной микробиоты, вследствие заброса пищи в носоглотку и полость носа. У 62 (77,5%) пациентов получены культурально-позитивные результаты посевов, которые мы классифицировали по степеням дисбиоза слизистых оболочек. По нашим данным, у пациентов с врожденными расщелинами неба перед плановой уранопластикой часто встречается дисбиоз слизистых оболочек II и III степеней: в полости носа с частотой 63,75% в полости ротоглотки — 62,5%. По данным анамнеза, эти пациенты часто болели воспалительными заболеваниями ЛОР-органов, что согласуется с данными литературы [15]. Мы обратили внимание на увеличение количества бактериально-бактериальных и бактериально-грибковых ассоциаций (36,25% — полость носа; 31,25% — полость ротоглотки), которые взаимно усиливают патогенные свойства микробов и формируют биопленки, что увеличивает риск терапевтической неудачи при эрадикации возбудителя.

При распределении выделенных патобионтов согласно типу врожденной расщелины неба выявлено, что клинически значимой разницы в микробном пейзаже при микробиологических исследованиях мазков у пациентов с изолированной и сквозной расщелиной неба из полости носа и ротоглотки нет (p>0,05). Идентичность микрофлоры в разных биотопах объясняется анатомическим пороком: фактор расщелины неба предполагает наличие единой полости и объединение трех биотопов (носа, ротоглотки, полости рта) в один единый биотоп.

Нами отмечено некоторое преобладание грамотрицательной микрофлоры в полости носа у пациентов с врожденными расщелинами неба любых типов (47,5% при изолированной, 45,0% при сквозной расщелине неба; p>0,05), что согласуется с данными литературы [16]. Выделение микрофлоры, в том числе из списка самых опасных полирезистентных бактерий, так называемых ESKAPE-патогенов (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species)*, у пациентов обеих групп также свидетельствует в пользу выраженного дисбиоза в носоглотке и формирования хронического аденоидита [17, 18].

Наличием врожденной расщелины неба объясняются более высокая частота и степень тяжести респираторных инфекций, чем у детей без данного порока развития. При любом респираторном заболевании на догоспитальном этапе таким пациентам назначают антибиотики пенициллиновой группы, обладающие высокой активностью против *S. pneumoniae*, что приводит к его эрадикации из носо- и ротоглотки [19]. «Свободная территория» колонизируется грамотрицательной флорой, дополнительно происходит контаминация кишечной микрофлорой вследствие дуодено-гастроэзофагеальных рефлюксов и инфицирование больничной флорой из-за частых госпитализаций, при этом применение цефалоспоринов без строгих показаний также вносит вклад в формирование вторичной антибиотикорезистентности у флоры, населяющей носоглотку [20–22].

Анализируя результаты наблюдений за пациентами через 2–3 года, при проведении отоскопии мы констатировали статистически значимое увеличение частоты перфораций барабанной перепонки до 20,0% (p=0,01) при исходном наличии бактериально-грибковых ассоциаций в полости носа и ротоглотки (в отсутствие грибов рода *Candida spp.* частота перфораций барабанной перепонки составляла 1,3% в обеих группах). Шансы развития стойкой перфорации барабанной перепонки при наличии грибковых ассоциаций рода *Candida spp*. в полости носа и ротоглотки увеличивались в 18,5 раза (95% доверительный интервал — ДИ 1,0–353,0). Связь признаков наличия грибковых ассоциаций в анализах и появление в будущем мезотимпанита была средней силы (V Крамера 0,289). По данным литературы, грибы рода *Candida* оказывают местное иммуносупрессивное воздействие, образуют с бактериями ко-патогенный альянс, способствуют усилению адгезивных свойств микробов и высокой устойчивости к антимикробным препаратам. Возможно, этим можно объяснить увеличение частоты развития гнойных отитов после уранопластики у детей, в анализах которых исходно обнаруживались грибы рода *Candida spp*. [23].

Через 2–3 года после уранопластики нами отмечена связь появления ретракционных карманов в натянутой части барабанной перепонки с наличием грамотрицательной микрофлоры в мазках из полости носа (p=0,058) и отсутствием грамположительной микрофлоры в посевах из ротоглотки (p=0,043, связь средней силы V Крамера 0,226). Данные зарубежной литературы последних лет указывают на ведущую роль локального воспаления слизистой оболочки в барабанной полости в формировании ретракционных карманов барабанной перепонки [24, 25].

В течение 1–2 мес после уранопластики и симультанного шунтирования барабанной полости мы наблюдали увеличение частоты развития гнойных средних отитов у пациентов с дисбиозом III степени

слизистых оболочек полости носа (13,5%) и ротоглотки (14%), тогда как в отсутствие выраженного дисбиоза заболеваемость гнойным оитом составляла всего 3,3%; вместе с тем различия показателей не были статистически значимыми (p=0,247).

Наличие дисбиоза слизистых оболочек в полости носа, рото- и носоглотке при любых врожденных расщелинах неба служит важным патогенетическим звеном хронического воспаления в данных биотопах, приводящего к реактивной гипертрофии лимфоидной ткани и присоединению воспаления в среднем ухе. Развитие хронического аденоидита при сопутствующей небно-глоточной недостаточности способствует развитию экссудативного среднего отита. «Рефлюкс-отит», по данным многих исследователей, может быть причиной хронического тубоотита, который приводит к развитию экссудативного среднего отита и хронического гнойного среднего отита [26–28].

Выводы

1. Наличие врожденной расщелины неба приводит к объединению биотопов полости носа, носо- и ротоглотки в единый биотоп.

2. Высокая частота развития дисбиоза II и III степеней в полости носа и в полости ротоглотки у пациентов с врожденными расщелинами неба сопровождается увеличением количества микробных ассоциаций и развитием хронического аденоидита.

3. Эрадикация типичных «внебольничных» возбудителей ЛОР-инфекций у пациентов с врожденными расщелинами неба сопровождается колонизацией слизистых оболочек грамотрицательной микрофлорой, что в отдаленном послеоперационном периоде предрасполагает к развитию хронического отита ретракционного типа.

4. Ко-патогенный альянс бактерий с *Candida spp.* способствует формированию стойкой перфорации барабанной перепонки в поздние сроки после уранопластики.

5. Наличие дисбиоза слизистых оболочек III степени до уранопластики служит фактором риска развития гнойных средних отитов в ранние сроки после ее проведения.

6. Нарушения микробиоценоза у больных с врожденными расщелинами неба в преддверии уранопластики обусловливают необходимость включения микробиологического исследования в лист предоперационной подготовки и персонифицированного подхода к проведению периоперационной антибиотикопрофилактики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Никонова Е.Л., Попова Е.Н.* Микробиота. М.: Медиа Сфера, 2019; 256. [*Nikonova E.L., Popova E.N.* Mikrobiota. M.: Media Sfera, 2019; 256. (in Russ.)] URL: http://gastro-rsmu.ru/wp-content/uploads/2017/06/mikrobiota.pdf/ Ссылка активна на 28.05.2022
2. *Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Старостина А.Е., Лапченко А.С.* Клинико-микробиологическая характеристика дисбиотических изменений слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Медицинский Совет 2016; (6): 32–35. [*Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Gurov A.V., Izotova G.N., Starostina A.E., Lapchenko A.S.* Clinical and microbiological characteristics of dysbiotic changes in the oral and oropharyngeal mucosa. Meditsinskiy sovet 2016; 6: 32–35. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2016–6–32–35
3. *Полякова Т.С., Гуров А.В., Поливода А.М.* Современный взгляд на проблему терапии тонзиллофарингитов. РМЖ 2007; 15(2): 146. [*Polyakova T.S., Gurov A.V., Polivoda A.M.* A modern view on the problem of tonsillopharyngitis therapy. RMJ 2007; 15(2): 146. (in Russ.)]
4. *Кренделев М.С.* Нормальная микрофлора ротовой полости человека. Современные проблемы науки и образования 2015; 5: 635. [*Krendelev M.S.* Normal microflora of the human oral cavity. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2015; 5: 635. (in Russ.)]
5. *Papaioannou W., Gizani S., Haffajee A. D., Quirynen M., Mamai-Homata E., Papagiannoulis L.* The microbiota on different oral surfaces in healthy children. Oral Microbiol Immuno. 2009; 24: 183–189. DOI: 10.1111/j.1399–302X.2008.00493.x
6. *Шушпанова О.В., Никольский В.Ю., Колеватых Е.П.* Микробиоценоз полости рта у лиц с частичным отсутствием зубов. Российский стоматологический журнал 2015; 19(5): 10–12. [*Shushpanova O.V., Nikol'skij V.Yu., Kolevaty'kh E.P.* Microbiocenosis of the oral cavity in persons with partial absence of teeth. Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal 2015; 19(5): 10–12. (in Russ.)]
7. *Карпова Е.П., Гуров А.В., Бурлакова К.Ю.* Влияние состава микробиоты носоглотки на эффективность терапии при хроническом аденоидите и экссудативном среднем отите у детей. Вестник оториноларингологии. 2019; 84(6): 100–107. [*Karpova E.P., Gurov A.V., Burlakova K.Yu.* Possibility of treatment of chronic adenoiditis and otitis media with effusion in children, into account the role of the microbiota of the mucous of the nasopharynx. Vestnik Otorinolaringolii. 2019; 84(6): 100–107. (in Russ.)] DOI: 10.17116/otorino201984061100
8. *Хазанова В.В., Рабинович И.М., Земская Е.А., Рабинович О.Ф., Димитриева Н.А.* Изучение микробиоценоза при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта. Стоматология 1996; 75(2): 26. [*Khazanova V.V., Rabinovich I.M., Zemskaya E.A., Rabinovich O.F., Dimitrieva N.A.* The study of microbiocenosis in chronic diseases of the oral mucosa. Stomatologiya 1996; 75(2): 26. (in Russ.)]
9. *Tawfik S.A., Ibrahim A.A., Talaat I.M., El-Alkamy S.S., Youssef A.* Role of bacterial biofilm in development of middle ear effusion. Eur Arch Otorhinolaryngol 2016; 273(11): 4003–4009. DOI: 10.1007/s00405–016–4094–2
10. *Fagö-Olsen H., Dines L.M., Sørensen C.H., Jensen A.* 2019. The adenoids but not the palatine tonsils serve as a reservoir for bacteria associated with secretory otitis media in small children. mSystems 4:e00169–18. DOI: 10.1128/mSystems.00169–18
11. *Chan C.L., Richter K., Wormald P.J., Psaltis A.J., Vreugde S.* Alloiococcus otitidis Forms Multispecies Biofilm with Haemophilus influenzae: Effects on Antibiotic Susceptibility and Growth in Adverse Conditions. Front Cell Infect Microbiol 2017; 7: 344. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00344

12. *Chan C.L., Wabnitz D., Bardy J.J., Bassiouni A., Wormald P.J., Vreugde S., Psaltis A.J.* The microbiome of otitis media with effusion. Laryngoscope 2016; 126(12): 2844–2851. DOI: 10.1002/lary.26128
13. *Jörissen J., Broek M. F. L., Boeck I. D., Beeck W.V., Wittouck S., Boudewyns A. et al.* Case-control microbiome study of chronic otitis media with effusion in children points at Streptococcus salivarius as a pathobiont-inhibiting. mSystems 2021; 6(2): e00056–21. DOI: 10.1128/mSystems.00056–21
14. *Lappan R., Imbrogno K., Sikazwe C., Anderson D., Mok D., Coates H. et al.* A microbiome case-control study of recurrent acute otitis media identified potentially protective bacterial genera. BMC Microbiol 2018; 18(1):13. DOI: 10.1186/s12866–018–1154–3
15. *Ешиев А.М., Давыдова А.К.* Обзор эффективности оперативного лечения больных с врожденными расщелинами верхней губы, твердого и мягкого неба, получивших лечение в челюстно-лицевом отделении Ошской межобластной объединенной клинической больницы за период с 2010 по 2012 г. Фундаментальные исследования 2013; 5: 276–278. [*Eshiev A.M., Davy'dova A.K.* Review of the effectiveness of surgical treatment of patients with congenital cleft lip, hard and soft palate treated in the maxillofacial department of the Osh Interregional United Clinical Hospital for the period from 2010 to 2012. Fundamental'nye issledovaniya 2013; (5): 276–278. (in Russ.)]
16. *Савенкова М.С., Притыко А.Г., Гончаков Г.В. Гончакова С.Г., Печникова Ю.В., Саидова Г.Б.* Антибактериальная терапия: выбор у детей с расщелиной твердого неба в предоперационном и постоперационном периодах. Эффективная фармакотерапия 2012; 1: 26–31. [*Savenkova M.S., Prity'ko A.G., Gonchakov G.V. Gonchakova S.G., Pechnikova Yu.V., Saidova G.B.* Antibacterial therapy: the choice in children with cleft palate in the preoperative and postoperative periods. Jeffektivnaya farmakoterapiya 2012; 1: 26–31. (in Russ.)]
17. *Santajit S., Indrawattana N.* Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. Biomed Res Int 2016; 2016: 2475067. DOI: 10.1155/2016/2475067
18. *Darby A., Lertpiriyapong K., Sarkar U., Seneviratne U., Park D.S., Gamazon E.R. et al.* Cytotoxic and pathogenic properties of Klebsiella oxytoca isolated from laboratory animals. PLoS One 2014; 9(7): e100542. DOI: 10.1371/journal.pone.0100542
19. *Scholz C.F., Poulsen K., Kilian M.* Novel molecular method for identification of Streptococcus pneumoniae applicable to clinical microbiology and 16S rRNA sequence-based microbiome studies. J Clin Microbiol 2012; 50(6): 1968–1973. DOI: 10.1128/JCM.00365–12
20. *Петрова Л.Г., Чайковский В.В., Рыбак П.Р.* Фаринголярингеальный рефлюкс как одна из причин хронического секреторного среднего отита. Вестник оториноларингологии 2013; 78(1): 19–21. [*Petrova L.G., Chaĭkovskiĭ V.V., Rybak P.R.* Pharyngolaryngeal reflux as one of the causes of chronic excretory otitis media. Vestnik otorinolaringologii 2013; 78(1): 19–21. (in Russ.)]
21. *Cheng J., Javia L.* Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) pediatric tympanostomy tube otorrhea. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2012; 76(12): 1795–1798. DOI: 10.1016/j.ijporl.2012.09.003
22. *Wu Z.H., Tang Y., Niu X., Sun H.Y., Chen X.* The Relationship between Otitis Media With Effusion and Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-analysis. Otol Neurotol 2021; 42(3): e245–e253. DOI: 10.1097/MAO.0000000000002945
23. *Bartnicka D., Gonzalez-Gonzalez M., Sykut J., Koziel J., Ciaston I., Adamowicz K. et al.* Candida albicans Shields the Periodontal Killer Porphyromonas gingivalis from Recognition by the Host Immune System and Supports the Bacterial Infection of Gingival Tissue. *Int J Mol Sci* 2020; 21(6): 1984. DOI: 10.3390/ijms21061984
24. *Hüttenbrink K.B.* A New Theory Interprets the Development of a Retraction Pocket as a Natural Self-Healing Process. Eur Arch Otorhinolaryngol 2019; 276(2): 367–373. DOI: 10.1007/s00405–018–5246–3
25. *Urík M., Tedla M., Hurník P.* Pathogenesis of retraction pocket of the tympanic membrane — a narrative review. Medicina (Kaunas) 2021; 57(5): 425. DOI: 10.3390/medicina57050425
26. *Гаращенко Т.И., Котов Р.В., Полунин М.М.* Эндоскопическая хирургия слуховой трубы и среднего уха у детей с экссудативным средним отитом. Российская оториноларингология 2009; 3 (40): 34–41. [*Garashchenko T.I., Kotov R.V., Polunin M.M.* Endoscopic auditory tube surgery in children with otitis media with effusion. Rossiiskaya otorinolaringologiya 2009; 3 (40): 34–41. (in Russ.)]
27. *Савенко И.В., Бобошко М.Ю.* Экссудативный средний отит у детей: роль недоношенности и сопутствующей патологии в его формировании. Часть II. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 66:(5): 21–27. [*Savenko I.V., Boboshko M.Yu.* Exudative otitis media in children: the role of prematurity and concomitant pathology in its formation. Part II. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2021; 66:(5): 21–27. (in Russ).] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–21–27
28. *Савенко И.В., Бобошко М.Ю.* Экссудативный средний отит: основные причины развития в детском возрасте. Часть I. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 66:(4): 32–38. [*Savenko I.V., Boboshko M.Yu.* Exudative otitis media in children: the main causes. Part I. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2021; 66:(4): 21–38. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–4–32–38

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

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

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

Концентрация серотонина в крови у детей при COVID-19

Л.Р. Хуснутдинова, Д.И. Садыкова, Р.Р. Нигматуллина

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Blood serotonin concentration in children with COVID-19

L.R. Khusnutdinova, D.I. Sadykova, R.R. Nigmatullina

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

При COVID-19 имеется риск развития тромботических осложнений. Серотонин известен как медиатор, играющий важную роль в патогенезе тромбообразования.
Цель. Изучить уровень серотонина и его метаболита в крови у детей при COVID-19.
Материал и методы. В исследовании участвовали 72 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет. Из них 43 пациента (средний возраст 11,2±4,8 года) с диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19» без сопутствующей патологии составили основную группу, 29 здоровых детей (средний возраст 11,8±3,8 года) — контрольную группу. Концентрацию серотонина и его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в крови определяли при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектированием. Для определения степени тяжести поражения легких использовали данные компьютерной томографии.
Результаты. В нашем исследовании при COVID-19 у детей в возрасте от 3 до 17 лет уровень серотонина и его метаболита значительно выше по сравнению с контролем. Концентрация серотонина в плазме крови в основной группе в 20–30 раз выше по сравнению с одновозрастным контролем. Соотношение 5-гидроксииндолуксусная кислота/серотонин у детей с COVID-19 значительно ниже, чем в контрольной группе. При сравнении уровня серотонина и 5-ГИУК у детей с COVID-19 в зависимости от степени поражения легких не выявлено статистически значимых различий.
Заключение. Уровень серотонина и его метаболита в крови у детей с COVID-19 статистически значимо повышается, что может быть связано с гиперактивацией тромбоцитов при инфекции SARS-CoV2 и риском повышенного тромбообразования.

Ключевые слова: *дети, серотонин, COVID-19, 5-ГИУК.*

Для цитирования: *Хуснутдинова Л.Р., Садыкова Д.И., Нигматуллина Р.Р. Концентрация серотонина в крови у детей при COVID-19. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 163–169. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–163–169*

COVID-19 has a risk of thrombotic complications. Serotonin plays an important role in pathogenesis of thrombosis.
Purpose. To evaluate level of serotonin and its metabolite in the blood of children with COVID-19.
Methods. This study included 72 children aged 3 to 17 years. Of these, 43 patients (mean age 11.2 ± 4.8 years) diagnosed with COVID-19 without comorbidities made up the study group, 29 healthy children (mean age 11.8 ± 3.8 years) — the control group. Concentration of serotonin and its metabolite (5-HIAA) in the blood was determined using high performance liquid chromatography with electrochemical detection. Computed tomography data were used to determine severity of lung damage.
Results. In our study children with COVID-19 aged 3 to 17 years had significantly higher serotonin and its metabolite levels compared to the control group. Concentration of serotonin in plasma in main group was 20–30 times higher than in the same-age control. The 5-HIAA/serotonin ratio in children with COVID-19 is significantly lower than in the control group. Levels of serotonin and 5-HIAA in children with COVID-19 depending on the severity of CT-scan lung damage showed no significant differences.
Conclusion. Serotonin and its metabolite levels in plasma of children with COVID-19 is significantly increased. It may be related to platelet hyperactivation in SARS-CoV-2 infection and increased risk of thrombosis, which requires further research.

Key words: *children, serotonin, COVID-19, 5-HIAA.*

For citation: *Khusnutdinova L.R., Sadykova D.I., Nigmatullina R.R. Blood serotonin concentration in children with COVID-19. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 163–169 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–163–169*

Коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19), вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2), возникла в городе Ухане в декабре 2019 г. и быстро распространилась по всему миру. По данным, полученным из различных стран, дети составляли примерно 1–2% от общего числа больных с подтвержденным COVID-19 [1]. Однако, по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, на февраль 2022 г. заболеваемость среди детей составила около уже 18% [2]. По сравнению со взрослыми у большинства детей и подростков COVID-19 протекает с минимальными проявлениями либо бессимптомно. В то же время сообщалось о случаях смерти детей, а риск тяжелого течения и смерти выше у лиц с сопутствующими заболеваниями [1].

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Хуснутдинова Лилия Ринатовна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–3676–2130
e-mail: husnutdinova-lil@mail.ru
Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–6662–3548
Нигматуллина Разина Рамазановна — д.б.н., проф. кафедры нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4686–1231
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Инфекция SARS-CoV-2 связана с легочной эмболией, тромбозом глубоких вен и образованием микротромбов [3]. Исследования у взрослых выявили тромботическую микроангиопатию как потенциальную причину тяжелых проявлений COVID-19 [4]. У детей также встречаются тромботические осложнения. Частота тромбоза у госпитализированных детей составила 2,1% у больных COVID-19 с клиническими проявлениями по сравнению с 0,7% с бессимптомной инфекцией SARS-CoV-2 [5]. Несколько исследовательских групп сообщили об увеличении активации и реактивности тромбоцитов при COVID-19 по сравнению со здоровым контролем [6, 7]. При этом предполагают, что гиперреактивность тромбоцитов может быть основной причиной тромбоза у пациентов с тяжелой формой COVID-19, что способствует развитию органной недостаточности и смерти.

Активированные тромбоциты высвобождают содержимое своих гранул, в том числе серотонин. Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) представляет собой промежуточный продукт метаболизма триптофана. Циркулирующий в крови серотонин синтезируется энтерохромаффинными клетками кишечника с помощью триптофангидроксилазы I [8]. Большая часть серотонина поглощается тромбоцитами при помощи мембранного переносчика (SERT — serotonin transporter). Тромбоциты служат резервуаром серотонина, хранят его в своих плотных гранулах в высоких концентрациях и высвобождают при активации [9, 10]. Серотонин участвует в реализации всех функций тромбоцитов. После активации тромбоциты выделяют 5-НТ, который может свободно связываться с серотониновыми рецепторами (5-гидрокситриптаминовыми рецепторами — 5-HT_2A) в различных тканях. Серотонин, связываясь с рецептором 5-HT_2A на тромбоцитах, приводит к их агрегации. Серотонин регулирует экспрессию молекул адгезии (P- и E-селектинов) на эндотелиальных клетках и активирует свертывание крови и адгезию нейтрофилов [11, 12]. Использованный серотонин либо быстро метаболизируется до 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) под действием моноаминоксидазы и выводится почками, дает небольшой клинический эффект, но служит механизмом устранения высвобождаемого серотонина [8]. Избыток серотонина в плазме при COVID-19 может быть причиной многих легочных и внелегочных клинических проявлений и осложнений.

Цель настоящего исследования: изучить уровень серотонина и его метаболита в крови у детей при COVID-19.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось на базе Детской республиканской клинической больницы в период с 1 мая по 30 октября 2020 г. В исследовании участвовали 72 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет. Из них 43 пациента (средний возраст 11,2±4,8 года) составили основную группу, критериями включения в которую были диагноз «новая коронавирусная инфекция COVID-19», отсутствие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, нервной систем и желудочно-кишечного тракта. Диагноз новой коронавирусной инфекции устанавливали в соответствии с Временными методическими рекомендациями, действующими на территории Российской Федерации [13]. Контрольную группу составили 29 здоровых детей (средний возраст 11,8±3,8 года), не имеющих острой или хронической патологии, сопоставимых по полу и возрасту. Исследуемые группы были разделены на 3 возрастные подгруппы: от 3 до 7 лет, от 8 до 12 лет, от 13 до 17 лет. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

Для определения содержания серотонина и 5-ГИУК в плазме крови использовали высокочувствительный и селективный метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектированием (ВЭЖХ-ЭД). Кровь из локтевой вены (2 мл) собирали в пластиковые пробирки с 0,1% ЭДТА и 0,1% метабисульфита натрия, встряхивали и центрифугировали в течение 20 мин со скоростью 160g (1000 об/мин) при температуре 4°C. Полученную плазму замораживали и хранили до начала биохимических исследований при температуре –20 °C.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы StatTech v. 2.4.5. Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Количественные данные описывали с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей [Q_1; Q_3], категориальные данные — с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю выполняли с помощью критерия *U* Манна–Уитни. Сравнение 3 групп и более осуществляли с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Корреляцию между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

Всем детям с COVID-19 выполнена компьютерная томография, в результате которой выявлено, что чаще встречается легкая степень поражения легких (табл. 1). При этом только в возрасте 13–17 лет встречается КТ4, а в возрасте старше 8 лет — КТ3 (табл. 2).

Таблица 1. **Распределение детей с COVID-19 по степени поражения легких**
Table 1. **Distribution of children with COVID-19 according to severity of lung damage**

Степень поражения легких по данным компьютерной томографии	Число детей (*n*=43)	
	абс.	%
КТ0	23	53,5
КТ1	11	25,5
КТ2	4	9,3
КТ3	3	7,0
КТ4	2	4,7

Таблица 2. **Степень поражения легких по данным компьютерной томографии в разных возрастных группах**
Table 2. **Severity of CT-scan lung damage according to age groups**

Степень поражения легких при компьютерной томографии	Возрастная группа		
	3–7 лет (*n*=14)	8–12 лет (*n*=10)	13–17 лет (*n*=19)
КТ0, *n* (%)	6 (42,9)	4 (40,0)	13 (68,5)
КТ1, *n* (%)	6 (42,9)	3 (30,0)	2 (10,5)
КТ2, *n* (%)	2 (14,3)	2 (20,0)	0
КТ3, *n* (%)	0	1 (10,0)	2 (10,5)
КТ4, *n* (%)	0	0	2 (10,5)

При анализе уровня серотонина и его метаболита было установлено, что дети основной группы имели достоверно большие концентрации как серотонина, так и его метаболита 5-ГИУК в сравнении с детьми контрольной группы (табл. 3). Соотношение 5-ГИУК и серотонина в крови в исследуемых группах также статистически значимо различались.

Нами проанализированы уровни серотонина, 5-ГИУК и соотношение 5-ГИУК и серотонина в зависимости от возраста детей (табл. 4). В соответствии с полученными данными в подгруппах 3–7 лет и 8–12 лет уровень серотонина в основной группе был выше, чем в контрольной, в 20 раз, а в старшей подгруппе (13–17 лет) — в 30 раз. Соотношение 5-ГИУК и серотонина достоверно снижалось при наличии у обследованных COVID-19 во всех возрастных группах.

При анализе изучаемых показателей у детей с COVID-19 в зависимости от степени поражения легких по данным компьютерной томографии не выявлено статистически значимых различий. При поражении легких тяжелой степени (КТ3–4) отмечались низкие уровни серотонина и его метаболита 5-ГИУК по сравнению с таковыми при поражении легкой степени (КТ0–2), однако достоверных различий не выявлено (рис. 1 и 2).

При сравнении уровня тромбоцитов, фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), ферритина в основной группе в зависимости от степени поражения легких статистически значимых различий не выявлено. При этом количество тромбоцитов было самым низким у детей с КТ3, а уровни фибриногена и ферритина имели тенденцию к повышению при увеличении степени тяжести поражения легких по данным компьютерной томографии (рис. 3). При проведении корреляционного анализа выявлена прямая статистически значимая связь количества тромбоцитов и концентрации 5-ГИУК (ρ=0,308; p=0,045).

Обсуждение

Нами впервые были исследованы уровень серотонина и его метаболита у детей с COVID-19. Существуют исследования по оценке уровня серотонина и его метаболита у взрослых пациентов с COVID-19. В исследовании Y. Zaid и соавт. (2021) [14] показано,

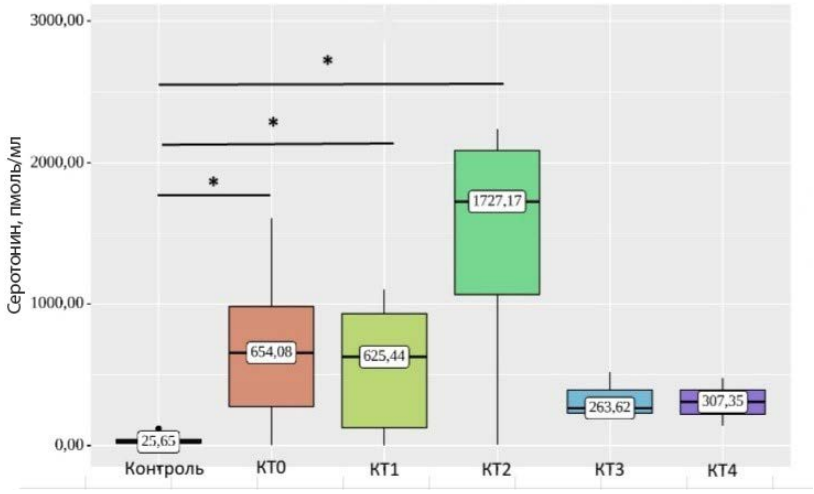

Рис. 1. **Концентрация серотонина в зависимости от степени поражения легких по данным компьютерной томографии при сравнении с контролем.**
*** — различия показателей статистически значимы (p<0,05).**
Fig. 1. **Serotonin level according to severity of CT-scan lung damage compared with control group.**

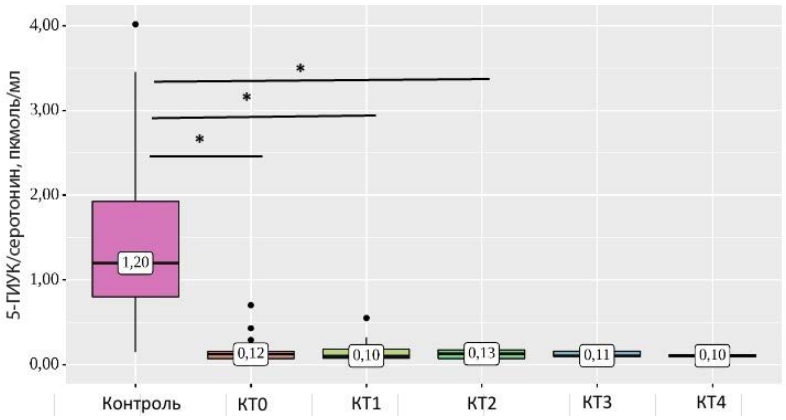

Рис. 2. **Соотношения 5-ГИУК и серотонина в зависимости от степени поражения легких по данным компьютерной томографии.**
*** — различия показателей статистически значимы (p<0,05).**
Fig. 2. **Ratio of 5-HIAA/serotonin according to severity of CT-scan lung damage**

что плазма пациентов с COVID-19 содержит значительно более высокие, чем у здоровых, а также у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом без COVID-19, уровни серотонина. Исследование S. На и соавт. (2021) [15] также подтвердили, что у пациентов с COVID-19 уровни 5-НТ и 5-ГИУК в плазме были значительно повышены по сравнению с таковыми у здоровых людей. После разделения на группы по тяжести заболевания уровни 5-НТ и 5-ГИУК были выше по мере увеличения тяжести симптомов. В другом исследовании R. Soria-Castro и соавт. (2021) [16] показали, что уровень серотонина в сыворотке пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 был ниже, чем у неинфицированных, при этом в большей степени был снижен при тяжелом течении COVID-19. Однако у всех участников этого исследования имелись симптомы, указывающие на COVID-19, но только те, у кого был положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2, считались инфицированными, тогда как пациенты с отрицательным ПЦР-тестом и респираторными симптомами были выбраны в качестве контрольной группы [16]. B. Shen и соавт. (2020) [17] в своем исследовании также выявили, что уровень серотонина снижается по мере увеличения тяжести COVID-19.

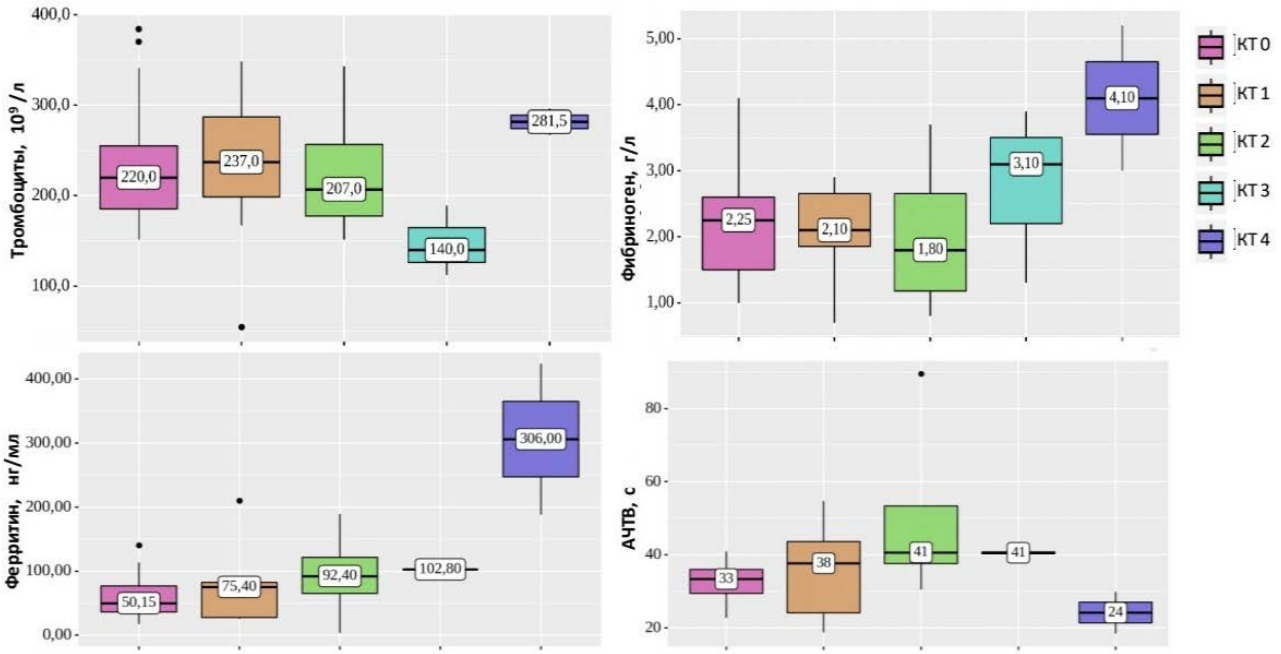

Рис. 3. **Количество тромбоцитов, уровень фибриногена, ферритина и АЧТВ в зависимости от степени поражения легких по данным компьютерной томографии.**
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.
Fig. 3. **Platelet count, fibrinogen, ferritin and APTT levels according to severity of CT-scan lung damage.**

В нашем исследовании у детей в возрасте от 3 до 17 лет при наличии COVID-19 отмечается статистически значимое повышение уровня серотонина и его метаболита 5-ГИУК по сравнению с таковыми у здорового контроля. При этом при поражении легких КТ3–4 уровень серотонина и его метаболита был ниже, чем при КТ0–2, однако выше, чем в контрольной группе. По данным многих исследований, при COVID-19 уровень тромбоцитов у больных с тяжелой степенью был ниже, чем при легких формах. Однако переливание тромбоцитарной массы при этом не требуется. В то же время уровень фибриногена был выше при более тяжелых течениях заболевания, что может свидетельствовать о состоянии гиперкоагуляции. Кроме того, фибриноген является белком острой фазы, который индуцируется интерлейкином-6 и связан с воспалительными реакциями [18].

Нами выявлено, что при увеличении степени поражения легких до данным компьютерной томографии имеется тенденция к увеличению уровня фибриногена и к укорочению АЧТВ, при этом низкое количество тромбоцитов встречалось только при КТ3. По мере уменьшения количества тромбоцитов наблюдалось статистически значимое уменьшение уровня 5-ГИУК. B.K. Manne и соавт. (2020) [6] показали, что у больных COVID-19 тромбоциты гиперреактивны, имеют повышенную активность и способность к агрегации. Возможно, это связано с повышенным содержанием в плазме серотонина и, может быть, с дисфункцией мембранного переносчика SERT или нарушением его синтеза.

При активации тромбоцитов в ответ на повреждение эндотелия происходит выброс из их гранул серотонина, который повышает функциональную активность тромбоцитов и их склонность к агрегации и образованию тромбов. Серотонин может действовать как прокоагулянт, способствуя удержанию прокоагулянтных белков (фибриногена и тромбоспондина) на поверхности тромбоцита [12]. Кроме того, серотонин — общепризнанный медиатор спазма легочных сосудов. Он воздействует на сосуды легких, сужая гладкие мышцы как артериол, так и посткапиллярных венул [19]. Переносчик серотонина SERT экспрессируется в легочных и периферических кровеносных сосудах, а также в желудочно-кишечном тракте [8]. Известно, что легкие играют важную роль в физиологическом удалении циркулирующего серотонина через легочную SERT [20]. Исследования у детей с врожденными пороками сердца показали, что при наличии легочной артериальной гипертензии уровень SERT в тромбоцитах выше, чем пациентов без легочной гипертензии и у здорового контроля,

Таблица 3. **Концентрация серотонина и 5-ГИУК в зависимости от наличия COVID-19**
Table 3. **Serotonin and 5-HIAA levels depending on the presence of COVID-19**

Показатель, пмоль/мл	Контрольная группа (*n*=29)		Основная группа (*n*=43)		*p*
	Me	Q_1; Q_3	*Me*	Q_1; Q_3	
Серотонин	25,65	16,06; 43,41	637,87	192,72; 1105,86	<0,001
5-ГИУК	33,86	25,75; 42,74	78,25	17,20; 107,14	0,015
5-ГИУК/серотонин	1,20	0,80; 2,03	0,11	0,07; 0,16	<0,001

Таблица 4. **Концентрация серотонина и 5-ГИУК в зависимости от возраста детей**
Table 4. **Serotonin and 5-HIAA levels according to children's age**

Показатель, пмоль/мл	Контрольная группа		Основная группа		*p*
	Me	Q_1; Q_3	*Me*	Q_1; Q_3	
	3–7 лет (*n*=4)		3–7 лет (*n*=14)		
Серотонин	41,87	35,59; 44,31	832,93	190,35; 1187,80	0,034
5-ГИУК	51,67	36,83; 64,52	80,17	19,24; 137,44	0,595
5-ГИУК/серотонин	1,36	1,26; 1,40	0,11	0,08; 0,16	0,003
	8–12 лет (*n*=11)		8–12 лет (*n*=10)		
Серотонин	36,87	26,00; 53,10	879,43	133,80; 2081,64	0,121
5-ГИУК	31,44	24,60; 55,19	106,05	16,04; 165,90	0,181
5-ГИУК/серотонин	1,03	0,70; 1,17	0,14	0,07; 0,17	<0,001
	13–17 лет (*n*=14)		13–17 лет (*n*=19)		
Серотонин	15,56	7,28; 21,29	475,28	214,67; 905,62	<0,001
5-ГИУК	32,27	12,05; 38,71	63,27	17,20; 88,87	0,026
5-ГИУК/серотонин	1,96	0,90; 3,08	0,11	0,07; 0,15	<0,001

однако уровень 5-НТ в тромбоцитах имеет тенденцию к снижению, а в плазме — к увеличению. Предполагается, что данное несоответствие уровня SERT и 5-НТ связано с нарушением активности переносчика [21].

При помощи фермента моноаминоксидазы серотонин расщепляется с образованием 5-ГИУК, которая в основном выводится с мочой [8]. Снижение соотношения 5-ГИУК и серотонина в нашем исследовании у детей с COVID-19, возможно, связано с пониженным образованием метаболита серотонина в организме во время заболевания вследствие пониженной активности моноаминоксидазы. Группой исследователей выявлено, что SARS-CoV-2 влияет на активность моноаминоксидазы. Сродство шиповидного белка дикого типа и южноафриканского варианта B.1.351 к ферментам моноаминоксидазы сравнимо с таковым для рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа. Это позволяет формировать комплекс, который изменяет аффинность моноаминоксидазы к нейротрансмиттерным субстратам, тем самым влияя на их метаболизм и нарушая баланс их уровней. Обращает внимание тот факт, что при инфекции SARS-CoV-2 дикого типа образующиеся комплексы белок–моноаминоксидаза снижают данную аффинность моноаминоксидазы, поэтому снижается метаболическая конверсия моноаминов. При этом более тяжелый вариант (южноафриканский) увеличивает сродство моноаминоксидазы, что приводит к более высокой скорости метаболической деградации [22].

Синтез серотонина зависит от уровня циркулирующего триптофана, поступающего с едой [8]. Исследование T. Thomas и соавт. (2020) [23] показало значительное снижение уровней триптофана, серотонина и индопирувата по сравнению с контролем, что было обратно пропорционально концентрации интерлейкина-6, который использовали для определения тяжести заболевания. При этом была выявлена гиперактивация кинуренинового пути метаболизма триптофана.

Тромбоциты служат основным источником 5-НТ для иммунных клеток и лимфоидной ткани. Серотонин выделяется в ответ на медиаторы воспаления, такие как цитокины, фактор активации тромбоцитов и систему комплемента. Серотонин действует как хемотаксический агент, увеличивая секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов IL-1, IL-6, NF-κB) и усиливая фагоцитоз; усиливает продукцию гамма-интерферона естественными клетками-киллерами, стимулирует цитотоксичность, играет важную роль в противовирусной активности [24].

Заключение

Уровень серотонина и его метаболита в крови у детей с COVID-19 повышается, что, возможно, связано с гиперактивацией тромбоцитов и риском повышенного тромбообразования. Соотношение 5-ГИУК и серотонина у детей с COVID-19 ниже, чем в контрольной группе. При этом чем больше тромбоцитов, тем выше концентрация 5-ГИУК. Серотонин участвует во многих важных процессах в организме и является важным нейрогормоном при нормальных и патологических условиях. Поэтому изучение его роли и изменения его концентрации в крови поможет в дальнейшем использовать его как маркер некоторых состояний или способствует применению новых методов лечения, в том числе при COVID-19.

ЛИТЕРАТУРЫ (REFERENCES)

1. *Rajapakse N., Dixit D.* Human and novel coronavirus infections in children: a review. Paediatr Int Child Health 2021; 41(1): 36–55. DOI: 10.1080/20469047.2020.1781356
2. CDC. Demographic trends of COVID-19 cases and deaths in the US reported to CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Available at https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographics/ Ссылка активна на 22.02.2022
3. *Polimeni A., Leo I., Spaccarotella C., Mongiardo A., Sorrentino S., Sabatino J. et al.* Differences in coagulopathy indices in patients with severe versus non-severe COVID-19: a meta-analysis of 35 studies and 6427 patients. Sci Rep 2021; 11(1): 10464. DOI: 10.1038/s41598–021–89967-x
4. *Diorio C., McNerney K.O., Lambert M., Paessler M., Anderson E.M., Henrickson S.E. et al.* Evidence of thrombotic microangiopathy in children with SARS-CoV-2 across the spectrum of clinical presentations. Blood Adv 2020; 4(23): 6051–6063. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003471
5. *Whitworth H., Sartain S.E., Kumar R., Armstrong K., Ballester L., Betensky M. et al.* Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. Blood 2021; 138(2): 190–198. DOI: 10.1182/blood.2020010218
6. *Manne B.K., Denorme F., Middleton E.A., Portier I., Rowley J.W., Stubben C. et al.* Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. Blood 2020; 136(11): 1317–1329. DOI: 10.1182/blood.2020007214
7. *Zaid Y., Puhm F., Allaeys I., Naya A., Oudghiri M., Khalki L. et al.* Platelets can associate with SARS-Cov-2 RNA and are hyperactivated in COVID-19. Circ Res 2020; 127(11): 1404–1418. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317703
8. *Kanova M., Kohout P.* Serotonin-Its Synthesis and Roles in the Healthy and the Critically Ill. Int J Mol Sci 2021; 22(9): 4837. DOI: 10.3390/ijms22094837
9. *Rieder M., Gauchel N., Bode C., Duerschmied D.* Serotonin: a platelet hormone modulating cardiovascular disease. J Thromb Thrombolysis 2021; 52(1): 42–47. DOI: 10.1007/s11239–020–02331–0
10. *Mercado C.P., Kilic F.* Molecular mechanisms of SERT in platelets: regulation of plasma serotonin levels. Mol Interv 2010; 10: 231–241. DOI: 10.1124/mi.10.4.6
11. *Wu H., Denna T.H., Storkersen J.N., Gerriets V.A.* Beyond a neurotransmitter: The role of serotonin in inflammation and immunity. Pharmacol Res 2019; 140: 100–114. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.06.015
12. *Duerschmied D., Suidan G.L., Demers M., Herr N., Carbo C., Brill A. et al.* Platelet serotonin promotes the recruitment of neutrophils to sites of acute inflammation in mice. Blood 2013; 121: 1008–1015. DOI: 10.1182/blood-2012–06–437392

13. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 9 (26.10.2020). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 9 (26.10.2020). (in Russ.)] https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf/ Ссылка активна на 30.07.2022
14. *Zaid Y., Guessous F., Puhm F., Elhamdani W., Chentoufi L., Morris A.C. et al.* Platelet reactivity to thrombin differs between patients with COVID-19 and those with ARDS unrelated to COVID-19. Blood Adv 2021; 5(3): 635–639. DOI: 10.1182/b
15. *Ha S., Jin B., Clemmensen B., Park P., Mahboob S., Gladwill V. et al.* Serotonin is elevated in COVID-19-associated diarrhoea. Gut 2021; 70(10): 2015–2017. DOI: 10.1136/gutjnl-2020–323542
16. *Soria-Castro R., Meneses-Preza Y.G., Rodríguez-López G.M., Romero-Ramírez S., Sosa-Hernández V.A., Cervantes-Díaz R. et al.* Severe COVID-19 is marked by dysregulated serum levels of carboxypeptidase A3 and serotonin. J Leukoc Biol 2021; 110(3): 425–431. DOI: 10.1002/JLB.4HI0221–087R
17. *Shen B., Yi X., Sun Y., Bi X., Du J., Zhang C. et al.* Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera. Cell 2020; 182: 59–72. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.032
18. *Lin J., Yan H., Chen H., He C., Lin C., He H. et al.* COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis. J Med Virol 2021; 93: 934– 944. DOI: 10.1002/jmv.26346
19. *MacLean M.R., Herve P., Eddahibi S., Adnot S.* 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and the relevance to pulmonary arterial hypertension. Br J Pharmacol 2000; 131: 161–168
20. *Jiao Y.R., Wang W., Lei P.C., Jia H.P., Dong J., Gou Y.Q. et al.* 5-HTT, BMPR2, EDN1, ENG, KCNA5 gene polymorphisms and susceptibility to pulmonary arterial hypertension: A meta-analysis. Gene 2019; 680: 34–42. DOI: 10.1016/j.gene.2018.09.020
21. *Mindubayeva F., Niyazova Y., Nigmatullina R., Sadykova D., Akhmaltdinova L., Salikhova Y. et al.* Membrane serotonin transporter as a Biomarker of Pulmonary arterial hypertension in children with Congenital Heart Defect. Res J Pharm Tech 2020; 13(5): 2435–2438. DOI: 10.5958/0974–360X.2020.00436.9
22. *Hok L., Rimac H., Mavri J., Vianello R.* COVID-19 infection and neurodegeneration: Computational evidence for interactions between the SARS-CoV-2 spike protein and monoamine oxidase enzymes. Comput Struct Biotechnol J 2022; 20: 1254–1263. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.02.020
23. *Thomas T., Stefanoni D., Reisz J.A., Nemkov T., Bertolone L., Francis R.O. et al.* COVID-19 infection alters kynurenine and fatty acid metabolism, correlating with IL-6 levels and renal status. JCI Insight 2020; 5(14): e140327. DOI: 10.1172/jci.insight
24. *Herr N., Bode C., Duerschmied D.* The Effects of Serotonin in Immune Cells. Front Cardiovasc Med 2017; 4: 48. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00048

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

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

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

Лабораторные показатели нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом

Р.Ф. Рахмаева[1, 2], А.А. Камалова[1, 2]

[1]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;
[2]ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Laboratory indicators of nutritional status in children with cerebral palsy

R.F. Rakhmaeva[1, 2], A.A. Kamalova[1, 2]

[1]Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
[2]Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Дети с детским церебральным параличом находятся в группе высокого риска развития нутритивных нарушений: белково-энергетической недостаточности, остеопении, микронутриентного дефицита. Этому способствуют двигательные нарушения, ограничение фактического питания, наличие сопутствующей лекарственной терапии и особенности обмена.
Цель исследования. Оценка лабораторных маркеров нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом.
Материал и методы. Для комплексной оценки нарушений нутритивного статуса провели поперечное аналитическое исследование с участием 175 детей с детским церебральным параличом. Лабораторные исследования включали определение в крови общего белка, глюкозы, аланин- и аспартанаминотрансферазы, билирубина общего и прямого, холестерина, креатинина, мочевины, витаминов А, Е, B_{12}, фолиевой кислоты, магния, фосфора, кальция, сывороточного железа, цинка, общей железосвязывающей способности, ферритина, 25-ОН витамина D, паратгормона.
Результаты. Лишь у 5 (3%) детей все изучаемые лабораторные показатели находились в пределах референсных значений. Наиболее часто у детей с детским церебральным параличом наблюдали недостаточность/дефицит 25-ОН витамина D (у 68% детей), снижение уровня фолиевой кислоты (у 32%), увеличение витамина B_{12} (у 32%), снижение уровня холестерина (у 26%) и креатинина (у 16,6%), фосфора (у 14,5%), сывороточного железа (у 12,4%) и увеличение содержания магния (у 10,3%).
Заключение. Обнаруженный дефицит некоторых показателей, вероятнее всего, связан с несбалансированным фактическим питанием пациентов, хотя не всегда сниженное потребление некоторых витаминов и микроэлементов отражалось на их концентрации в крови (витамин А, Е, магний, кальций). Содержание цинка, витамина B_{12} и А не снижалось ни у одного из обследованных детей, что ставит под сомнение рекомендации экспертов ESPGHAN в плане их назначения всем детям с детским церебральным параличом в повседневной клинической практике.

Ключевые слова: *дети, детский церебральный паралич, нутритивный статус.*

Для цитирования: *Рахмаева Р.Ф., Камалова А.А. Лабораторные показатели нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 170–176. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–170–176*

Children with cerebral palsy are at high risk of developing nutritional disorders: malnutrition, osteopenia, micronutrient deficiency. This is facilitated by motor disorders, restriction of actual nutrition, the presence of concomitant drug therapy, and metabolic features.
Purpose. The study aims at evaluation of laboratory markers of nutritional status in children with cerebral palsy.
Material and methods: for a comprehensive assessment of nutritional status disorders, a cross-sectional analytical study of 175 children with cerebral palsy was carried out. Laboratory studies included the determination in blood of: total protein, glucose, ALT, AST, total and direct bilirubin, cholesterol, creatinine, urea, vitamins A, E, B_{12}, folic acid, magnesium, phosphorus, calcium, serum iron, zinc, total iron-binding ability, ferritin, 25-OH vitamin D, parathyroid hormone.
Results. Only in 5 (3%) children all the studied laboratory parameters were within the reference values. The most frequently observed in children with cerebral palsy were: 25-OH vitamin D insufficiency/deficiency in 68% of children, a decrease in folic acid levels in 32%, an increase in vitamin B12 in 32%, a decrease in cholesterol in 26% and creatinine in 16.6%, a decrease in phosphorus in 14.5%, serum iron in 12.4% and an increase in magnesium in 10.3%.
Conclusion. The detected deficiency of some indicators is most likely associated with an unbalanced actual diet of patients with cerebral palsy, although the reduced intake of certain vitamins and microelements was not always reflected in their blood concentrations (vitamin A, E, magnesium, calcium). The levels of zinc, vitamin B12 and A did not decrease in any of the examined children, which casts doubt on the recommendations of ESPGHAN experts in terms of prescribing them to all children with cerebral palsy in routine clinical practice.

Key words: *children, cerebral palsy, nutritional status.*

For citation: *Rakhmaeva R.F., Kamalova A.A. Laboratory indicators of nutritional status in children with cerebral palsy. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 170–176 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–170–176*

Дети с детским церебральным параличом находятся в группе высокого риска развития нутритивных нарушений. Этому способствуют двигательные нарушения, ограничение фактического

© Рахмаева Р.Ф., Камалова А.А., 2022

Адрес для корреспонденции: Рахмаева Разиля Фоатовна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-педиатр отделения медицинской реабилитации Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0001–6107–2233
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Камалова Аэлита Асхатовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-педиатр диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0002–2957–680X
e-mail: aelitakamalova@gmail.com
420064 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

питания, наличие сопутствующей лекарственной терапии и особенности метаболизма пациентов с детским церебральным параличом [1–5]. Важный этап оценки нутритивного статуса состоит в анализе лабораторных показателей. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов (ESPGHAN) для оценки пищевого статуса детей с неврологическими заболеваниями рекомендовано определять альбумин или общий белок, мочевину, креатинин, абсолютное число лимфоцитов, глюкозу, гемоглобин, ферритин, сывороточное железо, кальций, магний, фосфор, аланинаминотрансферазу и аспартатминотрансферазу, витамины А, B_{12}, D, E, фолиевую кислота, паратгормон и цинк [6]. Микронутриентный и витаминный статус детей с детским церебральным параличом изучен недостаточно, что обусловливает необходимость проведения дальнейших исследований.

Цель исследования: оценка лабораторных маркеров нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом.

Характеристика детей и методов исследования

Для комплексной оценки нарушений нутритивного статуса провели поперечное аналитическое исследование с участием 175 детей с детским церебральным параличом. Включены дети со спастической и спастико-гиперкинетической формами детского церебрального паралича в возрасте 1–18 лет с уровнем двигательных возможностей по Gross Motor Function Classification System (GMFCS) I–V. Проведено комплексное исследование нутритивного статуса с оценкой физического развития по Международным критериям Всемирной организации здравоохранения и специальным центильным таблицам для детей с детским церебральным параличом. Изучены следующие лабораторные маркеры: общий белок, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин общий и прямой, холестерин, креатинин, мочевина, витамин А, витамин Е, витамин B_{12}, фолиевая кислота, магний, фосфор, кальций, цинк, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность, ферритин, 25-OH витамин D, паратгормон. Оценили фактическое питание детей анкетно-опросным методом и подсчетом химического состава рациона.

Для статистической оценки полученных данных использована компьютерная программа IBM SPSS Statistics (Версия 26, IBM software, США). Полученные данные подвергнуты анализу с применением методов непараметрической статистики: медиана (*Me*) и интерквартильный размах [Q_1; Q_3] для описательной статистики, для оценки связанных совокупностей и апостериорного анализа — критерии Фридмана и Вилкоксона. Нулевую гипотезу отклоняли при пороговом уровне статистической значимости (p), равном 0,05. Качественные показатели анализировалис применением критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Для оценки связи двух признаков (ρ) использовали непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена.

Результаты и обсуждение

Медиана возраста составила 7 лет 4 мес [4 года 6 мес; 12 лет 1 мес]; средний возраст пациентов с различными уровнями GMFCS был сопоставим (табл. 1). При сравнении среднего возраста детей с различными формами детского церебрального паралича выявлено, что у детей с гемипаретической формой заболевания средний возраст был статистически значимо меньше, чем у детей со спастическим тетрапарезом и спастической диплегий (p=0,003). Данные различия были учтены при анализе результатов исследования.

По нашим данным, только у 5 (3%) детей все изучаемые лабораторные показатели находились в пределах референсных значений. У 144 (82%) детей имелись отклонения 1–3 показателей, у 23 (13%) изменения касались 3–6 параметров. В единичных случаях (3 ребенка, 2%) отмечались отклонения более 6 лабораторных параметров (табл. 2).

Содержание эритроцитов, гемоглобина и абсолютного числа лимфоцитов служит доступным и информативным показателем нутритивного статуса. Среди детей с детским церебральным параличом

Таблица 1. **Средний возраст детей с детским церебральным параличом в разных группах GMFCS, *Me* [Q_1; Q_3]**
Table 1. **Average age of children with cerebral palsy in different GMFCS groups**

GMFCS	Средний возраст	Число детей		*p*
		абс.	%	
GMFCS I	6 лет 11 мес [4 года 5 мес; 10 лет 3 мес]	31	17,7	$p_{I–II–III–IV–V}$=0,886
GMFCS II	6 л 11 мес [4 года 3 мес; 13 лет]	37	21,2	
GMFCS III	8 л 7 мес [5 лет 9 мес; 12 лет 8 мес]	28	16	
GMFCS IV	8 лет 1 мес [5 лет 2 мес; 11 лет 10 мес]	48	27,4	
GMFCS V	7 лет 1 мес [4 года 6 мес; 12 лет 8 мес]	31	17,7	
Итого	7 лет 1 мес [4 года 6 мес; 12 лет 1 мес]	175	100	

Таблица 2. **Лабораторные показатели у детей с детским церебральным параличом**
Table 2. **Laboratory indicators in children with cerebral palsy**

Показатель	*n*	Значения		Частота нормальных значений, %	Частота низких значений, %	Частота высоких значений, %
		Me	интерквартильный размах [Q_1; Q_3]			
Эритроциты, $\cdot 10^{12}$/л	175	4,7	4,3; 5,25	68,9	12,2	18,8
Гемоглобин, г/л	175	135	118; 141	78	15	7
Лимфоциты, $\cdot 10^9$/л	175	3,0	2,06; 3,66	81,1	18,9	0
Общий белок, г/л	175	70,9	66,7; 76,6	90,9	0	9,1
Глюкоза, ммоль/л	175	4,78	4,39; 5,08	81	14,9	4
Холестерин общий, ммоль/л	175	4,11	3,47; 4,6	68	26	6
Аланинаминотрансфераза, ед/л	175	15	12; 18	94,9	–	5,1
Аспартатаминотрансфераза, ед/л	175	24	28; 33	88,6	–	11,4
Мочевина, ммоль/л	175	4,3	3,4; 5,6	99,4	–	0,6
Креатинин, мкмоль/л	175	38	32,5; 45	83,4	16,6	0
Магний, ммоль/л	145	0,86	0,81; 0,91	88,3	1,4	10,3
Кальций общий, ммоль/л	145	2,46	2,39; 2,51	97,9	2,1	0
Фосфор, ммоль/л	145	1,5	1,40; 1,62	65,1	14,5	12,4
Цинк, мкмоль/л	145	12,0	12,05; 12,71	94	0	6
Сывороточное железо, мкмоль/л	145	15,83	12,27; 22,78	64,2	12,4	23,4
Общая железосвязывающая способность, мкмоль/л	145	32,9	20,6; 58,6	67	22	11
Ферритин, мкг/л	145	26,9	17; 35,4	95,2	3,4	1,4
Фолиевая кислота, нмоль/л	50	19,64	10,4; 23,19	66	32	2
Витамин B_{12}, пг/мл	50	596,2	407,4; 799,5	68	0	32
Витамин А, мкг/мл	50	0,23	0,21; 0,28	100	0	0
Витамин Е, мкг/мл	50	10,55	7,99; 11,98	92	8	0
25-ОН витамин D, нг/мл	50	28,12	24,43; 39,29	32	68	0
Паратгормон, пг/мл	50	22,98	14,9; 38,8	90	6	4

абсолютная лимфопения (менее $1{,}8 \cdot 10^9$/л) наблюдалась у 33 (18,9%), при этом тяжелая лимфопения выявлена лишь у 5 пациентов, находившихся в отделениях реанимации и профильных отделениях после перенесенной аспирационной пневмонии (табл. 3).

У 28 (16%) детей в стабильном состоянии также наблюдалось снижение уровня лимфоцитов, при этом у 8 (28,5%) из 28 лимфопения сочеталась с лейкопенией. В анамнезе у 17 (60,7%) из 28 детей с лимфопенией отмечались указания на перенесенную острую респираторную вирусную инфекцию в предшествующий месяц до момента включения в исследование. Анализ амбулаторных карт и предыдущих анализов крови показал нормальные показатели «белой крови» у всех пациентов с лимфопенией. Статистически значимых взаимосвязей с белково-энергетической недостаточностью, избытком массы тела и ожирением, формами заболевания и тяжестью двигательных нарушений не выявлено. У 81,1% пациентов с детским церебральным параличом абсолютное содержание лимфоцитов в периферической крови было в пределах референсных значений.

Железодефицитная анемия диагностирована у 27 (15,4%) детей с детским церебральным параличом. У 136 (77,7%) детей уровень гемоглобина был в пределах референсных значений. Частота выявления анемии среди детей с детским церебральным параличом с сопутствующей белково-энергетической недостаточностью статистически значимо выше, чем среди детей без нутритивной недостаточности (p=0,045). Содержание эритроцитов было в пределах нормы у 120 (68,9%) детей. Увеличение содержания эритроцитов зарегистрировано в 1,5 раза чаще, чем снижение. Основной причиной эритроцитоза представляется вероятная гипоксемия вследствие маломобильности пациентов с детским церебральным параличом. Показатели сывороточного железа и общей железосвязывающей способности сыворотки крови свидетельствовали о наличии дефицита железа у 18 (12,4%) из 145 пациентов, что сопоставимо с пока-

зателями общего анализа крови. Снижение уровня ферритина выявлено лишь у 5 (3,4%) из 145 пациентов. Статистически значимых различий между показателями эритроцитов и гемоглобина, сывороточного железа, общей железосвязывающей способности, ферритина в группах с разными формами детского церебрального паралича и GMFCS в разных возрастных группах не выявлено. Нарушения микронутриентного состава фактического питания выявлены у большинства детей с детским церебральным параличом, при этом дефицит потребления преобладал над избытком. Логичным представлялось обнаружение дефицита микроэлементов по данным исследования уровня в крови. Так, показатели «красной крови», сывороточного железа и общей железосвязывающей способности свидетельствовали о наличии дефицита железа у 11–12% детей с детским церебральным параличом, что сопоставимо с данными в общей популяции детей в экономически развитых странах [7]. Согласно данным литературы у детей с детским церебральным параличом выявлялась значительная частота дефицита железа — до 35–40%, однако в эти исследования были включены дети, находящиеся на питании энтеральными смесями через назогастральный зонд или гастростому [8–10]. В наше исследование вошли только 7 больных, находящихся на питании через гастростому, и ни у одного из них не выявлен дефицит железа.

В исследуемой группе преобладали дети с недостаточностью и дефицитом витамина D (табл. 4). Дефицит 25-OH витамина D был диагностирован у детей с детским церебральным параличом всех форм и степеней тяжести двигательных нарушений, а также всех возрастов. Статистически значимых различий в разных по форме детского церебрального паралича, уровню GMFCS, возрасту групп детей не выявлено. Лишь у 32% пациентов уровень витамина D был более 30 нг/мл, при этом гипервитаминоз не обнаружен ни у одного ребенка. Профилактическую дозу витамина D (1000–1500 МЕ/сут) принимали 14 из 50 пациентов, 3 из 50 пациента принимали витамин D в субпрофилактической дозе (500 МЕ/сут). Анализ фактического питания детей с детским церебральным параличом не выявил дефицита потребления витамина D. По нашему мнению, высокая частота у детей дефицита и недостаточности 25-OH витамина D обусловлена тем, что в большинстве случаев детям не проводилась адекватная профилактика гиповитаминоза D, хотя и не исключается мальабсорбция этого витамина у детей с детским церебральным параличом даже при адекватном его потреблении.

Обнаруженный дефицит фолиевой кислоты у детей с детским церебральным параличом не сопровождался развитием мегалобластной анемии. Клинические проявления дефицита фолиевой кислоты трудно оценить у детей с когнитивным дефицитом и расстройствами речи, они были неспецифичны. Так, жалобы на раздражительность и повышенную утомляемость предъявляли 50% детей с дефицитом фолиевой кислоты, преимущественно это были пациенты с GMFCS I–III и IV уровня с сохранными коммуникативными возможностями. Жалобы на расстройства чувствительности по типу «ползания мурашек», похолодания конечностей выявлены лишь у одного пациента с гемипаретической формой заболевания и сниженным уровнем фолиевой кислоты в крови. Статистически значимое снижение уровня фолиевой кислоты обнаружено в возрастной группе пациентов от 8 лет до 11 лет (p=0,008) по сравнению

Таблица 3. **Абсолютное число лимфоцитов у пациентов с детским церебральным параличом**
Table 3. **Absolute number of lymphocytes in patients with cerebral palsy**

Параметр	Содержание лимфоцитов в периферической крови, $\cdot 10^9$/л			
	<0,9	0,91–1,5	1,51–1,79	>1,8
Число пациентов (n=175)	5/175	11/175	17/175	142/175
Частота выявления признака, %	2,86	6,29	9,7	81,1
Me	0,68	1,23	1,78	3,2
[Q_1; Q_3]	0,65; 0,7	1,18; 1,29	1,68; 1,79	2,5; 3,7

Таблица 4. **Содержание 25-OH витамина D в крови у детей с детским церебральным параличом**
Table 4. **The content of 25-OH vitamin D in the blood of children with cerebral palsy**

Параметр	Уровень 25-OH витамина D в крови, нг/мл			
	0–10	11–20	21–29	более 30
Число обследуемых детей (n=50)	4	10	20	16
Частота, %	8	20	40	32
Me	6,29	15,29	23,51	38,4
[Q_1; Q_3]	5,96 –7,3	13,58; 16,62	22,78; 27,39	33,33; 49,87

с детьми до 1 года 11 мес (рис. 1). Это может быть обусловлено тем, что в рационе большинства детей младше 2 лет содержались продукты детского питания промышленного производства (овощные пюре, мясные пюре, каши), обогащенные витаминами и минералами. Статистически значимых различий уровня фолиевой кислоты в зависимости от формы детского церебрального паралича, GMFCS, наличия отклонений в физическом развитии не выявлено.

У 30% исследуемых наблюдалось увеличение уровня витамина B_{12} в крови. У 2 пациентов с гипервитаминозом B_{12} был диагностирован тромбоз глубоких вен нижних конечностей, возникший на фоне усиления мер физической реабилитации. Статистически значимое увеличение уровня витамина B_{12} был обнаружено у детей, чье физическое развитие отличалось от нормального согласно результатам оценки по специальным центильным таблицам (p=0,015). Кроме того, гипервитаминоз B_{12} статистически значимо чаще определяли у детей с дефицитом доли скелетно-мышечной массы по данным биоимпедансометрии (p=0,003). R. Stenberg и соавт. [11] также сообщают о более высоком уровне витамина B_{12} у детей с детским церебральным параличом с более глубоким дефицитом массы тела. Предположено, что одной из причин может быть прием противоэпилептических препаратов, особенно вальпроевой кислоты. В нашем исследовании большинство пациентов с высоким уровнем витамина B_{12} имели дефицит массы тела (z-score масса тела/возраст составил −2,48, z-score рост/возраст −2,24), по данным биоимпедансометрии у большинства детей наблюдался дефицит тощей массы, активной клеточной массы и скелетно-мышечной массы. Статистически значимых различий по уровню витамина B_{12} у пациентов, находящихся на противоэпилептической терапии и не принимающих противосудорожные препараты, не выявлено. Очевидно, что данный вопрос нуждается в более глубоком изучении. Пациентов со сниженным уровнем цианокобаламина среди обследованных лиц не выявлено.

Уровень общего холестерина был нормальным у 119 (68% случаев), у 10 (6% случаев) выявлена гиперхолестеринемия, у 46 (26%) — гипохолестеринемия. Обнаружена статистически значимая связь между уровнем общего холестерина и содержанием жировой массы по данным совокупной оценки антропометрических данных и калиперометрии (p=0,035).

Показателями, отражающими состояние белкового обмена, служат общий белок, абсолютное число лимфоцитов и креатинин. Уровни общего белка были в пределах референсных значений у большинства исследуемых (159 детей, 90,9%), детей с низкими уровнями общего белка не выявлено, в том числе среди больных с тяжелой белково-энергетической недостаточностью. Креатинин служит показателем, отражающим содержание белка из скелетно-мышечной мускулатуры. Более частое снижение содержания креатинина констатировано у детей со сниженной скелетно-мышечной массой (p=0,037), с дефицитом тощей массы (p=0,003). Установлено, что уровень креатинина (p<0,001) и общего белка (p=0,003) статистически значимо был ниже у пациентов с белково-энергетической недостаточностью согласно специальным центильным таблицам. Среди детей с детским церебральным параличом снижение концентрации креатинина в сыворотке крови диагностировано у каждого шестого. У детей с нарушениями физического развития (p=0,039), включая белково-энергетическую недостаточность (p<0,001), уровень креатинина был статистически значимо чаще ниже референсных норм.

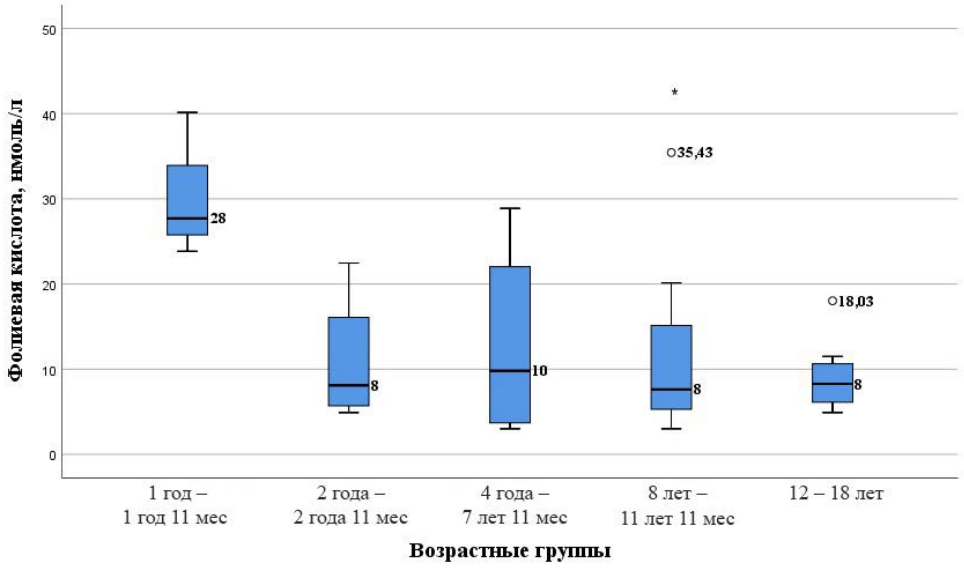

Рис. 1. **Содержание фолиевой кислоты в сыворотке детей с детским церебральным параличом.**
Fig. 1. **The content of folic acid in the serum of children with cerebral palsy.**

Отдельного внимания заслуживают изменения уровня фосфора в крови пациентов с детским церебральным параличом. Гипофосфатемия была обусловлена как гиповитаминозом D (в 60% случаев), так и сниженным потреблением фосфора и кальция детьми с детским церебральным параличом (в 40% случаев). Гиперфосфатемия, выявленная у 11 пациентов, была, вероятно, обусловлена избытком молочных продуктов (цельного молока) в рационе у 3 пациентов, наличием хронической болезни почек с врожденным гидроуретеронефрозом у 1 пациента и врожденным гипопаратиреозом у 1 пациента. У оставшихся 5 пациентов с избытком фосфора в сыворотке крови мы не наблюдали видимых причин для данной лабораторной «находки».

Низкий уровень паратгормона выявлен у 3 пациентов с отставанием в росте (z-score рост/возраст $<-1,5$), наличием белково-энергетической недостаточности умеренной и тяжелой степени. Снижение уровня паратгормона сопровождалось снижением уровня ионизированного кальция у всех пациентов. У другого пациента после дополнительного обследования у эндокринолога был диагностирован врожденный гипопаратиреоз; у него низкий уровень паратгормона сочетался с гиперфосфатемией. У одного пациента вероятной причиной гипопаратиреоза стала гипомагниемия после коррекции уровня магния; содержание паратгормона в крови у данного пациента нормализовалось. У третьего пациента уровень паратгормона нормализовался самопроизвольно через 2 мес наблюдения.

Интересным является анализ причин повышения уровня магния в сыворотке крови у детей с детским церебральным параличом. Так, у 8 (53%) из 15 детей в анамнезе отмечен прием антацидных препаратов, содержащих гидроксид магния в качестве одного из компонентов. При наличии у ребенка воспаленной слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта повышенная абсорбция магния, вероятно, стала причиной повышения концентрации последнего в крови. Родители еще 4 пациентов использовали магнийсодержащую минеральную воду в качестве слабительного средства, а трем детям был назначен магнийсодержащий препарат с седативной целью. Статистически значимые различия по концентрации магния в крови в зависимости от уровня GMFCS, возраста и физического развития не установлены.

Корреляционный анализ показал статистически значимые связи между содержанием общего белка и креатинина с основными антропометрическими параметрами — массой тела, окружностью плеча, окружностью мышц плеча, ростом, толщиной кожной складки над трицепсом и под лопаткой ($\rho>0,4$; $p<0,05$); абсолютное число лимфоцитов коррелировало с показателями фактического потребления белка ($\rho=0,357$; $p=0,009$), уровень холестерина — с фактическим потреблением жиров ($\rho=0,296$; $p=0,009$), витамина Е — с общим белком ($\rho=0,949$; $p=0,05$) и уровнем креатинина крови ($\rho=0,734$; $p=0,007$).

Таким образом, анализ лабораторных маркеров нутритивного статуса выявил, что наиболее часто у детей с детским церебральным параличом изменялись следующие показатели: 25-OH витамин D, фолиевая кислота, витамин B_{12}, холестерин и креатинин, абсолютное число лимфоцитов (см. рис. 2).

Заключение

У детей с детским церебральным параличом нарушения нутритивного статуса проявляются не только отставанием в физическом развитии, изменениями компонентного состава тела, но и отклонениями лабораторных показателей. Наиболее часто у детей

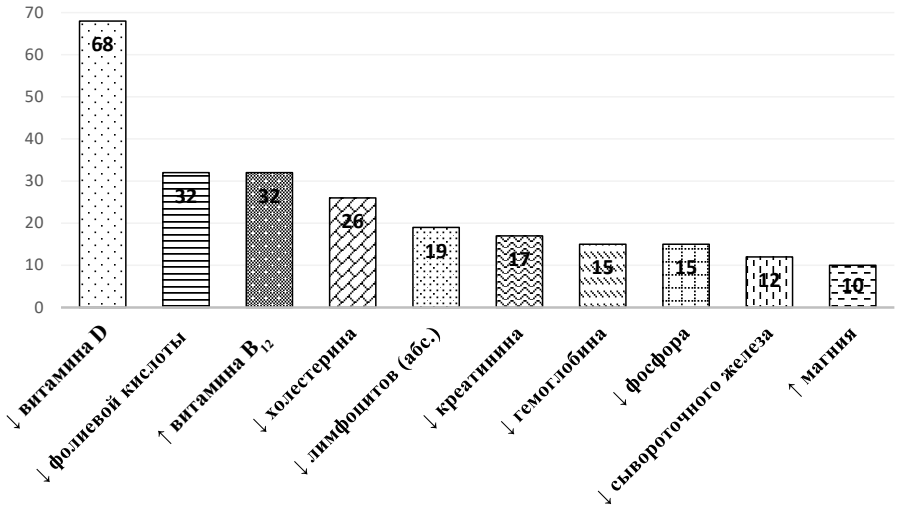

Рис. 2. **Частота изменения содержания лабораторных маркеров нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом, %.**
Fig. 2. **Frequency of changes in the content of laboratory markers of nutritional status in children with cerebral palsy, %.**

с детским церебральным параличом наблюдали недостаточность/дефицит 25-ОН витамина D (у 68%), снижение уровня фолиевой кислоты (у 32%), увеличение содержания витамина B_{12} (у 32%), снижение уровня холестерина (у 26%) и креатинина (у 16,6%), фосфора (у 14,5%), сывороточного железа (у 12,4%) и увеличение концентрации магния (у 10,3%). С одной стороны, выявленный дефицит некоторых показателей в крови (фолиевой кислоты, холестерина, креатинина, фосфора, сывороточного железа) связан с несбалансированным фактическим питанием пациентов с детским церебральным параличом. С другой стороны, сниженное потребление некоторых витаминов и микроэлементов не всегда отражалось на их концентрации в крови (витамин А, Е, магний, кальций). Кроме того, выявлены такие показатели, которые не снижались ни у одного из обследованных детей (цинк, витамин B_{12}, витамин А), что ставит под сомнение рекомендации экспертов ESPGHAN в плане их назначения всем детям с детским церебральным параличом в повседневной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Sullivan P.B.* Nutrition and growth in children with cerebral palsy: Setting the scene. Eur J Clin Nutrition 2013; 67: S3–S4. DOI: 10.1038/ejcn.2013.222
2. *Benfer K.A., Weir K.A., Bell K.L., Ware R.S., Davies P.S.W., Boyd R.N.* Oropharyngeal dysphagia and cerebral palsy. Pediatrics 2017; 140(6): 21–31. DOI: 10.1542/peds.2017–0731
3. *Palisano R.* Management Of Cerebral Palsy In Children: A Guide For Allied Health Professionals. NSW Government Health, 2018; 148
4. *Huysentruyt K., Geeraert F., Allemon H., Prinzie P., Roelants M., Ortibus E., Vandenplas Y. et al.* Nutritional red flags in children with cerebral palsy. Clin Nutrition 2020; 39(2): 548–553. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.02.040
5. *Martínez de Zabarte Fernández J.M., Arnal I.R., Segura J.L.P., Romero R.G., Martínez G.R.* Nutritional status of a population with moderate–severe cerebral palsy: Beyond the weight. Anales de Pediatría 2020; 92(4): 192–199. DOI: 10.1016/j.anpede.2019.06.008
6. *Romano C., Vvan Wynckel M., Hulst J., Broekaert I., Bronsky J., Dall'Oglio L. et al.* European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 65: 242–264. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001646
7. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. Москва: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009; 36. [Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. Guidelines. Moskva: Federal'nyj centr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora, 2009; 36. (in Russ.)]
8. *Kalra S., Aggarwal A., Chillar N., Faridi M.M.A.* Comparison of Micronutrient Levels in Children with Cerebral Palsy and Neurologically Normal Controls. Indian J Pediatr 2015; 82(2): 140–144. DOI: 10.1007/s12098–014–1543-z
9. *Hillesund E., Skranes J.S., Trygg K.U., Bøhmer T.* Micronutrient status in children with cerebral palsy. Acta Paediatrica 2007; 96(8): 1195–1198. DOI: 10.1111/j.1651–2227.2007.00354.x
10. *Obara H., Tomite Y., Doi M.* Serum trace elements in tube–fed neurological dysphagia patients correlate with nutritional indices but do not correlate with trace element intakes: Case of patients receiving enough trace elements intake. Clin Nutrition 2008; 27(4): 587–593. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.01.004
11. *Stenberg R., Böttiger A., Nilsson T.K.* High levels of vitamin B12 are fairly common in children with cerebral palsy. Acta Paediatrica 2020; 109(7): 1493–1494. DOI: 10.1111/apa.15195

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

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

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

Уровни серотонина и его метаболита при гемолитико-уремическом синдроме у детей

Т.П. Макарова[1, 2], Р.Р. Нигматуллина[1], Л.А. Давлиева[1, 2], Ю.С. Мельникова[1], Л.В. Поладова[2]

[1]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;
[2]ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

The level of serotonin and its metabolite in hemolytic-uremic syndrome in children

T.P. Makarova[1, 2], R.R. Nigmatullina[1], L.A. Davlieva[1, 2], Yu.S. Melnikova[1], L.V. Poladova[2]

[1]Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
[2]Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Гемолитико-уремический синдром включает триаду симптомов: микроангиопатическую гемолитическую анемию, тромбоцитопению и острое повреждение почек. Ввиду прогрессирующего течения гемолитико-уремического синдрома, вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности необходим поиск ранних маркеров повреждения почечной ткани как прогностически значимых факторов развития нефросклероза. Это имеет особое значение в детском возрасте для оптимизации ведения таких пациентов. Анализ данных литературы демонстрирует актуальную роль серотонина и его тромбоцитарно-опосредованного влияния на фиброзно-воспалительные процессы в сосудах почек. Таким образом, в дебюте гемолитико-уремического синдрома имеются изменения в серотонинергической системе. Это дает основания для разработки новых диагностических подходов с целью ранней диагностики и замедления прогрессирования повреждения почек. Полученные данные позволят расширить знания о роли серотонинергической системы при формировании хронической болезни почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом.

Ключевые слова: *дети, гемолитико-уремический синдром, хроническая болезнь почек, серотонин, 5-ГИУК*

Для цитирования: *Макарова Т.П., Нигматуллина Р.Р., Давлиева Л.А., Мельникова Ю.С., Поладова Л.В. Уровни серотонина и его метаболита при гемолитико-уремическом синдроме у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 177–183. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–177–183*

Hemolytic-uremic syndrome includes a triad of symptoms: microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury. Given the progressive course of hemolytic-uremic syndrome, up to the terminal stage of renal failure, it is necessary to search for early markers of renal tissue damage as prognostically significant factors in the development of nephrosclerosis, which is of particular importance in childhood to optimize the management of such patients. The analysis of the literature data demonstrates the actual role of serotonin and platelet-mediated effect of serotonin on fibroinflammatory processes in kidney vessels. Thus, changes in the serotonergic system in patients already at the onset of hemolytic-uremic syndrome are of great interest in order to develop new diagnostic approaches that allow optimizing early diagnosis and slowing down the progression of renal damage in this category of patients. These studies will expand knowledge about the role of the serotonergic system in the formation of chronic kidney disease in children with hemolytic-uremic syndrome.

Key words: *children, hemolytic-uremic syndrome, chronic kidney disease, serotonin, 5-HIAA*

For citation: *Makarova T.P., Nigmatullina R.R., Davlieva L.A., Melnikova Yu.S., Poladova L.V. The level of serotonin and its metabolite in hemolytic-uremic syndrome in children. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 177–183 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–177–183*

Тромботическая микроангиопатия — патологическое состояние, вызванное образованием микрососудистых тромбов с развитием тромбоцитопении, микроангиопатической гемолитической анемии и повреждением органов. Одна из наиболее распространенных форм тромботической микроангиопатии — гемолитико-уремический синдром [1]. Гемолитико-уремический синдром представляет собой клиническую триаду, характеризующуюся тромбоцитопенией, анемией и острым повреждением почек. Ассоциированный с шига-токсином гемолитико-уремический синдром (тГУС) — это синдром тромботической микроангиопатии, вызванный инфицированием кишечной палочкой, продуцирующей токсин *E. coli* (stec). Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) вызван генетической или приобретенной дисрегуляцией альтернативного пути комплемента либо каскада коагуляции [2]. В 5–10% случаев типичный гемолитико-уремический синдром прогрессирует с переходом в хроническую почечную недостаточность. Этот показатель может возрастать до 60% на втором и третьем десятилетии жизни. У детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом при первом эпизоде заболевания необра-

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–5722–8490
e-mail: makarova-kgmu@mail.ru
Нигматуллина Разина Рамазановна — д.б.н., проф. кафедры нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4686–1231
Давлиева Лилия Анасовна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-педиатр приемно-диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0002–9816–1309
Мельникова Юлия Сергеевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–6633–6381
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49
Поладова Людмила Вадимовна — зав. нефрологическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0001–9586–4634
420064 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

тимое повреждение почек с развитием хронической болезни почек происходит в 50–70% случаев, поэтому важную проблему составляет раннее выявление пациентов с неблагоприятным прогнозом [3]. Ввиду прогрессирующего течения гемолитико-уремического синдрома, вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности необходим поиск ранних маркеров повреждения почечной ткани как прогностически значимых факторов развития нефросклероза. Это имеет особое значение в детском возрасте для оптимизации ведения таких пациентов.

Клеточный состав клубочков почек представлен эндотелиальными, эпителиальными и мезангиальными клетками. Гломерулярные мезангиальные клетки обеспечивают структурную целостность и функцию фильтрации почек. Само их морфологическое положение в непосредственной близости по отношению к васкулярным структурам делает клетки восприимчивыми к влиянию биологически активных веществ, вызывающих контрактильное и релаксирующее действия: среди контрактильных веществ выделяют серотонин, ангиотензин II, аргинин-вазопрессин, глюкозу, тромбоксан [4]. Эти же биологически активные вещества в повышенных дозах способствуют пролиферации мезангиальных клеток [5].

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ), высвобождаемый из активированных тромбоцитов, относится к вазоактивным веществам [6]. Серотонин синтезируется также в почках. Депо серотонина в почках относительно невелики и находятся в мозговом слое почек. Тем не менее активность серотонинсинтезирующих ферментов в почке и центральной нервной системы сопоставимы. Полный каскад синтеза серотонина локализован также в проксимальных канальцах коркового слоя почек [7].

Уровень циркулирующего серотонина чрезвычайно низок, поскольку он в основном накапливается в тромбоцитах, которые объединяют и высвобождают серотонин через переносчиков. В единичных работах выявлено повышение концентрации серотонина в плазме крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом, однако его роль в патогенезе хронической болезни почек после перенесенного гемолитико-уремического синдрома требует дальнейшего изучения. В ряде работ показана высокая диагностическая и прогностическая значимость определения уровня тромбоцитарного серотонина [8].

Повреждение эндотелиального слоя сопровождается нарушением соотношения между вазоконстрикторами и вазодилататорами, высвобождением провоспалительных цитокинов, растет проницаемость эндотелия, из субэндотелиального слоя в просвет сосуда поступает коллаген, который может взаимодействовать с тромбоцитами через их гликопротеиновые рецепторы. В результате в поврежденном участке эндотелия происходят адгезия тромбоцитов, усиленная секреция аденозинфосфата, тромбоксана А2 и серотонина, что способствует замедлению кровотока и еще большей адгезии тромбоцитов, высвобождению тромбина и агрегации тромбоцитов [9].

Прогностическим фактором прогрессирования хронической болезни почек до терминальной стадии почечной недостаточности служит степень тубулоинтерстициального повреждения в виде фиброза и воспалительной клеточной инфильтрации [10]. S. Jones и соавт. (2001) [8] продемонстрировали, что тромбоциты и тромбоцитарный серотонин играют важную роль в регуляции функций клеток эпителия проксимальных канальцев почек. Серотонин, высвобождаемый из активированных тромбоцитов, участвует в воспалении и фиброзе при повреждениях почек. J. Fong и соавт. (1982) [9] в дополнение к проявлениям триады гемолитико-уремического синдрома выявлена циркуляция химически истощенных агрегатов тромбоцитов с низким содержанием серотонина и нарушенной агрегационной активностью, вызванной воздействием эндотоксина. Исследования F. Pareti и соавт. (1980) [11] также показали циркуляцию дегранулированных тромбоцитов у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом, а наблюдения A. Edefonti и соавт. (1985) [12] продемонстрировали повышенный уровень тромбоцитарных факторов в плазме крови и серотонина в тромбоцитах [13].

Серотонин регулирует экспрессию трансформирующего фактора роста соединительной ткани мезангиальными клетками почки, играющего ключевую роль в синтезе протеинов экстрацеллюлярного матрикса, пролиферации фибробластов с последующим синтезом коллагена IV типа. Участие агрегировавших тромбоцитов в воспалении клубочков приводит к высвобождению ряда факторов роста, в частности эпидермального фактора роста и 5-гидрокситриптамина. Продуцируемый в почках эпидермальный фактор роста усиливает действие серотонина или повышает чувствительность к нему мезангиальных клеток [14]. 5-гидрокситриптамин повышает прокоагулянтную активность и снижает фибринолитическую активность эндотелиальных клеток через рецептор 5-НТ2А. Стимуляция 5-гидрокситриптамина в эндотелиальных клетках усугубляет тубулоинтерстициальный фиброз, что свидетельствует о большой роли серотонина в развитии фиброза почечной ткани и прогрессирования хронической болезни почек [9].

Серотонин в печени расщепляется до 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) — основного конечного продукта метаболизма серотонина. Часть 5-ГИУК образуется в результате деградации запасов серотонина в мозге или тромбоцитах [15]. Имеются данные, что соотношение 5-ГИУК и серотонина может служить маркером острых реактивных измене-

ний в почках, таких как воспаление или ишемия [16]. В исследованиях, проведенных D. Pawlak и соавт. (2017) [17] на крысах с хронической болезнью почек, выявлено снижение отношения 5-ГИУК/серотонин в плазме крови, что является результатом замедления метаболизма серотонина при течении хронической болезни почек. Повышение концентрации серотонина в плазме крови также может способствовать гиперагрегации тромбоцитов и/или коагулопатии потребления, поддержанию артериальной гипертензии и ускорению атеросклероза у пациентов с хронической болезнью почек [18].

Лечение почечной недостаточности в сочетании с артериальной гипертензией у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом с использованием различных техник диализа и плазмообмена — повседневная практика в специализированных стационарах [3]. По результатам ряда исследований, у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, содержание серотонина в тромбоцитах и в цельной крови значительно ниже, чем в контрольной группе, в свою очередь, уровень серотонина в плазме крови повышен. Это может свидетельствовать о дефекте транспорта серотонина через мембрану тромбоцитов, который может быть связан с дефицитом резервного количества 5-гидрокситриптамина или изменениями его захвата в мембране тромбоцитов [6]. В исследованиях, проведенных у пациентов с хронической почечной недостаточностью, выявлено снижение экскреции серотонина и увеличение экскреции 5-ГИУК с мочой у пациентов, находящихся на гемодиализе и консервативной терапии. Это косвенно указывает на усиленный метаболизм 5-ГИУК из серотонина при помощи моноаминоксидазы типа А (МАО-А) в почечных тканях [18].

Таким образом, анализ данных литературы демонстрирует большое влияние серотонина в плазме крови и серотонина в тромбоцитах на фиброзно-воспалительные процессы в почках. Изменения в серотонинергической системе у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом могут рассматриваться как один из факторов риска формирования и прогрессирования хронической болезни почек.

Цель: определение клинико-диагностического и прогностического значения уровня серотонина в плазме крови и тромбоцитах, его метаболита 5-ГИУК в плазме крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 89 историй болезни детей со stec-гемолитико-уремическим синдромом, из них у 43 (48,4%) развилась хроническая болезнь почек: I стадии — у 23 пациентов, III стадии — у 16 и V стадии — у 4. Проспективное исследование включало 31 ребенка со stec-гемолитико-уремическим синдромом, из них у 11 (35,4%) развилась хроническая болезнь почек: I стадии — у 4 детей, II стадии — у 5, III стадии — у 2. Контрольную группу составили 26 условно здоровых детей. Группы существенно не различались по возрасту. От каждого ребенка, включенного в исследование, и родителя было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета Минздрава России.

Диагноз гемолитико-уремического синдрома выставляли при наличии неиммунной гемолитической анемии (Кумбс-отрицательной), тромбоцитопении (уровень тромбоцитов ниже $150 \cdot 10^9$/л или снижение более чем на 25% от исходного) и острого повреждения почек (уровень креатинина в крови выше верхней границы возрастной нормы). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали с использованием bedside формулы Шварца.

Всем детям проведен полный перечень клинического, лабораторного и инструментального исследований. Специальные методы исследования включали определение содержания серотонина в плазме крови и тромбоцитах (плазме, обогащенной тромбоцитами) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в острый период заболевания, перед выпиской и через год после перенесенного гемолитико-уремического синдрома [В.С. Кудрин и соавт., 1995]. Определение метаболита серотонина 5-ГИУК в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в острый период заболевания, перед выпиской и через год после перенесенного гемолитико-уремического синдрома.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы StatTech v. 2.6.5 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Исследуемые показатели имели нормальное распределение. Использовали параметрические методы статистики. Считали среднюю арифметическую величину (*M*) и стандартное отклонение (SD). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполняли с помощью *t*-критерия Стьюдента. В отсутствие нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (*Me*) и нижнего и верхнего квартилей [Q_1; Q_3]. Сравнение 3 групп и более по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Направление и силу корреляции между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении показателей) и с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель,

характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Результаты

Исследования в проспективной группе больных в зависимости от стадии заболевания выявили статистически значимое повышение концентрации серотонина и его метаболита 5-ГИУК в плазме крови у всех детей с гемолитико-уремическим синдромом в период обострения заболевания, перед выпиской, а также сохраняющиеся высокие значения изучаемых показателей через год после перенесенного гемолитико-уремического синдрома по сравнению с данными контрольной группы ($p \leq 0{,}001$). Анализ содержания серотонина в тромбоцитах крови выявил достоверное его снижение у всех пациентов с гемолитико-уремическим синдромом во всех изучаемых периодах заболевания относительно контрольной группы ($p \leq 0{,}001$). При этом самые низкие значения данного показателя выявлены у пациентов в остром периоде заболевания (табл. 1).

Отношение 5-ГИУК/серотонин в плазме крови, отражающее активность метаболизма серотонина, в остром периоде заболевания было повышено, что может быть следствием участия метаболита серотонина, полученного из тромбоцитов в воспалении, а также усиленной продукции 5-ГИУК тучными клетками, способствующего миграции нейтрофилов в поврежденные участки эндотелия [19]. Наблюдающееся в последующем значительное снижение отношения 5-ГИУК/серотонин, возможно, связано с существенным повышением концентрации серотонина в плазме крови у детей с почечной патологией. Можно предположить, что активность фермента моноаминоксидазы, участвующего в метаболизме серотонина, сохраняется на низком уровне у детей с гемолитико-уремическим синдромом, даже в период ремиссии. Вместе с тем высока вероятность, что снижение фильтрационной способности почек у детей с гемолитико-уремическим синдромом способствует накоплению 5-ГИУК в крови.

С целью определения прогностической значимости изучаемых показателей нами проведен анализ уровня серотонина в плазме крови и тромбоцитах у детей с stec-гемолитико-уремическим синдромом, на фоне которого сформировалась хроническая болезнь почек. Установлено статистически значимое повышение содержания серотонина в плазме крови у детей с stec-гемолитико-уремическим синдромом, на фоне которого сформировалась хроническая болезнь почек, как в острый период повреждения почек, так и через год после перенесенного заболевания по сравнению с группой пациентов без хронической болезни почек. Напротив, содержание тромбоцитарного серотонина существенно снижалось во всех изучаемых периодах заболевания в обеих группах. Однако необходимо отметить, что через год наблюдения у пациентов с развившейся хронической болезнью почек сохранялись очень низкие концентрации серотонина в тромбоцитах в отличие от детей без хронической болезни почек ($p<0{,}001$; табл. 2).

При определении содержания серотонина и его метаболита в плазме крови у пациентов с хронической болезнью почек в зависимости от стадии нами выявлено достоверное повышение его во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой ($p<0{,}05$). Это свидетельствует о продолжающейся активации тромбоцитов, повышенном высвобождении и нарушении захвата серотонина. По мере прогрессирования хронической болезни почек отмечалось повышение уровня серотонина в плазме крови. Сохраняющиеся высокие уровни серотонина в плазме крови можно рассматривать в качестве дополнительного маркера прогрессирования хронической болезни почек после перенесенного stec-гемолитико-уремическим синдромом у детей.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у детей с хронической болезнью почек на фоне гемолитико-уремического синдрома наблюдаются изменения в серотонинергической системе в виде снижения концентрации серотонина в тромбоцитах и повышения в плазме крови, начиная с I стадии хронической болезни почек. Степень выраженности данных изменений зависит от стадии хронической болезни почек, с максимальной реализацией на V стадии (см. рисунок).

Таблица 1. **Концентрация серотонина в плазме крови, тромбоцитах и его метаболита 5-ГИУК в плазме крови в зависимости от периода заболевания у детей со stec-гемолитико-уремическим синдромом**
Table 1. **The concentration of serotonin in blood plasma, platelets and its metabolite 5-HIAA in blood plasma, depending on the period of the disease in children with stec-hemolytic-uremic syndrome**

Показатель	Контроль (n=26)	Острый период (n=31)	При выписке (n=31)	Ч/з 1 год (n=31)	p
Серотонин в плазме, пмоль/мл	27 [17; 45]	109 [42; 230]	501 [238; 700]	1129 [586; 1776]	<0,001
Серотонин в тромбоцитах, пмоль/мл	244 [211; 307]	3 [3; 6]	9 [4; 27]	38 [9; 142]	
5-ГИУК в плазме, пмоль/мл	11 [6; 17]	587 [208; 1816]	64 [22; 106]	51 [32; 62]	
5-ГИУК/5-НТ	1,28 [0,82; 2]	5,2 [0,86; 17,3]	0,15 [0,08; 0,33]	0,04 [0,02; 0,1]	

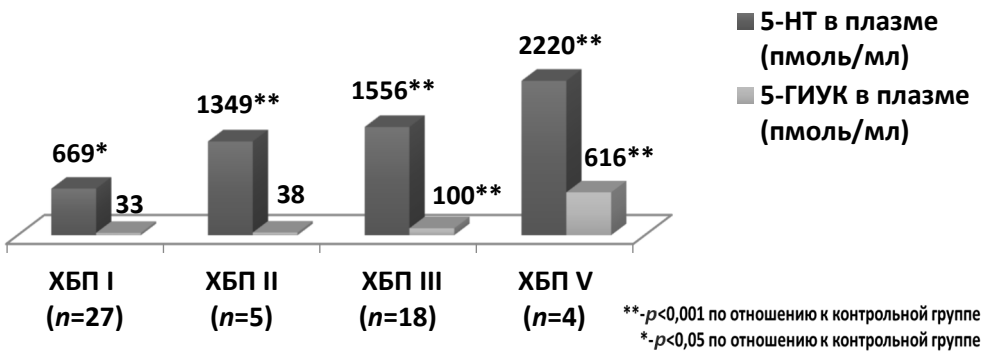

Рисунок. **Содержание серотонина и его метаболита в плазме крови у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек (ХБП) в период ремиссии.**
5-НТ — 5-гидрокситриптамин, или серотонин; 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота.
Figer. The content of serotonin and its metabolite in blood plasma in patients with various stages of chronic kidney disease during remission.

Нами была проведена оценка прогностической значимости отношения 5-ГИУК/серотонин в плазме крови у детей с типичной формой гемолитико-уремического синдрома при выписке для определения вероятности развития хронической болезни почек с помощью метода ROC-кривых. Площадь под ROC-кривой составила 0,934±0,036 с 95% доверительным интервалом 0,864–1,000. Пороговое значение отношения 5-ГИУК/серотонин в точке отсечения (cut-off) составило 0,099. При уровне данного показателя ниже указанного значения или равном ему прогнозируется высокий риск развития хронической болезни почек у детей с типичной формой гемолитико-уремического синдрома. Чувствительность и специфичность метода прогнозирования развития хронической болезни почек, исходя из отношения 5-ГИУК/серотонин в точке отсечения, составили 100,0 и 84,8% соответственно.

С целью оценки клинического значения изменений концентраций серотонина и его метаболита 5-ГИУК в плазме крови у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом проведен корреляционный анализ взаимосвязи указанных показателей со скоростью клубочковой фильтрации. Были выявлены статистически значимая обратная корреляция между уровнем 5-ГИУК в плазме крови и скоростью клубочковой фильтрации у детей (rs=–0,53; p<0,05) и прямая корреляция между скоростью клубочковой фильтрации у детей с гемолитико-уремическим синдромом и уровнем серотонина как в плазме крови (rs=0,374; p=0,07), так и в тромбоцитах (rs=0,55; p<0,05). Следует также отметить прямую корреляцию между уровнем 5-ГИУК в плазме крови и креатинином крови (rs=0,78; p<0,05). Использование метода парной линейной регрессии позволило более точно описать зависимость концентрация креатинина в сыворотке крови от содержания 5-ГИУК. Так, зависимость содержания креатинина в сыворотке крови от концентрации 5-ГИУК описывается следующим уравнением регрессии (1):

$$Y_{Креатинин} = 1{,}844 \times X_{5\text{-ГИУК}} + 121{,}349,$$

где $Y_{Креатинин}$ — содержание креатинина в сыворотке крови (мкмоль/л), $X_{5\text{-ГИУК}}$ — содержание 5-ГИУК в плазме крови (пмоль/мл). Исходя из значения коэффициента регрессии увеличение концентрации 5-ГИУК на 1 пмоль/мл должно сопровождаться увеличением уровня креатинина на 1,84 мкмоль/д. Полученная модель объясняет 51,3% наблюдаемой дисперсии концентрации креатинина в сыворотке крови.

Таблица 2. **Концентрация серотонина в плазме крови и тромбоцитах в зависимости от наличия хронической болезни почек (ХБП) в изучаемых группах детей со stec-гемолитико-уремическим синдромом**
Table 2. **Serotonin concentration in blood plasma and platelets depending on the presence of chronic kidney disease in the studied groups of children with stec-hemolytic-uremic syndrome**

Показатель	Период исследования	Группа больных				
		без ХБП	*n*	с ХБП	*n*	*p*
Серотонин в плазме, пмоль/мл	Острый	68 [41; 177]	20	1277 [770; 1784]	11	<0,001
	При выписке	492 [391; 722]	20	288 [48; 909]	11	
	Через 1 год	445 [256; 634]	20	1586 [930; 2422]	11	
Серотонин в тромбоцитах, пмоль/мл	Острый	3 [3; 6]	20	9 [7; 11]	11	0,004
	При выписке	35 [19; 50]	20	8,9 [6,6; 11,1]	11	
	Через 1 год	157 [142; 179]	20	19,2 [7,7; 8,6]	11	<0,001

Использование метода парной линейной регрессии позволило более точно описать зависимость скорости клубочковой фильтрации в период ремиссии от отношения 5-ГИУК/серотонин в плазме крови с помощью следующего уравнения регрессии (2):

$$Y_{СКФ\ в\ ремиссию} = -5{,}414 \times X_{5\text{-ГИУК/5-НТ}} + 168{,}06,$$

где $Y_{СКФ\ в\ ремиссию}$ — скорость клубочковой фильтрации в период ремиссии (мл/мин/1,73 м^2), $X_{5\text{-ГИУК/5-НТ}}$ — отношение 5-ГИУК/серотонин в плазме крови в острый период гемолитико-уремического синдрома. При увеличении отношения 5-ГИУК/серотонин в остром периоде заболевания на 1 следует ожидать уменьшение скорости клубочковой фильтрации на 5,414 мл/мин/1,73 м^2 через 1 год после выписки. Полученная модель объясняет 71,3% дисперсии скорости клубочковой фильтрации у детей с гемолитико-уремическим синдромом через 1 год после выписки.

Обсуждение

Внутрисосудистая активация тромбоцитов — основная причина тромбоцитопении у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом, она сохраняется в течение нескольких недель после начала заболевания. При этом продолжаются дегрануляция и циркуляция тромбоцитов с низким содержанием серотонина, что обусловливает высокие уровни серотонина в плазме крови у пациентов и снижение содержания серотонина в тромбоцитах у детей с гемолитико-уремическим синдромом по сравнению с контрольной группой. Высокое содержание серотонина в плазме крови, которое наблюдалось у наших пациентов с гемолитико-уремическим синдромом, вероятно, связано с продолжающейся активацией тромбоцитов, что может отражать повышенное высвобождение и провоспалительное действие серотонина на почки. Кроме того, повышение концентрации серотонина в плазме крови может быть связано как со снижением активности ферментов гидролиза серотонина в плазме крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом, так и с нарушением захвата серотонина в тромбоцитах в связи с дефектом мембранного переносчика серотонина (SERT) и нарушением метаболизма серотонина поврежденными эндотелиальными клетками [20–22]. Повышение концентрации основного метаболита серотонина 5-ГИУК в плазме крови у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом свидетельствует о его активности и может быть следствием усиленного распада высоких концентраций серотонина под действием моноаминоксидазы, с одной стороны, и снижением скорости клубочковой фильтрации, с другой. Нарушение метаболизма серотонина, возможно, связано с повреждением эндотелиальной выстилки, которое наблюдается у детей с гемолитико-уремическим синдромом. Необходимо дальнейшее изучение дисфункции эндотелия, дефектов поглощения и высвобождения тромбоцитарного и свободного серотонина у детей с гемолитико-уремическим синдромом [23, 24].

Выводы

1. Изменения содержания серотонина в плазме крови и тромбоцитах у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом носят разнонаправленный характер и зависят от периода заболевания. Выявлено повышение концентрации серотонина и его метаболита 5-ГИУК в плазме крови у всех детей с гемолитико-уремическим синдромом, максимальное увеличение содержания серотонина обнаружено у больных через год после перенесенного гемолитико-уремического синдрома ($p \leq 0{,}001$). Анализ содержания серотонина в тромбоцитах крови выявил достоверное его снижение у всех пациентов с гемолитико-уремическим синдромом, при этом самые низкие значения данного показателя констатированы у пациентов в остром периоде заболевания.

2. Установлено, что отношение 5-ГИУК/серотонин, отражающее активность метаболизма серотонина, значительно снижено у пациентов с гемолитико-уремическим синдромом. При отношении 5-ГИУК/серотонин 0,099 или ниже у детей с типичной формой гемолитико-уремического синдрома прогнозируется развитие хронической болезни почек.

3. Сохраняющиеся высокие концентрации в плазме крови серотонина и его метаболита 5-ГИУК служат предикторами прогрессирования почечной патологии при гемолитико-уремическом синдроме.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Yoshida Y., Kato H., Ikeda Y., Nangaku M.* Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. J Atheroscler Thromb 2019; 26(2): 99–110. DOI: 10.5551/jat.RV17026
2. *Lee H., Kang E., Kang H.G., Kim Y.H., Kim J.S., Kim H.J. et al.* Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. Korean J Intern Med. 2020;35(1):25–40. DOI: 10.3904/kjim.2019.388
3. *Булатов В.П., Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Эмирова Х.М.* Гемолитико-уремический синдром у детей. Казань: Медицина, 2016; 144. [*Bulatov V.P., Makarova T.P., Samojlova N.V., Emirova H.M.* Hemolytic-uremic syndrome in children. Kazan: Meditsina, 2016; 144. (in Russ.)]
4. *Eddahibi S., Adnot S.* The serotonin pathway in pulmonary hypertension. Arch Mal Coeur Vaiss 2006; 99(6): 621–625
5. *Dziegiel P., Suder E., Surowiak P., Jethon Z., Rabczyński J., Januszewska L. et al.* Role of exogenous melatonin in reducing the nephrotoxic effect of daunorubicin and doxorubicin in the rat. J Pineal Res 2002; 33(2): 95–100. DOI: 10.1034/j.1600–079x.2002.02902.x
6. *Kobayashi S., Satoh M., Namikoshi T., Haruna Y., Fujimoto S., Arakawa S. et al.* Blockade of serotonin 2A receptor improves

glomerular endothelial function in rats with streptozotocin-induced diabetic nephropathy. Clin Exp Nephrol 2008; 12 (2): 119–125. DOI: 10.1007/s10157–007–0011–8

7. *Лычкова А.Э., Хощенко Ю.А., Осипов П.Г., Фентисов В.В.* Влияние серотонина на структурно-функциональное состояние почек: Обзор литературы и собственные данные. Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация 2016; 12 (233): 22–26. [*Lychkova A.E., Hoshchenko Yu.A., Osipov P.G., Fentisov V.V.* The effect of serotonin on the structural and functional state of the kidneys: A review of the literature and own data. Nauchnye vedomosti BelGU. Ser. Medicina. Farmaciya 2016; 12 (233): 22–26. (in Russ.)]
8. *Jones S., Jones S., Phillips A.O.* Regulation of renal proximal tubular epithelial cell hyaluronan generation: implications for diabetic nephropathy. Kidney Int 2001; 59(5): 1739–1749. DOI: 10.1046/j.1523–1755.2001.0590051739.x
9. *Hamasaki Y., Doi K., Maeda-Mamiya R., Ogasawara E., Katagiri D., Tanaka T. et al.* A 5-hydroxytryptamine receptor antagonist, sarpogrelate, reduces renal tubulointerstitial fibrosis by suppressing PAI-1. Am J Physiol Renal Physiol 2013; 305(12): F1796–803. DOI: 10.1152/ajprenal.00151.2013
10. *Fong J., Kaplan B.* Impairment of platelet aggregation in hemolytic uremic syndrome: Evidence for platelet 'exhaustion'. Blood 1982; 60: 564–569
11. *Pareti F., Capitanio A., Mannucci L., Ponticelli C., Mannucci P.* Acquired dysfunction due to the circulation of 'exhausted' platelets. Am J Med 1980; 69: 235–239
12. *Edefonti A., Bettinelli A., Mondonico P., Appiani A., Picca M., Cossu M. et al.* Intraplatelet serotonin in children with the hemolytic uremic syndrome. Clin Nephrol 1985; 23: 207–211
13. *Walters M.D., Levin M., Smith C., Nokes T.J., Hardisty R.M., Dillon M.J., Barratt T.M.* Intravascular platelet activation in the hemolytic uremic syndrome. Kidney Int 1988; 33(1): 107–115. DOI: 10.1038/ki.1988.17
14. *Лычкова А.Э.* Механизмы развития серотонинергического синдрома. Успехи физиологических наук 2009; 40(2): 47–71. [*Lychkova A.E.* Mechanisms of development of serotonergic syndrome. Uspekhi fiziologicheskih nauk 2009; 40(2): 47–71. (in Russ.)]
15. *Elghozi J.L., Laude D. Le.* 5-HIAA: perspectives in nephrology. C R Seances Soc Biol Fil 1989; 183(1): 8–25. French
16. *Lee H.S, Kim S.M., Jang J.H., Park H.D., Lee S.Y.* Serum 5-Hydroxyindoleacetic Acid and Ratio of 5-Hydroxyindoleacetic Acid to Serotonin as Metabolomics Indicators for Acute Oxidative Stress and Inflammation in Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury. Antioxidants (Basel) 2021; 10(6): 895. DOI: 10.3390/antiox10060895
17. *Pawlak D., Domaniewski T., Znorko B., Oksztulska-Kolanek E., Lipowicz P., Doroszko M. et al.* The impact of peripheral serotonin on leptin-brain serotonin axis, bone metabolism and strength in growing rats with experimental chronic kidney disease. Bone 2017; 105: 1–10. DOI: 10.1016/j.bone.2017.08.004
18. *Sebeková K., Raucinová M., Dzúrik R.* Serotonin metabolism in patients with decreased renal function. Nephron 1989; 53(3): 229–232. DOI: 10.1159/000185749
19. *Lichtman A.* Platelets and mast cells say "HIAA" to welcome in neutrophils. Sci Immunol 2022; 7(70): eabq1730. DOI: 10.1126/sciimmunol.abq1730
20. *Lood C., Tydén H., Gullstrand B., Klint C., Wenglén C., Nielsen C.T. et al.* Type I interferon-mediated skewing of the serotonin synthesis is associated with severe disease in systemic lupus erythematosus. PLoS One 2015; 10(4): 125–109. DOI: 10.1371/journal.pone.0125109
21. *Parbtani A., Frampton G., Yewdall V., Kasai N., Cameron J.S.* Platelet and plasma serotonin in glomerulonephritis. III: The nephritis of systemic lupus erythematosus. Clin Nephrol 1980; 14(4): 164–172
22. *Mindubayeva F., Niyazova Y., Nigmatullina R., Kabiyeva S., Salikhova Y.* The system of serotonin and its metabolism in platelets in children with congenital heart defects of an early age. Georgian Med News 2020; 298: 42–46
23. *Adaway J.E., Dobson R., Walsh J., Cuthbertson D.J., Monaghan P.J., Trainer P.J. et al.* Serum and plasma 5-hydroxyindoleacetic acid as an alternative to 24-h urine 5-hydroxyindoleacetic acid measurement. Ann Clin Biochem 2016; 53(5): 554–560. DOI: 10.1177/0004563215613109
24. *Макарова Т.П., Нигматуллина Р.Р., Кудрин В.С., Давлиева Л.А., Мельникова Ю.С., Марапов Д.И. и др.* Показатели уровня серотонина, катехоламинов и их метаболитов при гемолитико-уремическом синдроме у детей. Практическая медицина 2022; 20(2): 92–97. [*Makarova T.P., Nigmatullina R.R., Kudrin V.S., Davliyeva L.A., Mel'nikova Yu.S., Marapov D.I. et al.* Indicators of the level of serotonin, catecholamines and their metabolites in hemolytic-uremic syndrome in children. Prakticheskaya meditsina 2022; 20(2): 92–97. (in Russ.)]

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Содержание калия в биосубстратах у юных спортсменов

Н.В. Рылова[1], А.С. Самойлов[1], А.В. Жолинский[2], И.В. Большаков[1]

[1]ФГБУ «Государственный научный центр — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;
[2]Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, Москва, Россия

The content of potassium in biosubstrates in young athletes

N.V. Rylova[1], A.S. Samoilov[1], A.V. Zholinsky[2], I.V. Bolshakov[1]

[1]Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, FMBA, Moscow, Russia;
[2]Federal Scientific and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation, FMBA, Moscow, Russia

Цель исследования. Изучение особенностей метаболизма калия у юных спортсменов на основании анализа его концентрации в биологических субстратах.
Материал и методы. В исследовании приняли участие 123 школьника в возрасте от 12 до 17 лет. Были выделены группы: контрольная (n=26), юные спортсмены: пловцы (n=33), хоккеисты (n=45), фехтовальщики (n=19). Исследование проводили с помощью атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. В качестве субстрата для анализа использовали слюну и волосы.
Результаты. Установлено, что у детей и подростков контрольной группы содержание калия в слюне достоверно выше, чем у юных спортсменов всех групп (p<0,001). При этом показано, что содержание калия в волосах у атлетов статистически значимо выше, чем в контрольной группе (p<0,01). Применение корреляционного анализа позволило выявить отрицательную статистически значимую связь между концентрацией калия в слюне и в волосах (R=–0,72; p<0,001).
Выводы. Анализируя полученные результаты, можно предположить, что изменения содержания калия в слюне и волосах являются связанными процессами, вероятно, отражающими особенности метаболизма электролитов у юных спортсменов. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на установление закономерностей минерального обмена у юных спортсменов.

Ключевые слова: *дети, юные спортсмены, калий, физическое развитие, дефицит биоэлементов.*

Для цитирования: *Рылова Н.В., Самойлов А.С., Жолинский А.В., Большаков И.В. Содержание калия в биосубстратах у юных спортсменов. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 184–187. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–184–187*

Purpose. To study the features of potassium metabolism in young athletes based on the analysis of its concentration in biological substrates.
Material and methods. The study involved 123 children aged 12 to 17 years. Four groups were formed: control (n=26), swimmers (n=33), hockey players (n=45), fencers (n=19). Samples were studied using inductively coupled plasma atomic emission spectrometry. Saliva and hair were used as substrates for analysis.
Results. As a result of our study, it was found that in the control group, the content of potassium in saliva was significantly higher than in young athletes of all groups (p<0.001). At the same time, it was also shown that the content of potassium in the hair of people professionally involved in sports is significantly higher than that of the control group (p<0.01). The use of correlation analysis made it possible to identify a negative statistically significant relationship between the indicators of potassium concentrations in saliva and in hair (R=–0.72; p<0.001).
Conclusion. The results obtained indicate the formation of potassium content in saliva and hair are probably related and may reflect the peculiarities of mineral metabolism processes in young athletes. Further research is needed to determine the mechanisms of mineral metabolism in young athletes.

Key words: *children, young athletes, potassium, physical development, deficiency of bioelements.*

For citation: *Rylova N.V., Samoilov A.S., Zholinsky A.V., Bolshakov I.V. The content of potassium in biosubstrates in young athletes. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 184–187 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–184–187*

Калий играет ключевую роль в обеспечении нормальной жизнедеятельности всего организма [1]. Одна из основных функций калия — поддержание разности потенциалов клеточной мембраны, за счет чего реализуются процессы возбуждения и передачи информации между клетками. Поддержание разности потенциалов особенно важно для адекватного функционирования нервной и мышечной тканей [2, 3].

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Рылова Наталья Викторовна — д.м.н., проф., зав. лабораторией спортивной нутрициологии Центра спортивной медицины и реабилитации Государственного научного центра — Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна,
ORCID: 0000–0002–9248–6292
e-mail: nrilova@fmbcfmba.ru
Самойлов Александр Сергеевич — д.м.н., ген. дир. Государственного научного центра — Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна», ORCID ID: 0000–0002–1227–2332
Большаков Иван Владимирович — ординатор кафедры восстановительной медицины, спортивной медицины, курортологии и физиотерапии с курсом сестринского дела Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования Государственного научного центра — Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна,
ORCID ID: 0000–0002–6460–1337
123098 Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23
Жолинский Андрей Владимирович — к.м.н., дир. Федерального научно-клинического центра спортивной медицины и реабилитации,
ORCID ID: 0000–0002–0267–9761
121059 Москва, ул. Большая Дорогомиловская ул., д. 5

Кроме того, калий участвует в регуляции кислотно-щелочного баланса путем поддержания постоянной концентрации ионов водорода в интерстициальной жидкости и влияния на скорость выработки аммония в почках [4, 5].

Постоянство содержания данного элемента в организме обеспечивается балансом между его потреблением и выведением. Среднее потребление калия при стандартной западной диете не превышает 60–140 мэкв/сут. Почки выделяют почти 90% суточной нормы потребления калия, остальные 10% выводятся через желудочно-кишечный тракт (в том числе через слюну) [6]. Не менее важен и внутренний баланс калия (соотношение между внутриклеточным и внеклеточным содержанием элемента). Основными факторами, регулирующими постоянство концентрации данного катиона в жидких средах организма, являются секреция альдостерона, скорость кровотока в дистальных почечных канальцах и кислотно-щелочное состояние крови. Нарушение внутреннего и внешнего баланса калия негативно влияет на все органы и ткани организма человека. Гипокалиемия может вызвать развитие сердечных аритмий, а также приводит к слабости мышечной ткани, судорогам, метаболическому ацидозу, нарушению функционирования дыхательной и нервной систем [7].

Установлено, что испытывающий значительные физические и эмоциональные нагрузки организм ребенка высокочувствителен к дефициту макро- и микроэлементов [8]. Именно поэтому ранняя диагностика нарушений минерального обмена у детей имеет большое значение.

Цель исследования: изучение особенностей метаболизма калия у юных спортсменов на основании анализа его концентрации в биологических субстратах.

Характеристика детей и методы исследования

В исследовании приняли участие 123 ребенка в возрасте от 12 до 17 лет. Были выделены 4 группы. В 1-ю (контрольную) группу вошли 26 детей — 18 девочек и 8 мальчиков, средний возраст 14,46±0,34 года, не занимающихся спортом. Уровень двигательной активности в данной группе в рамках занятий физической культурой был в школе и выполнения повседневных бытовых задач. Во 2-ю группу были включены 33 спортсмена-пловцов (24 мальчика и 9 девочек, средний возраст 15,06±0,2 года). В 3-ю группу исследования включены 45 спортсменов, занимающихся хоккеем на траве (28 мальчиков и 17 девочек, средний возраст 15,42±0,2 года). В 4-й группе было 19 юных спортсменов, занимающихся фехтованием (9 мальчиков и 10 девочек, средний возраст 14,74±0,39 года).

В исследование включали детей без острых и хронических заболеваний. Критериями исключения служили жалобы на общее самочувствие, подтвержденный факт употребления лекарственных средств, биологически активных добавок, витаминно-минеральных комплексов в течение 1 мес до исследования, недавно перенесенные острые вирусные инфекции и эпизоды повышенной температуры тела. Перед исследованием все участники были устно проинформированы о целях и методах обследования. Проводили опрос по анкете, включающей информацию о данных личного характера (ФИО) и уровне физической активности. Каждый испытуемый подписал информированное добровольное согласие.

Юные спортсмены различались по видам спорта, в то время как длительность занятий и спортивная квалификация были сопоставимы. Исследование проб проводили с помощью атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (аппарат Optima 2000 DV, PerkinElmer, США). В качестве субстрата для анализа использовали слюну и волосы. Для удаления поверхностного загрязнения и обезжиривания волосы обрабатывали ацетоном в течение 10–15 мин, после чего трехкратно промывали деионизированной водой. Затем волосы сушили при комнатной температуре в течение 10–15 мин.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ Microsoft Office Excel 2013 и R-studio (версия 1.1.463) на языке R. Средние выборочные значения представлены в виде среднее ± стандартная ошибка среднего ($M \pm SE$). Проверку выборки на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для проверки гипотезы о гомогенности дисперсий между группами использовали тест Бартлетта. Анализ данных был осуществлен методами параметрической статистики (однофакторный дисперсионный анализ и апостериорный критерий Тьюки для множественных сравнений). В случае нарушения предположения о нормальности распределения в группах сравнения и гомогенности дисперсии между выборками применяли методы непараметрического статистического анализа. При этом для выявления различий в значениях параметров между группами использовали ранговый однофакторный дисперсионный анализ (критерий Краскела–Уоллиса), а для парных сравнений применяли критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Кроме того, использовали корреляционный анализ Пирсона. Различия при $p<0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

При исследовании проб слюны были получены следующие значения концентрации калия: 1-я группа (контроль) — 1499,23±75,66 мкг/г, 2-я группа (плавание) — 756,12±28,97 мкг/г, 3-я группа (хоккей на траве) — 761,76±24,80 мкг/г, 4-я группа (фехтование) — 516,56± 64,98 мкг/г. Были также установлены значения концентрации калия в волосах: 1-я группа (контроль) — 30,93±6,17мкг/г, 3-я группа (хоккей на траве) — 95,88±12,14 мкг/г, 4-я группа (фехтование) — 115,56±22,65 мкг/г.

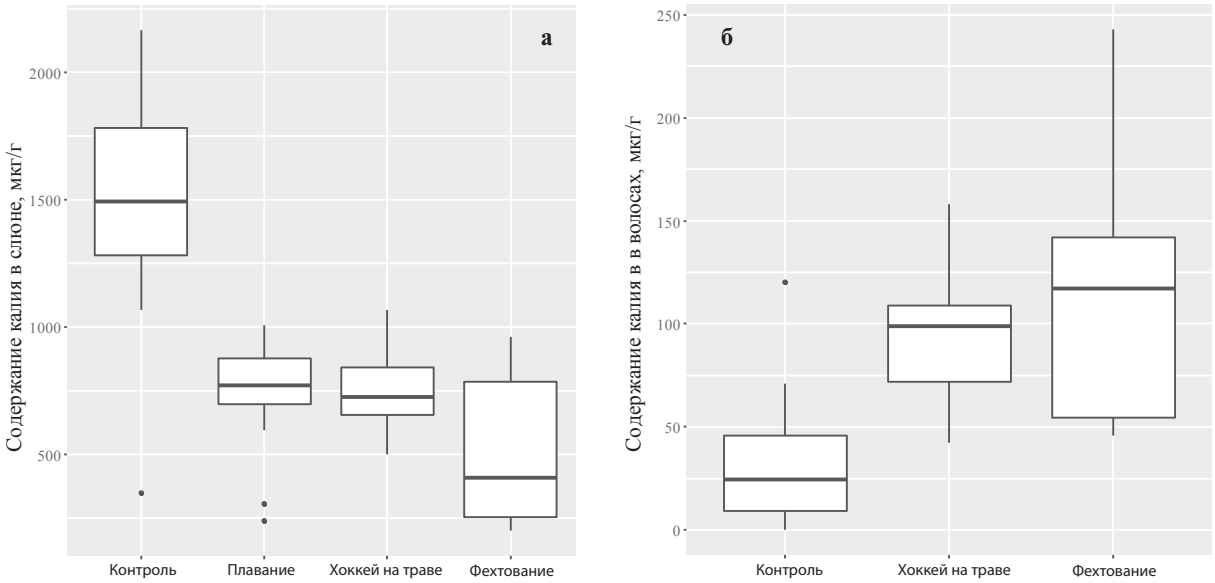

Рисунок. **Сравнительная характеристика содержания калия в слюне обследуемых в зависимости от типа физической активности (а) и типа физической активности (б).**
Figer. Comparative characteristics of the potassium content in saliva of the subjects, depending on the type of physical activity (a) and the type of physical activity (b).

В результате проведенного нами исследования установлено, что у лиц контрольной группы содержание калия в слюне достоверно выше, чем у юных спортсменов всех групп (p<0,001). При этом также показано, что содержание калия в волосах у лиц, профессионально занимающихся спортом, статистически значимо выше, чем у лиц контрольной группы (p<0,01). Применение корреляционного анализа позволило выявить отрицательную статистически значимую связь между концентрациями калия в слюне и в волосах (R=–0,72; p<0,001). Отдельно стоит отметить, что сравнение концентраций калия в слюне и волосах у мальчиков и девочек не позволило установить статистически значимых различий (p>0,05). Сравнительная характеристика содержания калия в биологических субстратах у представителей исследуемых групп представлена на рисунке.

Анализируя полученные результаты, можно предположить, что изменения содержания калия в слюне и в волосах — взаимосвязанные процессы, вероятно, отражающие нарушение метаболизма электролитов у юных спортсменов. Существуют данные, указывающие на то, что повышение концентрации в волосах элементов, необходимых для нормального функционирования организма, свидетельствует об усиленном их выведении и формировании преддефицита. Данное состояние, вероятно, может развиваться вследствие повышенных физических и психоэмоциональных нагрузок у профессиональных спортсменов [9]. К причинам снижения содержания калия в слюне можно отнести значительные потери электролитов с потом, мочой и другими жидкостями, снижение потребления калия с пищей, эндокринные нарушения, гипомагниемию, заболевания желудочно-кишечного тракта и т.д. [10]. В данном случае сочетание снижения концентрации калия в слюне и повышения в волосах может быть также вызвано внутриклеточным сдвигом — трансцеллюлярным перемещением калия из интерстициального пространства в клетки. К основным причинам данного состояния относятся стимуляция или гиперактивность симпатической части вегетативной нервной системы, избыточная секреция катехоламинов мозговым веществом надпочечников и энтеральная гипералиментация, стимулирующая значительное высвобождение инсулина [11]. Конкретные механизмы возникновения описанных изменений метаболизма калия у юных спортсменов нуждаются в дальнейших исследованиях.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования выявлено статистически значимое снижение уровня калия в слюне у юных спортсменов по сравнению с контрольной группой. Кроме того, показано повышение концентрации калия в волосах у профессиональных спортсменов по сравнению с контролем. Анализ взятых проб позволил выявить отрицательную статистически значимую взаимосвязь между концентрацией калия в слюне и в волосах. Описанные изменения, вероятно, свидетельствуют о состоянии преддефицита калия у юных спортсменов. Возникновение данного состояния может быть обусловлено физическим и психоэмоциональным переутомлением, значительными потерями электролитов с потом, мочой и другими биологическими жидкостями. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на установление причин и точных механизмов возникновения преддефицита калия у юных спортсменов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Elliott T.L., Braun M.* Electrolytes: Potassium Disorders. FP Essentials 2017; 459: 21–28
2. *Weir M.R., Rolfe M.* Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5(3): 531–548. DOI: 10.2215/CJN.07821109
3. *Tinawi M.* Hypokalemia: A Practical Approach to Diagnosis and Treatment. Arch Clin Biomed Res 2020; 4: 48–66
4. *McDonough A.A., Youn J.H.* Potassium Homeostasis: The Knowns, the Unknowns, and the Health Benefits. Physiology (Bethesda) 2017; 32(2): 100–111. DOI: 10.1152/physiol.00022.2016
5. *Palmer B.F., Clegg D.J.* Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis 2019; 74(5): 682–695. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.03.427
6. *Kardalas E., Paschou S.A., Anagnostis P., Muscogiuri G., Siasos G., Vryonidou A.* Hypokalemia: a clinical update. Endocr Connect 2018; 7(4): R135–R146. DOI: 10.1530/EC-18–0109
7. *Zacchia M., Abategiovanni M.L., Stratigis S., Capasso G.* Potassium: From Physiology to Clinical Implications. Kidney Dis (Basel) 2016; 2(2): 72–79. DOI: 10.1159/000446268
8. *Гольберг Н.Д., Дондуковская Р.Р.* Питание юных спортсменов. М.: Советский спорт, 2007; 240. [*Gol'berg N.D., Dondukovskaja R.R.* Meals of young athletes. Moscow: Sovetskij sport, 2007; 240 (in Russ.)]
9. *Скальный А.В.* Питание в спорте: макро- и микроэлементы. М: Городец 2005; 144. [*Skal'nyj A.V.* Nutrition in Sport: macro- and micronutrients. Moscow: Gorodets, 2005; 144 (in Russ.)]
10. *Clausen T.* Hormonal and pharmacological modification of plasma potassium homeostasis. Fundam Clin Pharmacol 2010; 24(5): 595–605. DOI: 10.1111/j.1472–8206.2010.00859.x
11. *Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Поздняк А.О. Федорова Е.Л., Жук В.С., Давыдов С.И. и др.* Резолюция экспертного совета. Практические аспекты диагностики и коррекции калий- и магнийдефицитных состояний. Кардиология 2020; 60(2): 155–164. [*Averin E.E., Nikitin A.E., Pozdnyak A.O., Fedorova E.L., Zhuk V. S., Davydov S.I.* et al. Expert Council Resolution. Practical Aspects of the Diagnosis and Correction of Potassium and Magnesium Deficiency States. Kardiologiya 2020; 60(2): 155–164. (in Russ.)]

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

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

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

Острый гепатит как самостоятельная форма смешанных (герпетических и новой коронавирусной) инфекций у ребенка

С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, Х.С. Хаертынов, М.А. Ходер, В.А. Поздняк, Ю.А. Раимова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Acute hepatitis as an independent form of mixed (herpetic and new coronavirus) infections in a child

S.V. Khaliullina, V.A. Anokhin, Kh.S. Khaertynov, M.A. Khoder, V.A. Pozdnyak, Yu.A. Raimova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

В настоящее время определена связь инфицирования SARS-CoV-2 с реактивацией герпесвирусов. Это доказано не только результатами лабораторных исследований, но и клинически подтвержденной манифестацией герпетического процесса. Статья описывает случай реактивации Эпштейна–Барр вирусной и цитомегаловирусной инфекций после перенесенной COVID-19. Ребенку был установлен диагноз безжелтушной формы гепатита герпетической этиологии. На фоне лечения состояние пациентки улучшилось. Полное выздоровление с нормализацией активности ферментов аланин- и аспартатаминотрансаминазы наступило через 1 мес от начала болезни, но еще оставался умеренно повышенным уровень лимфоцитов и гамма-глютамилтранспептидазы. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, размеры печени пришли в норму. Представленный случай иллюстрирует то, что течение смешанных инфекций — вполне возможная ситуация в период пандемии COVID-19, и это необходимо учитывать при работе с такими пациентами.

Ключевые слова: *дети, герпесвирусные инфекции, гепатит, COVID-19.*

Для цитирования: *Халиуллина С.В., Анохин В.А., Хаертынов Х.С., Ходер М.А., Поздняк В.А., Раимова Ю.А. Острый гепатит как самостоятельная форма смешанных (герпетических и новой коронавирусной) инфекций у ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 188–193. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–188–193*

To date, the association of SARS-CoV-2 infection with the reactivation of herpes viruses has been determined. This has been proven not only by the results of laboratory studies, but also by a clinically confirmed subsequent manifestation of the herpetic process. The article describes a clinical case of Epstein–Barr viral and cytomegalovirus infections reactivation after COVID-19. The child was diagnosed with anicteric form of hepatitis of herpetic etiology. Hepatitis, moderate anicteric form. During treatment, the patient's condition improved. Complete clinical recovery with normalization of the activity of alanine and aspartate aminotransaminases occurred 1 month after the onset of the disease, but the level of lymphocytes and gamma-glutamyl transpeptidase still remained moderately elevated. According to the ultrasound of the abdominal organs, the size of the liver returned to normal. The presented case illustrates that mixed infections are a quite possible situation during the COVID-19 pandemic, which must be taken into account when working with such patients.

Key words: *children, herpesvirus infections, hepatitis, COVID-19.*

For citation: *Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Khaertynov Kh.S., Khoder M.A., Pozdnyak V.A., Raimova Yu.A. Acute hepatitis as an independent form of mixed (herpetic and new coronavirus) infections in a child. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 188–193 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–188–193*

Известно, что герпесвирусы — одна из самых распространенных причин инфекционной патологии в современном мире. Количество серопозитивных людей на планете, по данным Всемирной организации здравоохранения, в зависимости от возраста, этнической принадлежности, социального статуса, территории проживания и пр. очень велико и доходит до 98%. Спектр клинических проявлений также исключительно широк, начиная с симптомов легкого недомогания и клинических проявлений мононуклеозоподобного синдрома и заканчивая тяжелыми онкологическими заболеваниями. Особенность вирусов этого семейства заключается в их способности к персистенции, а значит, есть вероятность хронического течения с периодической реактивацией процесса. К самым значимым «игрокам» в рамках этой проблемы можно отнести вирус Эпштейна–Барр и цитомегаловирус. Этих возбудителей совершенно обоснованно относят к «возбудителям-оппортунистам», поскольку давно известна связь иммуносупрессии с их активацией [1, 2]. Поражение печени — одна из важных составляющих сред-

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–7763–5512
e-mail: svekhal@mail.ru
Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000–0003–1050–9081
Хаертынов Халит Саубанович — д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000–0002–9013–4402
Ходер Марьям Айман — студентка Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–2997–9449
Поздняк Валерий Александрович — ординатор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000–0002–7853–3312
Раимова Юлия Алексеевна — ординатор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000–0002–1348–728X
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

нетяжелых и тяжелых форм этих инфекций. Распространенное ранее представление о формировании в подобных случаях острого, нетяжело протекающего гепатита (чаще безжелтушного) в настоящее время пересмотрено. Практика много раз демонстрировала хронические формы, в том числе с исходом в цирроз, что требовало трансплантации печени [2, 3]. Все это позволяет рассматривать вирусы семейства *Herpesviridae* (в первую очередь вируса Эпштейна–Барр и цитомегаловируса) в качестве наиболее вероятных инфекционных причин поражения печени наряду с хорошо известными возбудителями классических вирусных гепатитов.

В патогенезе успешной элиминации вирусов из организма человека ведущая роль отводится клеточному иммунитету. При инфицировании вирусом Эпштейна–Барр цитотоксические Т-лимфоциты считаются «главными клетками» в борьбе с острой инфекцией и ее реактивацией [4]. Атипичные лимфоциты, которые появляются в крови пациентов с инфекционным мононуклеозом, представляют собой активированные (HLA-DR+) Т-клетки CD8+ и естественные клетки-киллеры (NK) CD16+.

Первичные (генетические) дефициты клеточного звена иммунитета — патология не столь распространенная. Они обусловливают только 5–10% всех первичных иммунодефицитных состояний. Вторичные же иммунодефицитные состояния регистрируются чаще. К их развитию могут привести разного рода системные нарушения (тяжелая белково-энергетическая недостаточность, сахарный диабет), иммуносупрессивная терапия, тяжелые формы целого ряда болезней.

В 2019 г. человечество столкнулось с новым для себя заболеванием COVID-19. Его пока можно отнести к активно изучаемым. Научная медицинская периодика заполнена публикациями по эпидемиологии, патогенезу, клиническим проявлениям этой болезни, особенностям возбудителя и его взаимодействия с макроорганизмом. В их числе есть описания результатов исследования влияния COVID-19 на иммунный ответ не только в острый период, но и в период реконвалесценции и даже на достаточно отдаленных сроках заболевания [1, 5, 6]. В контексте обсуждаемой проблемы следует заметить, что изменения в печени — не самое распространенное, но и нередкое явление при новой коронавирусной инфекции. Принципиально важным оно становится при развитии постковидного синдрома. Как известно, в настоящее время в педиатрической практике рекомендовано выделять две его возможные формы: мультисистемный воспалительный синдром ребенка и кавасаки-подобный синдром. Различия в клинической симптоматике этих синдромов сравнительно небольшие и, более того, как в том, так и в другом случае в симптомокомплекс включены «расстройства функции желудочно-кишечного тракта» или «желудочно-кишечные проблемы». Они по описанию учитывают изменения в печени (гиперферментемию, рвоту, боли в животе и т.п.). Все это заставляет рассматривать вопросы диагностики и последующего лечения такого рода изменений с учетом «коронавирусной» составляющей.

В настоящее время определена связь инфицирования SARS-CoV-2 с реактивацией герпесвирусов [5, 6]. Это доказано не только результатами лабораторных исследований, когда у больных с COVID-19 наблюдали клинически значимое снижение количества Т-клеток $CD8^+$ и натуральных киллеров, но и клинически подтвержденной последующей манифестацией герпетического процесса [1]. Отечественными эпидемиологами показан значительный подъем заболеваемости мононуклеозом в 2020 г. по сравнению с таковой в 2019 г. [6]. Ученые пришли к выводу, что SARS-CoV-2 служит своеобразным триггером, запускающим в организме человека механизм перехода вируса Эпштейна–Барр от фазы латенции к литической репродукции, а пациенты COVID-19 представляют группу риска реактивации хронической вирус-Эпштейна–Барр-инфекции.

Мы представляем случай сочетанного течения герпесвирусной инфекции с клиническими проявлениями мононуклеозоподобного синдрома и гепатита на фоне COVID-19.

Девушка 2004 г. рождения (17 лет на время описываемых событий) заболела в марте 2022 г. Заболевание началось с подъема температуры тела до 37,6 °С, которая сопровождалась выраженными симптомами астении, головной, мышечной, суставной болью, повышенной потливостью. Со слов пациентки «болело все». Оценить максимальный подъем температуры тела сложно, поскольку в связи с описанным болевым синдромом с первого дня заболевания девушка принимала ибупрофен. Повышенная температура сохранялась на протяжении 10 дней, с периодическими подъемами выше 38,4 °С даже на фоне приема жаропонижающих средств. Вместе с тем субъективно состояние ухудшалось: пропал аппетит, нарушился сон, стали увеличиваться лимфатические узлы, преимущественно шейной группы. Из анамнеза: примерно за 2 нед до описываемых жалоб перенесла в легкой форме острое респираторное заболевание, сопровождавшееся развитием транзиторных аносмии и дисгевзии (на SARS-CoV-2 не обследовалась). Инфекционным мононуклеозом никогда не болела.

На 6-й день от начала болезни к симптомам общей интоксикации присоединились жалобы на боли в шее и животе, преимущественно в параумбиликальной области с иррадиацией в нижние отделы. Амбулаторно (7-й день болезни) консультирована гинекологом, хирургом, которые «свою» патологию не выявили. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства обнаружены эхографические признаки измененной

структуры поджелудочной железы (головка 26 мм, тело 13 мм, хвост 17 мм; контуры ровные, границы четкие; гиперэхогенная, однородная; вирсунгов проток не расширен), печень, желчный пузырь, почки нормального размера, без особенностей. В общеклиническом анализе крови (табл. 1) небольшое снижение уровня тромбоцитов.

С учетом сохраняющихся лихорадки, инфекционно-токсического синдрома, отрицательной динамики состояния пациентка на 7-й день болезни была консультирована в консультативно-диагностическом отделении Республиканской клинической инфекционной больницы Казани инфекционистом. При осмотре состояние оценено как среднетяжелое за счет инфекционно-токсического синдрома, лихорадки, лимфопролиферативного синдрома. При осмотре обращали внимание тахикардия (частота сердечных сокращений 120 уд/мин) на фоне субфебрильной температуры (37,6 °С) и нормальной частоты дыхания (17 в минуту), увеличение шейной группы из 5–7 умеренно болезненных лимфатических узлов, больше слева, которые достигали в диаметре 3–3,5 см, были эластичными, подвижными. Внешне они даже деформировали контуры шеи, изменения цвета кожи над ними не было. Кожные покровы, слизистые оболочки, склеры — без желтушного окрашивания. В зеве гиперемия небных дужек, миндалины увеличены до 1–2-й степени, на момент осмотра наложений не наблюдали, но были ли они в начале болезни, пациентка не знала. При аускультации дыхание было везикулярным, тоны сердца ритмичными. При пальпации живота регистрировали умеренную болезненность в околопупочной области, отсутствие спазма сигмовидной кишки; печень пальпировалась «краем», селезенка увеличена не была. Стул, моча, со слов девушки, соответствовали норме. На основании острого начала заболевания, имеющихся синдромов (инфекционно-токсический синдром с длительной лихорадкой, лимфаденопатия, катаральный синдром, гепатомегалия) был установлен предварительный диагноз: инфекционный мононуклеоз (?), среднетяжелая форма. Рекомендовано пройти обследование, которое включало общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с необходимым набором показателей (табл. 2), коагулограмму, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электро- и эхокардиографию (с учетом неясной тахикардии, выраженной слабости, длительной лихорадки без очевидных симптомов заболевания), определение ДНК вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса и вируса герпеса человека 6-го типа в крови методом ПЦР, определение антител к антигенам вируса Эпштейна–Барр (IgM VCA, IgG EA, IgG EBNA), цитомегаловируса (IgM, IgG). Результаты отражены в табл. 1 и 2.

В общем анализе крови выявлены признаки абсолютного и относительного лимфоцитоза, небольшой тромбоцитопении. Общий анализ мочи, коагулограмма — без особенностей. В биохимическом анализе определялись синдром цитолиза, гипербилирубинемия, воспалительная активность, в соответствии с чем больная была госпитализирована в Республиканскую клиническую инфекционную больницу Казани с диагнозом: гепатит. Инфекционный мононуклеоз (?).

Этиологическая расшифровка выявленного гепатита включала стандартное определение маркеров

Таблица 1. **Результаты общеклинического анализа крови в динамике**
Table 1. **The results of the general clinical blood test in dynamics**

Показатель	Норма	День болезни			
		6-й*	8-й	14-й	17-й
Эритроциты, · 10^{12}/л	3,8–5,3	5,1	4,7	4,2	4,59
Гематокрит, %	34–47	43,7	40,4	34,9	38,4
Гемоглобин, г/л	110–147	153	136	122	133
Тромбоциты, ·10^9/л	180–350	166	160	207	242
Лейкоциты, ·10^9/л	4,5–13,5	4,6	6,3	10	9,7
Лимфоциты, ·10^9/л	1–3,7	–	4,3	5,5	5,6
Лимфоциты, %	20–50	41	67,7	58	60
Моноциты, ·10^9/л	0–0,7	0	0,31	2,3	2
Моноциты/мононуклеары, %	0–14	12	4,9	16/5	8
Нейтрофилы, 10^9/л	1,5–7	–	1,6	2,2	2,1
Нейтрофилы, %	37–72	59	25,3	19	30
Палочкоядерные, %	1–6	2	–	2	2
Сегментоядерные, %	47–72	43	–	17	28

Примечание. * — на 6-й день болезни общий анализ крови был выполнен в другой клинической лаборатории, остальные — в Республиканской клинической инфекционной больнице Казани.

вирусных гепатитов: anti-HAV-IgM, anti-HAV-IgG, HBsAg, anti-HCV. Обследование дало отрицательный результат. При определении генетического материала герпесвирусов в крови методом ПЦР обнаружили ДНК вируса Эпштейна–Барр и цитомегаловируса. Кроме того, в крови был обнаружен полный спектр антител, указывающих на реактивацию Эпштейна–Барр-вирусной и цитомегаловирусной инфекций (IgM VCA, IgG EA, IgG EBNA — к антигенам вируса Эпштейна–Барр, IgM, IgG — к антигенам цитомегаловируса). При серологическом обследовании на COVID-19 были выявлены антитела класса G к SARS-CoV-2, РНК вируса в смыве из носоглотки не обнаружена. Повторное ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило признаки увеличения печени, паравезикулярных изменений желчного пузыря. На электрокардиограмме и при эхокардиографии без патологических изменений. Компьютерная томография патологии легких не выявила. Таким образом, на основании целого комплекса результатов клинико-лабораторных обследований был установлен окончательный диагноз: хроническая герпесвирусная инфекция смешанной этиологии (ПЦР — ДНК ЭБВ+, ЦМВ+), фаза реактивации. Гепатит, среднетяжелая безжелтушная форма.

Лечение пациентки включало назначение этиотропной терапии — ацикловир в дозе 800 мг 5 раз в сутки внутрь, симптоматической терапии — применение жаропонижающих в день госпитализации (ибупрофен в дозе 400 мг однократно), патогенетической терапии — урсодезоксихолевая кислота в суточной дозе 500 мг внутрь, парентеральное введение электролитных растворов с целью дезинтоксикации [7]. На фоне лечения отмечали улучшение клинических и лабораторных показателей. Снижение температуры тела до нормальной произошло на 3-й день госпитализации, лимфатические узлы заметно сократились к выписке. Больная была выписана из стационара в состоянии ближе к удовлетворительному за счет сохраняющихся умеренных симптомов астеновегетативного синдрома (слабость, потливость) на 18-й день болезни, 10-й день госпитализации.

Полное клиническое выздоровление с нормализацией активности ферментов аланин- и аспартатаминотрансаминазы наступило через 1 мес от начала болезни, но еще оставался повышенным уровень лимфоцитов (60,5%) и гамма-глютамилтранспептидазы (52,9 МЕ/л). По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, размеры печени пришли в норму.

Обсуждение

Описанный нами случай демонстрирует сразу несколько принципиальных позиций в оценке особенностей клинической картины заболевания. В потоке публикаций, посвященных новой коронавирусной инфекции, основное внимание уделя-

Таблица 2. **Результаты основных биохимических показателей в динамике**
Table 2. **The results of the main biochemical parameters in dynamics**

Показатель	Норма	День болезни				
		8-й	9-й	11-й	14-й	17-й
Общий белок, г/л	57–80	70	69,3	59,6	66,0	73,5
Билирубин, мкмоль/л						
общий	5–21	38,5	37,4	25,6	17,2	10,7
прямой	0–5,1	32,6	24,7	20,2	9,8	4,4
непрямой	1,7–17,1	5,9	12,7	5,4	–	6,3
АлАТ, ед/л	0–31	1017,1	809,5	620,9	520,0	241,7
АсАТ, ед/л	0–31	419,7	336,6	212,0	160,9	54,5
Амилаза, ед/л	0–100	63	58,7	50,0	–	–
Глюкоза, ммоль/л	4–6,1	5,1	4,9	4,8	5,0	5,1
ЛДГ, ед/л	132–248	592,9	435,5	356,7	–	340,9
Ферритин	7–140	418,3				
СРБ, мг/л	0–5	26,9	17,57	6,60	3, 50	2,0
ЩФ, ед/л	40–150	–	299,3	297,0	–	–
ГГТ, ед/л	7–32	–	261,0	199,3	–	–
Мочевина, ммоль/л	2,5–8,3	2,7	–	–	1,6	3,6
Креатинин, мкмоль/л	53–106	77	–	–	65	67

Примечание. АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; СРБ — С-реактивный белок; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза.

ется спектру легочных и кардиальных изменений (что вполне справедливо). В то же время нельзя не признать, что, являясь классическим возбудителем острых респираторных заболеваний и вирусных диарей, коронавирус формирует избыточно широкий спектр изменений, которые с очевидностью может быть дополнен и объяснен симптоматикой только сопутствующих инфекционных процессов у ребенка.

В контексте обсуждаемого случая обращает внимание «необычность» вовлечения гепатобилиарной системы в симптомокомплекс, казалось бы, классической респираторной инфекции. Очевидно и то, что ключевым фактором патогенеза новой коронавирусной инфекции — феноменом «легочной внутрисосудистой коагулопатии» («Pulmonary Intravascular Coagulopathy-PIC»), этой своеобразной разновидностью иммунного тромбоза нельзя в полной мере объяснить «печеночную» симптоматику [8]. По-видимому, повреждение различных органов связано не только и не столько с прямым воздействием коронавируса, сколько с реактивным иммунным воспалением тканей системного окружения.

Лихорадка, полиорганный характер изменений, нередко экзантема, «вовлечение» в клиническую картину болезни печени, лимфатических узлов, центральной нервной системы достаточно типичны для всей группы герпетических инфекций. Это известный факт. Можем ли мы рассматривать отдельные клинические формы (точнее, фенотипы) коморбидным процессом (COVID-19 и герпетическая инфекция)?

В Интернете имеется более 200 публикаций, посвященных этой проблеме. В первую очередь авторы обращают внимание на частое обнаружение генетического материала герпесвирусов в крови больных COVID-19 [1, 5, 6, 9]. С учетом хронического течения герпетической инфекции данный феномен (вполне резонно) расценивают как ее реактивацию. Такого рода явление (применительно к цитомегаловирусу и инфекции вируса простого герпеса) обнаружено примерно у 50% пациентов с тяжелыми формами COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Авторы публикаций связывают это со значительной Т-клеточной лимфопенией и низким числом NK-клеток, что, как известно, служит одной из основных причин реактивации хронической герпетической инфекции [1, 5, 9]. Имеются описания крайне тяжелых, нередко фатальных вариантов течения микст-инфекционного процесса, вызванного вирусом Эпштейна–Барр и SARS-CoV-2 [10].

Появились даже гипотезы-объяснения на этот счет. Клетки миелоидной линии: стволовые (CD34+) и их производные — моноциты ($CD14^+$) — классические «сайты латентности» цитомегаловируса. Дифференцировка их в дендритные клетки «запускает» вирусную литическую транскрипционную программу и продукцию вирионов [11]. А реактивация цитомегаловирусной инфекции в респираторной системе — «первый шаг» к системной диссеминации и формирования полиорганной патологии [12]. Вирус Эпштейна–Барр, в свою очередь, индуцирует экспрессию рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа и, таким образом, способствует проникновению SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки с последующим развитием собственно болезни [13].

Традиционно уже с середины 2020 г. принято связывать мультисистемность в клинике заболевания с постковидным синдромом (о чем упоминалось в начале статьи). Если следовать логике объяснения такого рода картины, то возникать она должна в результате так называемой иммунной дисрегуляции, причем на достаточно отдаленных сроках болезни (после 12-й недели). Настоящий же случай описывает изменения в печени достаточно рано. Более того, ожидаемой «мультисистемности» мы не видим (диагносцирован только безжелтушный гепатит), воспалительная реакция достаточно умеренная. При этом диагностические требования об «отсутствии очевидной микробной причины воспаления» в такого рода ситуациях не выполнены: в описываемом случае подросток страдает подтвержденными Эпштейна–Барр и цитомегаловирусной вирусной инфекциями.

По истечении достаточно большого периода времени становится очевидным, что мультисистемный воспалительный синдром у ребенка и болезнь Кавасаки в своих классических описаниях представляют собой всего лишь частные (вполне может быть, что просто лучше и чаще описываемые) варианты COVID-19. Очевидно, что ими, этими синдромами, все разнообразие наблюдаемого явления не ограничивается. Течение смешанных инфекций (как это было и в описанном нами случае) является, по-видимому, базисом, основой формирования не только декларируемого постковидного синдрома, но и вполне самостоятельной формы COVID-19 у детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Paolucci S., Cassaniti I., Novazzi F., Mojoli F., Baldanti F.* EBV DNA increase in COVID-19 patients with impaired lymphocyte subpopulation count. Int J Infect Dis 2021; 104: 315–319. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.12.051
2. *Fishman J.A.* Infection in Organ Transplantation. Am J Transplant. 2017; 17(4): 856–879. DOI: 10.1111/ajt.14208
3. *Hu J., Zhang X., Yu G., Yu G., Cai H., Gu J. et al.* Epstein–Barr virus infection is associated with a higher Child–Pugh score and may predict poor prognoses for patients with liver cirrhosis. BMC Gastroenterol 2019; 19: 94. DOI: 10.1186/s12876–019–1021–1

4. *Corsi M.M., Ruscica M., Passoni D., Scarmozzino M.G., Gulletta E.* High Th1-type cytokine serum levels in patients with infectious mononucleosis. Acta Virol 2004; 48(4): 263–266
5. *Simonnet A., Engelmann I., Moreau A.S., Garcia B., Six S., El Kalioubie A. et al.* High incidence of Epstein–Barr virus, cytomegalovirus, and human-herpes virus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19. Infect Dis Now 2021; 51(3): 296–299. DOI: 10.1016/j.idnow.2021.01.005
6. *Соломай Т.В., Семененко Т.А., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н., Чернышова А.И., Роменская Э.В., Каражас Н.В.* COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни 2021; 2: 55–62. [*Solomaj T.V., Semenenko T.A., Isaeva E.I., Vetrova E.N., Chernyshova A.I., Romenskaja Je.V., Karazhas N.V.* COVID-19 and the risk of reactivation of herpesvirus infection. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni 2021; 2:55–62. (in Russ.)] DOI: 10.18565/epidem.2021.11.2.55–62
7. *Шестакова И.В., Ющук Н.Д.* Современные подходы к лечению Эпштейна–Барр-вирусной инфекции у взрослых. Lvrach.ru. [*Shestakova I.V., Yushhuk N.D.* Modern approaches to the treatment of Epstein–Barr virus infection in adults. Lvrach.ru. (in Russ.)] https://www.lvrach.ru/2011/02/15435133/ Ссылка активна на 10.06.2022
8. *Belen-Apak F.B., Sarıalioğlu F.* Pulmonary intravascular coagulation in COVID-19: possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant/thrombolytic therapy. J Thromb Thrombolysis 2020; 50(2): 278–280. DOI:10.1007/s11239–020–02129–0
9. *Le Balc'h P., Pinceaux K., Pronier C., Seguin P., Tadié J.M., Reizine F.* Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. Crit Care 2020; 24(1): 530. DOI: 10.1186/s13054–020–03252–3
10. *Roncati L., Lusenti B., Nasillo V., Manenti A.* Fatal SARS-CoV-2 coinfection in course of EBV-associated lymphoproliferative disease. Ann Hematol 2020; 99(8): 1945–1946. DOI: 10.1007/s00277–020–04098-z
11. *Poole E., Wills M., Sinclair J.* Human cytomegalovirus latency: targeting differences in the latently infected cell with a purchasing to clearing latent infection. New J Sci 2014; 2014: 10. DOI: 10.1155/2014/313761
12. *Reizine F., Liard C., Pronier C., Thibault V., Maamar A., Gacouin A., Tadié J.M.* Herpesviridae systemic reactivation in patients with COVID-19-associated ARDS. J Hosp Infect 2022; 119: 189–191. DOI: 10.1016/j.jhin.2021.11.007
13. *Verma D., Church T.M., Swaminathan S.* Epstein–Barr Virus Lytic Replication Induces ACE2 Expression and Enhances SARS-CoV-2 Pseudotyped Virus Entry in Epithelial Cells. J Virol 2021; 95(13): e0019221. DOI: 10.1128/JVI.00192–21

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

Статья подготовлена по материалам исследований, выполненных в рамках гранта ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России № 2/22–1 от 1.08.2022 года «Клинико-лабораторные предикторы постковидных состояний в разных возрастных группах».

The article was prepared based on the materials of studies carried out within the framework of the Grant of the Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia No. 2/22–1 dated August 1, 2022 "Clinical and laboratory predictors of post-covid conditions in different age groups".

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

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

Цитомегаловирусный кардит у ребенка 5 мес

Х.С. Хаертынов[1], В.А. Анохин[1], К.А. Макарова[2], С.В. Халиуллина[1], А.Х. Булатова[3]

[1]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия;
[2]ГАУЗ «Городская детская больница №1», Казань, Россия;
[3]Казанская государственная медицинская академия, филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

CMV-associated carditis in a 5-month-old child

Kh.S. Khaertynov[1], V.A. Anokhin[1], K.A. Makarova[2], S.V. Khaliullina[1], A.Kh. Bulatova[3]

[1]Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
[2]City Children's Hospital No. 1, Kazan, Russia;
[3]Kazan State Medical Academy, Branch Campus of the Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

В статье представлен случай цитомегаловирусной инфекции у 5-месячного ребенка, протекавшей в форме кардита. Кардит протекал в аритмической форме и проявлялся частыми желудочковыми экстрасистолами. В крови отмечалось повышение активности креатинфосфокиназы. Выделение из крови ДНК цитомегаловируса, а также иммуноглобулинов классов М и G к цитомегаловиурсу позволило связать развитие кардита с этим возбудителем. Кардит у ребенка протекал без признаков сердечной недостаточности. После проведения комплекса диагностических и лечебных процедур ребенок был выписан домой. Представленный случай показывает, что одной из возможных причин развития кардита у детей служит цитомегаловирус и это диктует необходимость проведения исследований на маркеры активной цитомегаловирусной инфекции. В данной возрастной группе возможна регистрация как врожденного, так и приобретенного варианта инфекции с поражением сердца. У этих вариантов различаются схемы лечения и прогноз.

Ключевые слова: *дети, цитомегаловирус, кардит, желудочковые экстрасистолы.*

Для цитирования: *Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Макарова К.А., Халиуллина С.В., Булатова А.Х. Цитомегаловирусный кардит у ребенка 5 мес. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 194–198. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–194–198*

The article presents a case of cytomegalovirus-associated carditis in a 5-month-old child. Carditis proceeded in an arrhythmic form and was manifested by frequent ventricular extrasystoles. An increase in the activity of creatine-phosphokinase was noted in the blood. The isolation of cytomegalovirus DNA from the blood, as well as IgM and IgG to cytomegalovirus, made it possible to associate the development of carditis with IgG to cytomegalovirus. Carditis in a child proceeded without signs of heart failure. After diagnostic and therapeutic procedures, the child was discharged home. This case shows that one of the possible causes of carditis in children is cytomegalovirus, which necessitates testing for markers of active cytomegalovirus infection. In this age group, it is possible to register both congenital and acquired variants of infection with heart damage, having different treatment regimens and prognosis.

Key words: *children, cytomegalovirus, carditis, ventricular extrasystoles.*

For citation: *Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Makarova K.A., Khaliullina S.V., Bulatova A.Kh. CMV-associated carditis in a 5-month-old child. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 194–198 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–194–198*

Цитомегаловирусная инфекция, как показывает практика, одна из распространенных инфекций у детей раннего возраста. Пониманию этого в значительной мере способствовало расширение и улучшение лабораторной диагностики в последние годы. Как традиционно считалось, в отсутствие иммуносупрессии цитомегаловирусная инфекция должна протекать легко или даже бессимптомно, а развитие манифестных форм (протекающих с поражением внутренних органов) происходит только у иммунодефицитных пациентов. Применительно к детской патологии это ВИЧ-инфекция, онкогематологические процессы, реципиенты пересаженного костного мозга [1]. При этом признанной группой риска всегда были недоношенные дети первых недель жизни с разнообразной симптоматикой поражения ЦНС, печени, легких, органов кроветворения. Это действительно так и поныне. Однако по мере получения новой информации и расширения представлений о природе болезни стало очевидным, что цитомегаловирусная инфекция не является сугубо оппортунистической инфекцией, поражающей только небольшую группу пациентов. Приобретенные формы способны проявляться самой разной

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Хаертынов Халит Саубанович — д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–9013–4402
e-mail: khalit65@yandex.ru
Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–1050–9081
Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., проф., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–7763–5512
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49
Макарова Ксения Александровна — врач отделения педиатрии №1 городской детской больницы №1 г. Казань, ORCID: 0000–0001–8539–7139
420034 Казань, ул. Декабристов, д. 125 А, корп. 1
Булатова Асия Халитовна — асп. кафедры инфекционных болезней Казанской государственной медицинской академии, филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000–0002–6167–1882
420012 Казань, ул. Муштари, д. 11

симптоматикой, свидетельствующей о поражении внутренних органов у детей без иммуносупрессии.

Приводим случай цитомегаловирусной инфекции у 5-месячного ребенка, протекавшей в форме кардита.

Пациент А., 5 мес, поступил в стационар 17.03.2022 на обследование в связи с выявленными на электрокардиограмме при плановом медицинском осмотре желудочковыми экстрасистолами. Ребенок родился на сроке 37–38 нед беременности с массой тела 3460 г, длиной 56 см. К груди был приложен на 3-й день жизни, на грудном вскармливании до 1 мес. Аллергологический анамнез не отягощен. Профилактические прививки проведены по календарю. Ребенок рос и развивался соответственно возрасту. Масса тела при госпитализации 7800 г, рост 69 см. Мама ребенка на 34-й неделе беременности перенесла коронавирусную инфекцию COVID-19, протекавшую в среднетяжелой форме.

Самочувствие ребенка при госпитализации не нарушено. Кожа физиологической окраски, без сыпи. Зев не гиперемирован. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание проводилось по всем полям, хрипов нет. Частота дыхания 32 в минуту, SpO_2 97%. Тоны сердца ясные, шумов нет, отмечалась аритмия в виде единичных экстрасистол, частота сердечных сокращений 132 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный. Физиологические отправления: мочеиспускание не нарушено, стул ежедневный.

В общем анализе крови на 2-й день госпитализации эритроцитов — $4{,}6 \cdot 10^{12}$/л, гемоглобин — 113 г/л, лейкоцитов — $8{,}9 \cdot 10^{9}$/л, нейтрофилов: палочкоядерных — 0, сегментоядерных — 27%, эозинофилов — 3%, моноцитов — 5%, лимфоцитов — 65%, тромбоцитов — $401 \cdot 10^{9}$/л, СОЭ — 15 мм/ч. В анализе мочи без изменений. В биохимическом анализе крови на 2-й день госпитализации: аспартатаминотрансфераза 40 ед/л, креатинфосфокиназа (фракция МВ) 6,8 нг/мл (норма до 5 нг/мл), С-реактивный белок 0,5 мг/л. Все остальные биохимические показатели в пределах возрастной нормы. В коагулограмме: протромбиновый индекс по Квику 78%, международное нормализованное отношение 1,03, фибриноген 2 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время 29,8 с.

На электрокардиограмме регистрировался ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 135–145 уд/мин, единичная наджелудочковая экстрасистолия; нормальное положение электрической оси сердца (<α +82°), интервал *P–Q* в норме, сегмент *ST* на изолинии с элевацией на 0,5 мм в отведениях AVF, II–III. При эхокардиографии выявлен незначительный стеноз легочной артерии, фракция выброса составила 67%. Проведено суточное холтеровское мониторирование электрокардиограммы: в течение всего периода мониторирования регистрировалась частая желудочковая эктопическая активность (см. рисунок), за сутки зарегистрировано 10 652 одиночных желудочковых экстрасистол, в среднем 484 в час. Динамика частоты сердечных сокращений в течение суток варьировала от 108 до 187 уд/мин, средняя частота сердечных сокращений составила 146 уд/мин. Выполнена рентгенография органов грудной клетки: в легких без очаговых инфильтративных теней, легочной рисунок обогащен, средостение без особенностей, кардиоторакальный индекс 0,59.

Проведено исследование крови на маркеры герпесвирусных инфекций, коронавирусной инфекции COVID-19, ВИЧ-инфекции, токсоплазмоза и вирусных гепатитов: выявлена ДНК цитомегаловируса, антитела класса M и G к цитомегаловирусу. ДНК и IgM к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр, ДНК вируса герпеса человека 6-го типа, РНК SARS-CoV-2, IgM к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов, IgM *Toxoplasma gondii*, антитела вируса иммунодефицита человека, HbsAg, анти-HbcorAg и анти-HCV не обнаружены.

На основании результатов обследования установлен диагноз: кардит цитомегаловирусной этиологии (вариант внутриутробной инфекции), аритмическая форма. Желудочковая экстрасистолия. Стеноз легочной артерии.

С учетом выделения из крови ДНК цитомегаловируса ребенку был введен нормальный внутривенный иммуноглобулин человека из расчета 0,8 г/кг. После проведения комплекса диагностических и лечебных

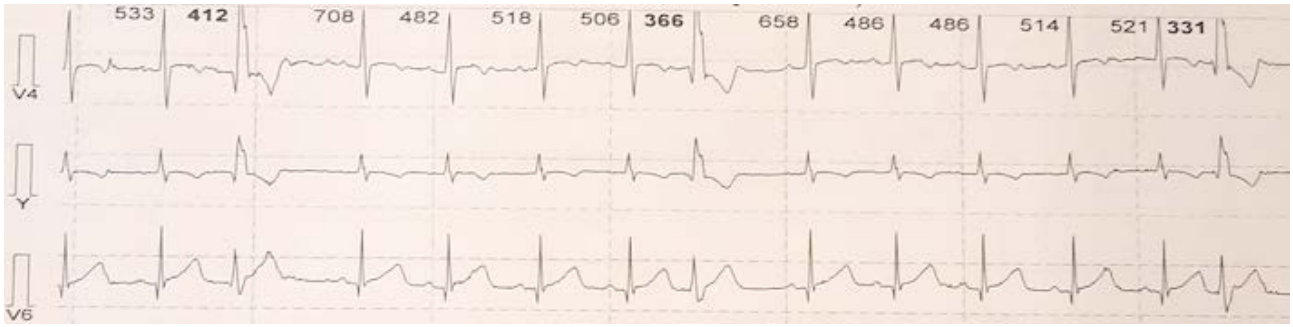

Рисунок. **Одиночная желудочковая экстрасистола 1-го типа.**
Figure. **Single ventricular extrasystole type 1.**

процедур ребенок был выписан домой. Назначен двухмесячный курс лечения препаратом каптоприл 25 мг 2 раза в день. В настоящее время лечение продолжается.

Обсуждение

Мы сразу хотим оговориться об использовании в статье современной терминологии. В частности, для обозначения воспалительного поражения миокарда, вызванного в том числе возбудителями внутриутробных инфекций, ранее использовали термин «миокардит». По-видимому, такой вариант был и остается наиболее часто встречаемым заболеванием. Тем не менее, по данным ряда исследований, у детей с миокардитами в патологический процесс нередко вовлекаются эндокард и перикард. Собственно поэтому и было предложено пользоваться термином «кардит» в подобных ситуациях. Обосновывалось это общностью и функций, и кровоснабжения, а также иммунопатологических реакций, исходящих от всех трех оболочек. По сути, термин «кардит» — это гипероним (в основном вполне корректная замена) по отношению к «миокардиту», позволяющим обозначать заболевание в целом, в отсутствие технических возможностей детализации процесса. И все же в контексте настоящего обсуждения понятие «миокардит» рекомендовано применять только к приобретенной форме инфекционного поражения мышцы сердца. «Кардит» (повторимся) используется для обозначения внутриутробного инфицирования сердца [2].

Кардит у детей может характеризоваться низким сердечным выбросом либо нарушениями ритма сердца [3]. Это понятно и не требует специальных пояснений. В ряде случаев достоверно диагноз подтвердить бывает сложно, поскольку заболевание может протекать стерто, малосимптомно, без выраженных кардиальных признаков [4, 5]. Биопсия миокарда как «золотой стандарт» диагностики кардита детям грудного возраста не проводится, поскольку ее выполнение сопряжено с высоким риском развития осложнений [3]. Поэтому учитывается комплекс клинико-биохимических и инструментальных данных, объединенных на практике термином «неинвазивные методики».

В приведенном случае кардит у ребенка протекал в форме аритмии, проявлявшейся частыми желудочковыми экстрасистолами. Данные электрокардиографии, эхокардиографии, суточного мониторирования электрокардиограммы, а также повышение в крови уровня фракции МВ креатининфосфокиназы позволили диагностировать патологию сердца. Известно, что снижение фракции выброса левого желудочка и риск развития сердечной недостаточности при аритмогенных вариантах миокардита ассоциируется с плотностью желудочковой аритмии [6]. У детей нижней границей частоты желудочковой экстрасистолии, при которой возможно развитие аритмогенных изменений в миокарде, считается 15 тыс. за сутки [7].

Основной причиной острого кардита у детей длительное время считалась энтеровирусная инфекция [5]. Выполненные в последние годы исследования с использованием полимеразной цепной реакции при проведении эндомиокардиальной биопсии показали ведущую роль в развитии кардита парвовируса B19 и вируса герпеса 6-го типа [8]. ДНК цитомегаловируса в биоптатах миокарда у пациентов с кардитом выявляется нечасто — в 3% случаев [9–11]. Однако в исследовании V. Kyto и соавт. [12] показано, что цитомегаловирус служит доминирующей инфекционной причиной развития фатальных кардитов, ДНК которого выявлялась в биоптатах миокарда в 38% случаев летальных исходов.

В приведенном случае кардит был вызван (точнее, ассоциирован с) цитомегаловирусом, что было подтверждено выделением из крови у ребенка маркеров активности инфекционного процесса — ДНК и IgM к антигенам вируса. Кардит считается редким проявлением цитомегаловирусной инфекции, в литературе имеются единичные публикации о такого рода явлении [11, 13]. Тем не менее высокая распространенность цитомегаловирусной инфекции у детей первых месяцев жизни служит причиной того, что вирус-ассоциированный кардит развивается, видимо, чаще, чем принято считать.

При обсуждении диагноза встал вопрос о клинико-эпидемиологической ситуации, в которой возникли изменения сердца. Был ли это вариант внутриутробного (точнее, перинатального) инфицирования или же это приобретенная инфекция? Возраст ребенка вполне позволял предполагать, как тот, так и другой варианты. Противоречия тут нет. Цитомегаловирусная инфекция, как известно, хронический процесс, потому вирусемия и наличие IgM к цитомегаловирусу — вещи вполне возможные и содружественные на самых разных этапах его развития.

По влиянию вируса на плод в различные сроки гестации антенатальные кардиты разделяют на ранние и поздние [14, 15]. Морфологическим признаком ранних кардитов при этом служит фиброэластоз или эластофиброз эндокарда и миокарда. Для поздних кардитов этот признак нехарактерен. По-видимому, сформированная на сравнительно поздних неделях гестации иммунная система плода развивает принципиально иную клинико-морфологическую картину. Особенности миокарда новорожденного ребенка реализуют меньшую, чем в другом возрасте, инотропную активность и, следовательно, сравнительно небольшую склонность к развитию стрессового ремоделирования желудочков в виде дилатации камер сердца с формированием сферической формы миокарда, развитием эксцентрической гипертрофии левого желудочка, фиброзом и относительной клапанной

недостаточностью. Изменение геометрии желудочков и их сферическая форма гемодинамически невыгодны и способствуют быстрому развитию сердечной недостаточности [16]. Всего этого у нашего ребенка мы не наблюдали. Поэтому мы предположили поздний характер инфицирования и, соответственно, формирования изменений мышцы сердца. Очевидно также, что процесс был сравнительно нетяжелым и не привел к развитию гемодинамических расстройств (признаки недостаточности кровообращения и отставание в развитии ни в анамнезе, ни при клиническом осмотре не выявлены). Лишь нарушение ритма, обнаруженное случайно, позволило предположить, а в последующем доказать поражение миокарда.

Кроме того, с учетом распространенности в последние два года COVID-19 вполне актуальным было бы рассматривать и эту инфекцию как возможную причину кардита у ребенка. Миокардит, ассоциированный с SARS-CoV-2, регистрируется как у взрослых пациентов, так и у детей [17, 18]. Отсутствие предшествовавших госпитализации ребенка инфекционных заболеваний, отрицательный результат обследования на РНК SARS-CoV-2 позволили не включать COVID-19 в список болезней, требующих проведения дифференциально диагностических мероприятий. Несмотря на выявленную у матери ребенка на сроке 34 нед беременности новую коронавирусную инфекцию, представляется маловероятным поражение миокарда у ребенка в результате внутриутробного инфицирования коронавирусом, поскольку нет достоверных данных о возможной трансплацентарной передаче SARS-CoV-2. Более того, отсутствие системной воспалительной реакции, рассматриваемой в качестве обязательного маркера постковидного синдрома (ведущей клинической ситуации, сопровождающейся изменениями в сердце), позволило убедиться в адекватности поставленного нами диагноза.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я.* Инфекционные болезни. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР, 2021; 848 [*Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya.* infectious diseases. National leadership. Moscow: GEOTAR. 2021; 848. (in Russ.)]
2. *Вязова Л.И., Башлакова А.Н.* Антенатальные миокардиты у детей. Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук 2017; 4: 111–119 [*Vyazova L.I., Bashlakova A.N.* Antenatal myocarditis in children. Ves Nac akad navuk Belarusi Cep med navuk 2017; 4: 111–119. (in Russ.)]
3. *Чеботарева Т.А., Трунина И.И., Чебуркин А.А., Мазанкова Л.Н., Тихомиров Д.С., Туполева Т.А., Карелина Е.В.* Поражение миокарда при герпесвирусных инфекциях у детей: очевидная взаимосвязь. Инфекционные болезни 2018; 16(1): 93–100. [*Chebotareva T.A., Trunina I.I., Cheburkin A.A., Mazankova L.N., Tikhomirov D.S., Tupoleva T.A., Karelina E.V.* Myocardial damage in herpesvirus infections in children: an obvious relationship. Infekcionnye bolezni 2018; 16(1): 93–100. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1729–9225–2018–1–93–100
4. *Feldman A.M., McNamara D.* Myocarditis. N Engl J Med 2000; 343: 1388–1398. DOI: 10.1056/NEJM200011093431908
5. *Басаргина Е.Н.* Миокардит у детей: трудности диагностики. Педиатрия 2015; 94(2): 152–160. [*Basargina E.N.* Myocarditis in children: diagnostic difficulties. Pediatriya 2015; 94(2): 152–160. (in Russ.)]
6. *Кручина Т.К., Васичкина Е.С., Новик Г.А.* Желудочковая экстрасистолия у детей. Российский кардиологический журнал 2015; 11(127): 104–110. [*Kruchina T.K., Vasichkina E.S., Novik G.A.* Ventricular extrasystole in children. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2015; 11(127): 104–110. (in Russ.)] DOI: 10.15829/1560–4071–2015–11–104–110
7. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии. Под ред. М.А. Школьниковой, Е.А. Алексеевой. М.: М-Арт, 2011; 503. [Clinical practice guidelines for pediatric cardiology and rheumatology. Editors M.A. Shkol'nikova, E.A. Alekseeva. Moscow: M-Art, 2011; 503. (in Russ.)]
8. *Escher F., Kühl U., Gross U., Westermann D., Poller W., Tschöpe C., Lassner D.* Aggravation of left ventricular dysfunction in patients with biopsy-proven cardiac human herpesvirus A and B infection. J Clin Virol 2015; 63: 1–5. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.11.026
9. *Hufnagel G., Pankuweit S., Richter A., Scho nian U., Maisch B.* The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID): first epidemiological results. Herz 2000; 25: 279–285. DOI: 10.1007/s000590050021
10. *Bowles N.E., Ni J., Kearney D.L., Pauschinger M., Schultheiss H.P., McCarthy R. et al.* Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 466–472. DOI: 10.1016/s0735–1097(03)00648-x
11. *Брегель Л.В., Субботин В.М., Белозеров Ю.М., Ефремова О.С., Толстикова Т.В., Матюнова А.Е., Михалевич И.М.* Опыт наблюдения острого и фульминантного миокардита у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(6): 69–76. [*Bregel L.V., Subbotin V.M., Belozerov Yu.M., Efremova O.S., Tolstikova T.V., Matyunova A.E., Mikhalevich I.M.* Experience in monitoring acute and fulminant myocarditis in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2017; 62:(6): 69–76. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–6–69–76
12. *Kyto V., Vuorinen T., Saukko P., Lautenschlager I., Lignitz E., Saraste A., Voipio-Pulkki L.-M.* Cytomegalovirus Infection of the Heart Is Common in Patients with Fatal Myocarditis. Clin Infect Dis 2005; 40: 683–638. DOI: 10.1086/427804
13. *Dehtiar N., Eherlichman M., Picard E., Kleid D.* Cytomegalovirus myocarditis in a healthy infant: Complete recovery after ganciclovir treatment. Pediatr Crit Care Med 2001; 2: 271–273. DOI: 10.1097/00130478–200107000–00015
14. *Мутафьян О.А.* Кардиты у детей и подростков. СПб.: СПбМАПО, 2006; 288. [*Mutafyan O.A.* Carditis in children and adolescents. St. Petersburg: SPbMAPO, 2006; 288. (in Russ.)]
15. *Ивкина С.С., Зарянкина А.И.* Неревматические кардиты у детей. Гомель: ГГМУ, 2012; 24. [*Ivkina S.S., Zaryankina A.I.* Non-rheumatic carditis in children. Gomel: GSMU, 2012; 24. (in Russ.)]
16. *Садыкова Д.И., Архипова Н.Н.* Неревматические кардиты. Практическая медицина 2010; 5: 55–60. [*Sadykova D.I., Arkhipova N.N.* Non-rheumatic carditis. Prakticheskaya meditsina 2010; 5:55–60. (in Russ.)]

17. *Благова О.В., Коган Е.А., Лутохина Ю.А., Куклева А.Д., Айнетдинова Д.Х., Новосадов В.М. и др.* Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов. Кардиология 2021; 61(6): 11–27. [*Blagova O.V., Kogan E.A., Lutokhina Yu.A., Kukleva A.D., Ainetdinova D.Kh., Novosadov V.M. et al.* Post-covid myoendocarditis of subacute and chronic course: clinical forms, role persistence of coronavirus and autoimmune mechanisms. Kardiologiya 2021; 61(6): 11–27. (in Russ.)] DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1659

18. *Salvini F.M., Giuli V., Stacul E.F., Moretti C., Corato A., Santacesaria S. et al.* Myocarditis Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Pediatric Patient. Advanc Infect Dis 2020; 10: 226–232. DOI: 10.4236/aid.2020.103022

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

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

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

Краниофациальная полиоссальная форма фиброзной дисплазии

Г.А. Кулакова[1], Н.А. Соловьева[1], Е.А. Курмаева[1], С.Я. Волгина[1], Е.В. Никифорова[2], Г.И. Давлетшина[1], Д.О. Купцова[1]

[1]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;
[2]ГАУЗ «Детская поликлиника №10», Казань, Россия

Craniofacial polyossal fibrous dysplasia

G.A. Kulakova[1], N.A. Solovyeva[1], E.A. Kurmaeva[1], S.Ya. Volgina[1], E.V. Nikiforova[2], G.I. Davletshina[1], D.O. Kuptsova[1]

[1]Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
[2]Children's Polyclinic No. 10, Kazan, Russia

Фиброзная дисплазия — редко встречающаяся аномалия развития костной ткани, при которой она заменяется фиброзно-кистозной. Представлено клиническое наблюдение больного с краниофациальной полиоссальной формой фиброзной дисплазии. У ребенка в возрасте 13 лет отмечалось появление постоянной интенсивной головной боли, которая сопровождалась головокружением, шумом в ушах, когнитивными нарушениями, деформацией лобной области и нижней челюсти справа, локальной пигментацией в области шеи и лица (пятна кофе с молоком). При томографии головного мозга и остеосцинтиграфии в правой половине костей черепа визуализировалось объемное образование, в котором при гистологическом исследовании была выявлена фиброзная дисплазия.
Заключение. Для постановки данного диагноза большое значение имеют сочетание болевого синдрома с деформацией лицевой части черепа и гистологическое исследование.

Ключевые слова: *дети, деформация лица, фиброзная дисплазия.*

Для цитирования: *Кулакова Г.А., Соловьева Н.А., Курмаева Е.А., Волгина С.Я., Никифорова Е.В., Давлетшина Г.И., Купцова Д.О. Краниофациальная полиоссальная форма фиброзной дисплазии. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 199–202. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–199–202*

Fibrous dysplasia is a rare anomaly of bone tissue development, in which it is replaced by fibrocystic tissue. A clinical case of a patient with a craniofacial polyossal form of fibrous dysplasia is presented. At the age of 13, a child had a constant intense headache, which was accompanied by dizziness, tinnitus, cognitive impairment, deformity of the frontal region and lower jaw on the right, local pigmentation in the neck and face (coffee-and-milk-like stains). Brain tomography and osteoscintigraphy visualized a volumetric formation in the right half of the skull bones, in which fibrotic dysplasia was revealed during histological examination.
Conclusion. To establish this diagnosis, a combination of pain syndrome with deformation of the facial part of the skull and histological examination is important.

Key words: *children, facial deformity, fibrous dysplasia.*

For citation: *Kulakova G.A., Solovyeva N.A., Kurmaeva E.A., Volgina S.Ya., Nikiforova E.V., Davletshina G.I., Kuptsova D.O. Craniofacial polyossal fibrous dysplasia. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 199–202 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–199–202*

Фиброзная дисплазия — заболевание, при котором нормальная кость и костный мозг замещаются атипичной костно-фиброзной тканью, относится к доброкачественным опухолевидным образованиям, вовлекающим одну и более костей (монооссальная и полиоссальная формы) [1–4]. Распространенность фиброзной дисплазии составляет предположительно 1:30 тыс. населения. Фиброзная дисплазия составляет 2,5% от всех костных заболеваний и 7% от костных опухолей. Причинами возникновения фиброзной дисплазии служат мутации гена *GNAS*, который кодирует α-субъединицу G-белка (Gas). Утрата функции белка Gas приводит к потере способности остеобластов к дифференцировке и патологической перестройке структуры костной ткани [2, 5, 6]. Как правило, поражение кости развивается в детском и юношеском возрасте вскоре после полового созревания [5]. Возраст на момент поста-

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Кулакова Галина Александровна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–1741–2629
e-mail: galinkul@mail.ru
Соловьева Наиля Анасовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID 0000–0002–9687–4583
Курмаева Елена Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–0873–8037
Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4147–2309
Давлетшина Гульнар Ильдаровна — студент V курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–5531–9997
Купцова Дарья Олеговна — студент V курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–5825–0243
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49
Никифорова Елена Владимировна — зав. педиатрическим отделением Детской поликлиники №10 Казани, ORCID: 0000–0001–7870–2991
420110 Казань, Проспект Победы, д. 56

новки диагноза составляет от 5 до 30 лет. Среди больных преобладают лица женского пола. Риск саркоматозной трансформации составляет от 0,5 до 4% [7, 8].

Поражение костей черепа при фиброзной дисплазии — одно из самых частых поражений плоских костей. Диагностика затруднена в связи с длительным скрытым периодом заболевания, скудностью клинических проявлений и представляет актуальную проблему, поскольку несвоевременные диагностика и лечение могут привести к деформации костей свода черепа и лица [2, 8–12]. Краниофациальный тип фиброзной дисплазии относится к полиоссальному, поскольку многие вовлеченные кости черепа отделены друг от друга только швами. Выделяют синдром Олбрайта, характеризующийся триадой: полиоссальная фиброзная дисплазия, пигментация на коже цвета кофе с молоком, а также различные эндокринопатии, проявляющиеся преждевременным половым созреванием, гипертиреозом или акромегалией [7]. Поражения костей и пятна «кофе с молоком» обычно находятся на одной стороне тела. У пациентов могут быть только 2 из 3 признаков, иногда могут отсутствовать пятна «кофе с молоком» и могут иметься одна или несколько эндокринных патологий [6, 13]

В зависимости от локализации краниофациальной фиброзной дисплазии признаки и симптомы варьируют и включают деформацию и асимметрию лица, изменения зрения, нарушение слуха, заложенность носа, боль, парестезии и неправильный прикус. Одним из ранних и частых симптомов служит головная боль. В дальнейшем, при прогрессировании процесса появляются жалобы на косметический дефект лицевого черепа. У большинства пациентов заболевание протекает бессимптомно и возможно случайное выявление на рентгеновских снимках или на компьютерной томограмме головы и шеи. Окончательный диагноз фиброзной дисплазии ставится после биопсии ткани на основании данных гистологического исследования [2, 4, 5, 9].

В настоящее время отсутствуют установленные протоколы лечения пациентов с краниофациальной фиброзной дисплазией. Варианты ведения больного включают наблюдение, медикаментозную терапию и хирургическое лечение. Медикаментозная терапия включает бисфосфонаты, которые ингибируют резорбцию кости, ограничивают прогрессирование пораженного участка в силу их действия на остеокласты. Предпочтительным остается хирургическое лечение, направленное на устранение или предотвращение деформаций и функциональных расстройств. Алгоритм ведения краниофациальной фиброзной дисплазии предусматривает по мере окончания полового созревания и стабилизации роста очага фиброзной дисплазии его радикальное удаление или ремоделирующая резекция [2, 6, 7].

Клинический случай. Девочка 13 лет обратилась к педиатру с жалобами на головные боли, головокружение, шум в ушах, асимметрию лица и неполное смыкание век правого глаза, появление пигментных пятен в области шеи и правой щеки, сложности в усвоении школьного материала.

Из анамнеза известно, что ребенок родился в срок от IV беременности, I родов, путем кесарева сечения. Предыдущие беременности завершились выкидышами. Возраст родителей на момент рождения ребенка: матери 41 год, отцу — 43 года. Ребенок родился с массой 2940 г, длиной 50 см, оценкой по шкале Апгар 7/9 баллов. Девочка росла и развивалась по возрасту.

В возрасте 7 лет впервые появились жалобы на непостоянную головную боль, периодически сопровождающуюся тошнотой. Была направлена на консультацию к неврологу и офтальмологу. Офтальмолог выявил спазм аккомодации. Невролог поставил диагноз: головная боль напряжения. Было рекомендовано физиотерапевтическое лечение (электрофорез с эуфиллином), витаминотерапия. Жалобы на периодическую головную боль сохранялись, за медицинской помощью не обращалась. Девочка вела активный образ жизни, посещала бассейн.

В 9 лет головная боль приобрела постоянный характер, которая периодически сопровождалась тошнотой и рвотой. Проведена эхоэнцефалография: ширина М-эхо 9 мм (умеренно расширена), латеральные сигналы, показатель пульсации 50%, признаки умеренной внутричерепной гипертензии. Офтальмолог выявил, что отношение сосудов 1:3 при норме 2:3, ход сосудов завуалирован в сетчатке. По результатам обследования выставлен диагноз: доброкачественная внутричерепная гипертензия. Резидуально-органическое состояние ЦНС.

В течение последующих лет цефалгический синдром сохранялся. В 13 лет обратилась к педиатру с жалобами на головокружение, шум в ушах, сложности в усвоении школьного материала, а также появление пигментных пятен сначала в области шеи и затем на правой щеке, асимметрию лица и неполное смыкание век правого глаза. При осмотре обращали внимание опухолевидное образование в височно-скуловой области справа, безболезненное при пальпации, асимметрия глазных щелей. Справа на переднебоковой поверхности шеи и правой щеке участки пигментации кожи цвета «кофе с молоком». Для исключения объемного образования проведена магнитно-резонансная томография головного мозга. На серии МР-томограмм определялось объемное образование в проекции основной пазухи, задних ячеек решетчатого лабиринта, правой верхнечелюстной пазухи, структур основной кости справа, с распространением на лобную, височную и теменную кость справа, с прорастанием в правую глазницу (с компрессией ее структур), в кавернозные синусы и окружающие мягкие ткани справа, гипоинтенсив-

ное по Т2, Т1, с нечеткими контурами, размерами 91×61×55 мм. Боковые желудочки мозга обычных размеров, асимметричны в области передних рогов (S>D). При ангиографии выявлена асимметрия интракраниальных сегментов внутренней сонной артерии (D>S), асимметрия кровотока по поперечным, сигмовидным синусам и по внутренним яремным венам (S<D). Таким образом, были выявлены признаки объемного процесса в костях черепа справа с прорастанием в мягкие ткани.

Пациентка была направлена в отделение онкологии. Проведена рентгеновская компьютерная томография головного мозга, при которой подтвердилось наличие объемного образования костей черепа (височной, клиновидной, скуловой, лобной, стенки гайморовой пазухи, крыла клиновидной кости справа). В ходе остеосцинтиграфии выявлены признаки очагового поражения костей черепа справа. Пациентка выписана с диагнозом: объемное образование костей лицевого черепа справа (фиброзная дисплазия справа?).

Для верификации диагноза и определения дальнейшей тактики ведения ребенок направлен в Российскую детскую клиническую больницу ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Была выполнена биопсия образования нижней челюсти справа. При гистологическом исследовании биоптата определялись фрагменты образования, состоящего из двух компонентов — костного и фиброзного. Костный компонент представлен грубоволокнистой костной тканью с хаотичной пространственной ориентацией, фиброзный компонент — овоидными и вытянутыми фибробластоподобными клетками. Митотическая активность в большинстве полей зрения достоверно не определялась. Таким образом, результаты гистологического исследования выявили патологические изменения, характерные для фиброзной дисплазии. С целью исключения синдрома Олбрайта проведена консультация эндокринолога: данных, подтверждающих нарушение функций эндокринных желез, нет. На основании проведенного исследования выставлен диагноз: краниофациальная полиоссальная форма фиброзной дисплазии. Ребенок консультирован нейрохирургом: хирургическое лечение невозможно из-за множественного поражения костей черепа и незавершенного пубертатного периода. С целью сдерживания роста новообразования назначена консервативная терапия бисфосфонатами (алендроновая кислота), витамин D, остеогенон.

Заключение

Таким образом, в приведенном нами клиническом наблюдении отмечался длительный скрытый период заболевания. Первым признаком краниофациальной полиоссальной формы фиброзной дисплазии была головная боль, постепенно нарастающая по интенсивности, которая в пубертатном периоде приобрела постоянный характер на фоне выявленной впервые деформации лицевой части черепа. Лишь магнитно-резонансная и рентгеновская компьютерная томографии головного мозга и остеосцинтиграфия позволили выявить объемное образование костей лицевого черепа справа, а гистологическое исследование подтвердило наличие фиброзной дисплазии. Отсутствие эндокринной патологии позволило исключить на момент осмотра синдром Олбрайта.

Краниофациальная фиброзная дисплазия может быть причиной социальной дезадаптации и инвалидизации детей, что требует своевременной диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F.* WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. 4th Edition, 2013; 352: 3. DOI: 10.1097/PAT.0000000000000050
2. *Lee J.S., FitzGibbon E.J., Chen Y.R., Kim H.J., Lustig L.R., Akintoye S.O. et al.* Clinical guidelines for the management of craniofacial fibrous dysplasia. Orphanet J Rare Dis 2012; 7(Suppl 1): S2. DOI:10.1186/1750–1172–7-S1-S2
3. *Эдже М.А., Овчинников А.Ю., Кулаков О.Б., Семилетова Д.О.* Фиброзная дисплазия околоносовых пазух: клиническое наблюдение. Фарматека 2021; 28(10): 129–132. [*Jedzhe M.A., Ovchinnikov A.Yu., Kulakov O.B., Semiletova D.O.* Fibrous dysplasia of the paranasal sinuses: a clinical observation. Farmateka 2021; 28(10): 129–132. (in Russ)]. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.10.129–132
4. *Марков Н.М., Грачев Н.С., Бабаскина Н.В., Деменчук П.А., Ворожцов И.Н., Краснов А.С., Новичкова Г.А.* Клинический случай хирургического лечения и реабилитации пациента с фиброзной дисплазией нижней челюсти. Голова и шея. Журнал Общероссийской общественной организации Федерация специалистов по лечению заболеваний головы и шеи 2021; 9(1): 67–78. [*Markov N.M., Grachev N.S., Babaskina N.V., Demenchuk P.A., Vorozhcov I.N., Krasnov A.S., Novichkova G.A.* Case report: fibrotic dysplasia of lower jaw — surgical treatment and rehabilitation. Head and neck. Zhurnal Obshherossiiskoi obshhestvennoi organizatsii Federatsiya spetsialistov po lecheniyu zabolevanii golovy i shei 2021; 9(1): 67–78. (in Russ.)] DOI: 10.25792/HN.2021.9.1.67–78
5. *Тищенко В.С., Огурцова Е.Ю., Иванникова Т.И.* Клинический случай полиоссальной формы фиброзной дисплазии у ребенка. Инновационная наука 2018; 4:158–162 [*Tishchenko V.S., Ogurcova E.Ju., Ivannikova T.I.* Clinical case of polyostotic form of fibrous dysplasia in a child. Innovacionnaja nauka 2018; 4: 158–162. (in Russ.)]
6. *Ибатова Г.С., Исканов А.С., Жарасов А.М., Айдаров С.А.* Фиброзная дисплазия костей черепа у детей и их хирургическое лечение. Нейрохирургия и неврология Казахстана 2018; 50 (1): 41–45. [*Ibatova G.S., Iskanov A.S., Zharasov A.M., Ajdarov S.A.* Fibrous dysplasia of the skull bones in children and their surgical treatment. Neirohirurgiya i nevrologiya Kazahstana 2018; 50 (1): 41–45. (in Russ.)]
7. *Кугушев А.Ю., Лопатин А.В.* Современные подходы к диагностике и лечению фиброзной дисплазии черепно-лицевой области. Детская хирургия 2017; 21(2): 93–98.

[*Kugushev A.Yu., Lopatin A.V.* Modern approaches to the diagnosis and treatment of fibrous dysplasia of the craniofacial region. Detskaya khirurgiya 2017; 21(2): 93–98. (in Russ.)] DOI: 10.18821/1560–9510–2017–21–2–93–98

8. *Крючкова Т.А., Петровска Т.Ю.* Клинический случай фиброзной дисплазии бедренной кости у ребенка. Научные ведомости НИУ «БелГУ». Серия Медицина. Фармация 2014; 189 (18): 244–249. [*Krjuchkova T.A., Petrovska T.Yu.* Clinical case of fibrous dysplasia of the femur in a child. Nauchnye vedomosti NIU «BelGU». Seriya Meditsina. Farmatsiya 2014; 189 (18): 244–249. (in Russ.)]
9. *Добротин В.Е.* Синдром Олбрайта как форма фиброзной дисплазии. РМЖ 2015; 23(23): 1422–1424. [*Dobrotin V.E.* Albright syndrome as a form of fibrous dysplasia. RMZh 2015; 23(23): 1422–1424. (in Russ.)]
10. *Amit M., Collins M.T., FitzGibbon E.J., Butman J.A., Fliss D.M., Gil Z.* Surgery versus watchful waiting in patients with craniofacial fibrous dysplasia: a meta-analysis. PLOS ONE 2011; 6(9): e25179. DOI: 10.1371/journal.pone.0025179
11. *Nadaf A., Radhika M., Paremala K., Srinath N.* Monostostic fibrous dysplasia with nonspecific cystic degeneration: A case report and review of literature. J Oral Maxillofac Pathol 2013; 17 (2): 274–280. DOI: 10.4103/0973–029X.119765
12. *Kim D.D., Ghali G.E., Wright J.M., Edwards S.P.* Surgical treatment of giant fibrous dysplasia of the mandible with concomitant craniofacial involvement. J Oral Maxillofac Surg 2012; 70: 102–118. DOI: 10.1016/j.joms.2011.01.023
13. *Riddle N.D., Bui M.M.* Fibrous Dysplasia. Arch Pathol Lab Med 2013; 137: 134–138. DOI: 10.5828.arpa/2012.0013-RS

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

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

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

Фигурная эритема и герпетические инфекции у детей

Г.Р. Фаткуллина, В.А. Анохин, А.М. Сабитова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Figurate erythemas and herpetic infection in children

G.R. Fatkullina, V.A. Anokhin, A.M. Sabitova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Герпетические инфекции отличаются разнообразной клинической картиной — это прежде всего так называемые рекуррентные респираторные заболевания, или рецидивирующий вариант хронического инфекционного процесса в форме мононуклеозоподобного синдрома, характерного практически для каждой из герпетических нозологий, персистирующий субфебрилитет и фебрилитет. Нередко на фоне герпетических инфекций манифестируют различного рода экзантемы, причем это не только везикулезная сыпь при инфекции вирусом простого герпеса. На практике педиатру часто приходится иметь дело с другими видами экзантем, так или иначе ассоциированных с герпетическими инфекциями. В статье рассмотрены 2 клинических случая сравнительно необычных проявлений хронических герпетических инфекций, сопровождающихся эритемой, у пациентов 16 лет. Представлены фотодокументы динамики кожного процесса и лабораторных показателей на фоне противовирусной терапии.

Ключевые слова: *дети, инфекции, кольцевидная эритема, герпесвирусы, фигурные эритемы.*

Для цитирования: *Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Сабитова А.М. Фигурная эритема и герпетические инфекции у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 203–210. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–203–210*

Herpetic infections are distinguished by a diverse clinical picture — this is primarily the so-called «recurrent respiratory diseases» or a recurrent variant of a chronic infectious process in the form of a so-called «mononucleosis-like syndrome,» characteristic of almost every «herpetic nosology,» persistent subfebrile condition, and febrile condition. Often, against the background of herpetic infections, various kinds of exanthems manifest, and this is not only a vesicular rash during infection with the herpes simplex virus. In practice, pediatricians often have to deal with other types of exanthems, one way or another associated with herpes infections. The article discusses 2 clinical observations of relatively unusual manifestations of chronic herpetic infections accompanied by erythema in patients aged 16 years. Photo documents of the dynamics of the skin process and laboratory parameters against the background of antiviral therapy are presented.

Key words: *children, infections, erythema annulare, herpesviruses, figurate erythemas.*

For citation: *Fatkullina G.R., Anokhin V.A., Sabitova A.M. Figurate erythemas and herpetic infection in children. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 203–210 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–203–210*

Настоящей статьей мы продолжаем публикацию своих наблюдений необычных кожных проявлений, ассоциированных с инфекционными заболеваниями. Ранее мы сообщали о кольцевидных (фигурных) эритемах при герпетических инфекциях у детей [1].

Кожа, как известно, является органом, внешний вид которого претерпевает значительные изменения при самых разных патологических состояниях, «сигнализируя» о болезни. Применительно к теме настоящего сообщения можно напомнить, что термином «эритема» обозначают ограниченное покраснение кожи, вызванное или связанное с расширением кровеносных сосудов дермы. Такого рода феномен обычно ассоциирован с развитием воспалительного процесса в собственно коже. Дополнительно причиной обращения за медицинской помощью в похожих ситуациях становится зуд. Кожный зуд (прурит) — один из симптомов, сопровождающих кожные изменения, в том числе фигурные эритемы [2]. Как показывает практика, это клиническое сочетание характерно для экзантем инфекционного происхождения, по сути, определяющих развитие инфекционного дерматита. Рецидивирующие изменения кожи в виде локальной гиперемии, наличие на данных участках везикулезной сыпи, сопровождающиеся температурной реакцией и лимфаденопатией, чаще всего имеют герпетическую природу [3–7]. Этим, как показала практика, не исчерпывается спектр клинических проявлений данной инфекции ни в плане общей симптоматики, ни в части характерного местного процесса.

Ниже приводим описания находившихся под нашим наблюдением пациенток-подростков с необычной экзантемой, ассоциированной с герпетическими инфекциями.

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Фаткуллина Гузель Роальдовна — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–1362–0183
e-mail: ftkguzel@mail.ru
Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–1050–9081
Сабитова Альфия Махмутовна — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 000–0001–9394–5879
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Клинический случай 1. Девочка 16 лет обратилась в детскую клинику «ЛУЧ» г. Набережные Челны в связи с частыми рецидивами *herpes labialis* в последние 3,5 мес. На кистях и стопах (в зоне фаланг, преимущественно на тыльной поверхности) элементы красного цвета в форме колец, в центре которых расположены достаточно крупные везикулы (отдельные элементы величиной с буллу), сопровождающиеся сильным зудом (рис. 1 и 2).

Анамнез заболевания: в августе 2021 г. (за месяц до настоящего заболевания) был эпизод однодневной субфебрильной температуры, потери вкусовой чувствительности, тогда же перестала ощущать запахи. Перенесла заболевание «на ногах», на SARS-CoV-2 не обследована.

В последующем стала отмечать эпизоды обострений *herpes labialis* и появления необычных кожных изменений на кистях и стопах в виде колец гиперемии. Все это сопровождалось подъемом температуры тела до фебрильных цифр. Каждый следующий эпизод сопровождался нарастающей температурной реакцией. В итоге к моменту обращения девочка лихорадила уже в течение 1,5 мес. По мере стихания процесса и «подсыхания» элементов сыпи в области угла рта и красной каймы губ, снижения температуры тела, уменьшения кожного зуда кольцевидные элементы на кистях и стопах бледнели (однако полностью не исчезали). Кожа над ними шелушилась (шелушение мелкое, отрубевидное); везикулы «подсыхали» в корочку. В периоды ремиссии описанные элементы выглядели как едва заметные пигментированные участки. Обратили внимание еще на одну особенность: с каждым рецидивом диаметр элементов постепенно увеличивался. Со слов матери, придя домой с учебы, девочка «спит по нескольку часов», жалуется на ряд субъективных проявлений, которые можно описать как гиперестезию (стали беспокоить громкие звуки и яркий свет). Обследована у многих специалистов (невролог, гинеколог, эндокринолог, кардиолог, фтизиатр, инфекционист), получала курсы лечения разными группами препаратов: от антибиотиков до разных средств иммуномодулирующего действия без значимого эффекта.

Объективные параметры на момент осмотра. Высыпания на коже кистей и стоп представляли собой отграниченные, слегка пигментированные участки с легким отрубевидным шелушением на фоне выраженной сухости кожи в целом (см. рис. 1 и 2). В области верхней и нижней губы также имелась зона неяркой гиперемии с шелушением и корочками (рис. 3). Лимфаденопатия, преимущественно шейной группы (подчелюстные, тонзиллярные, заднешейные в верхней и средней трети) с диаметром отдельных узлов до 2 см, спленомегалия (селезенка пальпаторно выступала из-под края реберной дуги на 0,5 см). Изменения в ротоглотке соответствовали клинической картине гранулематозного фарингита.

На момент первого обращения в детскую клинику на руках имелись результаты следующих исследований (табл. 1).

С учетом выявленных особенностей процесса назначено дополнительное обследование, его результаты приведены в табл. 2. С учетом клинико-анамнестических данных, результатов объективного обследования, полученных лабораторных параметров ребенку установлен диагноз: (В 33.8). Хроническая герпетическая инфекция, вызванная вирусом герпеса человека 7-го типа (мононуклеозоподобный синдром, кожно-слизистая форма — дерматит, хейлит), реактивация. Кольцевидная центробежная эритема

Рис. 1. **Кольцевидные элементы красного цвета на коже тыла стопы, в центре которых крупные и более мелкие везикулы, сопровождающиеся сильным зудом.**
Fig. 1. **Intensely red annular areas on the skin of the rear of the foot at the time of exacerbation of the mucocutaneous process, large vesicles and smaller vesicles are visualized in the center of large elements, accompanied by severe itching.**

Рис. 2. **Отграниченные, слегка пигментированные участки гиперемии с легким отрубевидным шелушением (период ремиссии кожно-слизистого процесса).**
Fig. 2. **Delimited, slightly pigmented areas of hyperemia with slight pityriasis peeling (period of remission of the mucocutaneous process).**

Дарье, рецидивирующее течение. Сопутствующее заболевание — гиповитаминоз D, вторичный иммунодефицитный синдром.

На фоне назначенной комплексной терапии валацикловиром, циклофероном по схеме, витамином D, в последующем пидотимодом наметилась положительная динамика: температура тела стала нормальной в утреннее и дневное время суток, лишь изредка сохраняясь по вечерам до 37–37,1 °С, практически нормализовалось самочувствие, из крови исчезла ДНК вируса герпеса человека 7-го типа (через 2 мес 3 нед терапии). Кожный процесс регрессировал до отграниченных, слабо пигментированных участков без зуда с легким отрубевидным шелушением и сухостью кожи в центре элементов (рис. 4). Однако через 1 мес от начала терапии герпетической инфекции наблюдался ее рецидив (высыпания на губах и зудящие участки гиперемии на коже тыла кистей и стоп). Своеобразным триггером активации хронической инфекции, вероятнее всего, явилась подтвержденная новая коронавирусная инфекция (в ПЦР в смывах из носоглотки выявлена РНК SARS-CoV-2). Следует отметить, что указанный рецидив герпетической инфекции протекал легче предыдущих, кожный процесс в момент явки на прием представлял из себя фигурные участки неяркой гиперемии, сухости и мелкого отрубевидного шелушения. Принято решение о продолжении противогерпетической терапии. Пациентка в настоящее время продолжает лечение и наблюдение.

В большинстве наблюдаемых нами случаев кольцевидные эритемы были представлены множественными очагами (как в описанном случае), однако возможно появление и одиночных эритематозно-везикулезных изменений. Приводим клинический пример заболевания у девочки-подростка с единственным характерным очагом, ассоциированным с герпетической инфекцией.

Клинический случай 2. Девочка 15 лет 8 мес при обращении в Клинико-диагностический кабинет Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казань предъявляла жалобы на высыпания в средней трети предплечья правой руки, появившиеся около 2 мес назад в виде участка гиперемии и сгруппированных в центре достаточно крупных, зудящих пузырьков с серозной жидкостью (рис. 5, а). На момент обращения участок поражения представлял собой зону гиперемии диаметром 3–3,5 см с везикулами по периферии (рис. 5, б).

Анамнез заболевания: со слов девочки, процесс в виде гиперемированного болезненного участка дебютировал на фоне перенесенного стресса. На следующий день в центре эритемы начали формироваться пузырьки (см. рис. 5, а). Через 3–4 дня больная стала отмечать болезненность увеличенного подмышечного лимфатического узла на стороне поражения. Температура тела в первые дни заболевания была фебрильной, на 4–5-й день — субфебрилитет. Процесс сопровождался интенсивным кожным зудом. Обратилась за консультацией к дерматологам, аллергологам, была назначена десенсибилизирующая терапия, местно — туширование измененного участка растворами анилиновых красителей. Через 7–10 дней изменения стали разрешаться: уменьшилась интенсивность гиперемии, спали отек и зуд, на месте везикул образовались корочки, нормализовалась температура тела. Однако вскоре появились новые везикулы,

Рис. 3. **Корочки и шелушение на месте сгруппированных везикул (herpes labialis) на губах.**
Fig. 3. **Crusts and peeling in place of clustered vesicles (Herpes labialis) on the lips.**

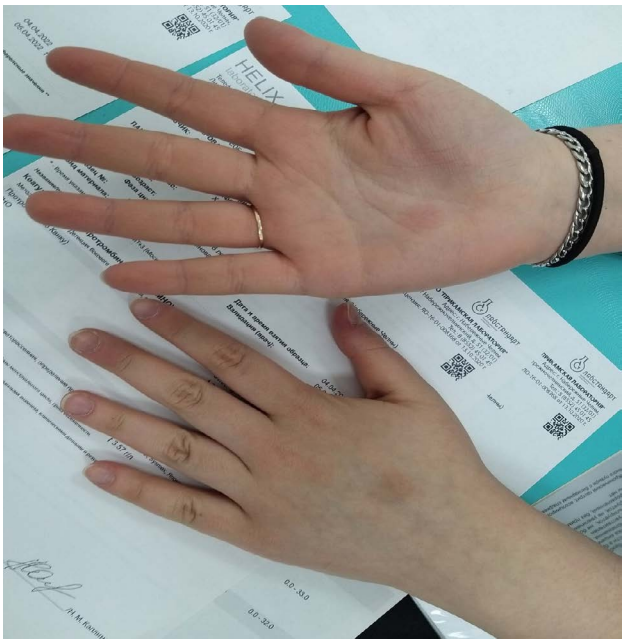

Рис. 4. **Отграниченные, слабо пигментированные участки без зуда с легким отрубевидным шелушением и сухостью кожи в центре элементов на месте ярких кольцевидных элементов периода обострения (ремиссия кожно-слизистого процесса).**
Fig. 4. **Delimited, poorly pigmented areas without itching with slight scaly peeling and dry skin in the center of the elements in place of bright ring-shaped elements of the exacerbation period (remission of the mucocutaneous process).**

Таблица 1. **Результаты исследований, имевшихся на руках при первичном обращении в клинику**
Table 1. **The results of the studies that were on hand during the initial visit to the clinic**

Наименование исследования	Результат	Период заболевания
Периферический анализ крови	Абсолютный лимфомоноцитоз, незначительный лейкоцитоз, незначительное увеличение СОЭ	Вне зависимости от периода заболевания
Биохимический анализ крови	Аспартатаминотрансфераза 1,5 нормы; аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, билирубин общий и прямой, глюкоза — возрастная норма	В период обострения. Вне зависимости от периода заболевания
Маркеры воспаления	Антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, С-реактивный белок — в пределах нормы	Вне зависимости от периода заболевания
Антинуклеарный фактор IgG	В пределах нормы	Вне зависимости от периода заболевания
Общий IgE	В пределах нормы	Вне зависимости от периода заболевания
Бактериологический посев слизи из зева и носа	Патологически значимой микрофлоры не обнаружено	В период обострения

усилился кожный зуд и гиперемия в зоне поражения, появилась общая слабость, вялость. Пациентке была рекомендована консультация инфекциониста.

Объективные параметры на момент осмотра при первичном обращении. Температура тела 37,4 °С. На коже сгибательной поверхности средней трети предплечья правой руки кольцевидный участок гиперемии и сгруппированные пузырьки с серозным содержимым по периферии зоны поражения (см. рис. 5, б). Подмышечный лимфатический узел справа и правые кубитальные лимфатические узлы пальпаторно увеличены, болезненно чувствительны. В других органах и системах отклонений не выявлено.

На момент первого обращения в клинико-диагностический кабинет Республиканской клинической инфекционной больницы Казани на руках имелись результаты следующих исследований: в анализах крови на фоне умеренного лейкоцитоза абсолютный лимфоцитоз, относительный моноцитоз, нейтропения, увеличение СОЭ. Уровень эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов в пределах нормы. В биохимическом анализе крови — уровни аспартат- и аланинаминотрансфераз, щелочной фосфатазы, общего и прямого билирубина также не отличались от референсных значений. Уровень С-реактивного белка в крови превышал допустимые значения в 3 раза.

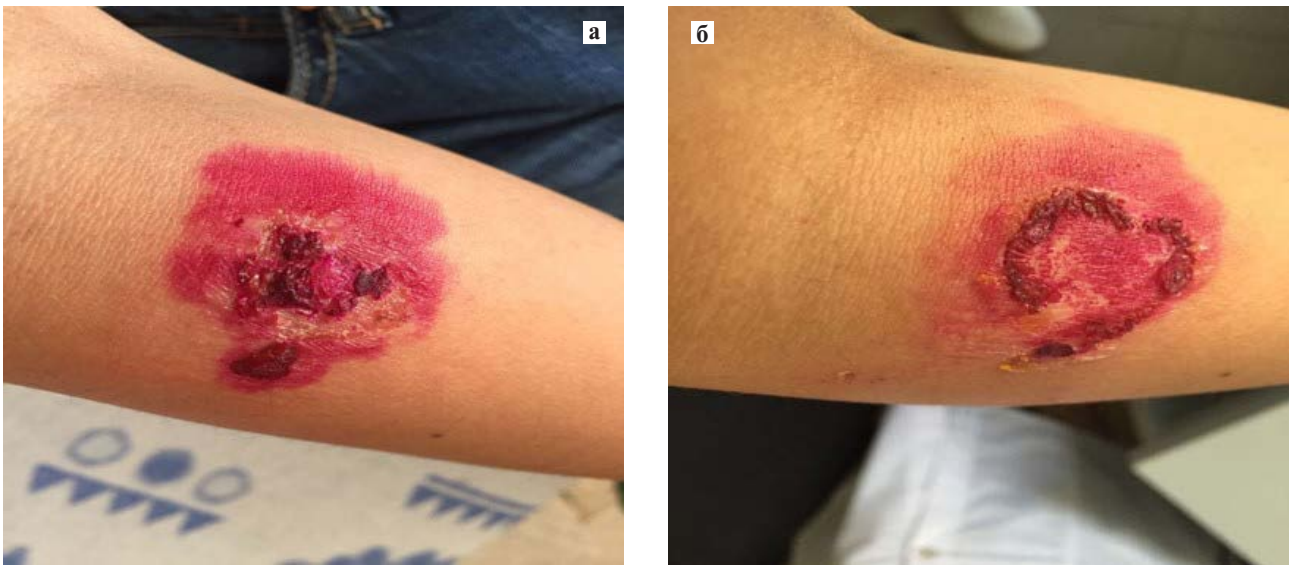

Рис. 5. **Сгруппированные пузырьки в центре эритемы, в последующем увеличившиеся в диаметре (а) и участок гиперемии диаметром 3–3,5 см с везикулами по периферическому краю зоны поражения (б); туширован раствором фукарцина.**
Fig. 5. **Grouped vesicles in the center of erythema, subsequently increasing in diameter (a) and AN area of hyperemia with a diameter of 3–3.5 cm with vesicles along the peripheral edge of the affected area (б); touched with a solution of fucarcin.**

Таблица 2. **Результаты дополнительных исследований, назначенных пациентке при первичном обращении в детскую клинику**
Table 2. **The results of additional studies assigned to the patient during the initial visit to the children's clinic**

Наименование исследования	Результат	Период заболевания
Бактериологический посев с кожи (места поражения)	Патологически значимая микрофлора не обнаружена	В период обострения
Посев с кожи (места поражения) на грибы	Рост грибов не обнаружен	В период обострения
IgM, IgG к боррелиям; ДНК боррелий в крови	Не обнаружены	В период обострения
IgM, IgG к парвовирусу B19; ДНК парвовируса B19 в крови	Не обнаружены	В период обострения
Уровень витамина D в крови	Снижен	Вне зависимости от периода заболевания
Интерфероновый статус	Сывороточный интерферон — в пределах нормы; интерфероны-α, -β и -γ ниже возрастной нормы в 4 раза	Вне обострения
Иммунный статус	Признаки активности основных субпопуляций Т-клеток, (рост абсолютного/относительного числа Т-лимфоцитов, активированных клеток CD25+, Т-хелперов, цитотоксических Т-клеток); уменьшение абсолютного/относительного количества натуральных киллеров на фоне низкого числа активированных В-лимфоцитов	Вне обострения

С учетом рецидивирующего характера везикулезной сыпи на протяжении 2 мес, локализующихся в одном и том же месте в сочетании с регионарной лимфаденопатией и температурной реакцией, было принято решение обследовать пациентку на маркеры герпетических инфекций и провести бактериологическое исследование. В крови ДНК представителей семейства герпесов обнаружены не были; методом ПЦР с места поражения выделена ДНК вируса простого герпеса 1-го типа. В сыворотке крови обнаружены высокоавидные IgG к вирусу простого герпеса 1-го типа, а также к антигенам цитомегаловируса и вируса Эпштейна–Барр; IgM ко всем герпесвирусам отрицательные. Результат бактериологического исследования с места поражения — рост *S. aureus* 10^7 КОЕ/мл, чувствительный к амоксициллину. Кровь, моча стерильны.

Пациентке был установлен диагноз: (B 00.1). Хроническая герпетическая инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 1-го типа (везикуллезный дерматит, кольцевидная эритема), инфицированная *S. aureus*. Рецидивирующее течение. С учетом полученных результатов назначена комплексная противовирусная и антибактериальная терапия: ацикловир, амоксиклав внутрь, местно гель с противовирусной активностью. На фоне лечения стали уменьшаться и исчезли симптомы интоксикации. Через 10 дней местный процесс представлял зону депигментации с каймой неяркой гиперемии без других элементов сыпи (рис. 6). Исчезла отечность, уменьшились

Рис. 6. **Зона депигментации с каймой неяркой гиперемии на месте высыпаний у пациентки 16 лет (после терапии).**
Fig. 6. **Area of depigmentation with a border of soft hyperemia at the site of rash in 16-year-old patient (after therapy).**

регионарные лимфатические узлы. Противовирусная терапия была продолжена до 21-го дня. По окончании курса температура тела стойко нормальная, периферические лимфатические узлы не увеличены, зона депигментации в очаге поражения стала восстанавливать цвет. Через 2 нед после окончания комплексной терапии проведены контрольные исследования: методом ПЦР с места поражения ДНК вируса простого герпеса 1-го типа не выделена; результат бактериологического исследования с места поражения — рост микрофлоры не обнаружен; в периферической крови незначительный относительный лимфоцитоз; уровень С-реактивного белка в пределах референсных значений.

В течение года пациентка наблюдалась в клинико-диагностическом кабинете Республиканской клинической инфекционной больницы Казани. Рецидивы не наблюдались, состояние удовлетворительное, отклонений в анализах крови не отмечалось. К концу диспансерного наблюдения зона поражения оставалась умеренная депигментация, другие отклонения в органах и системах не выявлены. Больная снята с диспансерного учета.

Обсуждение

В условиях современной эпидемиологической обстановки любое лихорадочное состояние, сопровождающееся экзантемой, врач в первую очередь должен рассматривать как проявление новой коронавирусной инфекции. Это непреложное правило работы врача в период эпидемического подъема заболеваемости инфекцией. Уместно напомнить, что экзантема свойственна не только острому периоду COVID-19. Это и «мультисистемный воспалительный синдром ребенка», и кавасаки-подобный вариант постковидного синдрома. Именно при коронавирусной инфекции у заболевших детей мы в последнее время наблюдаем разнообразные кожно-слизистые изменения [7–11]. Что касается «фигурных эритем», своеобразных поражений кожи в форме кольцевидных или полициклических эритематозных очагов, то в России пока нет единой классификации такого рода состояний. Отечественные дерматологи эту группу эритем относят к самостоятельным нозологическим формам с малоизученными этиологией и патогенезом. Однако большинством специалистов признается, что ведущую роль в генезе подобного рода изменений кожи играют инфекционные агенты [12]. Традиционно к фигурным эритемам относят эритему мигрирующую Афцелиуса–Липшутца (erythema migrans), многоформную экссудативную эритему (erythema multiforme), эритему кольцевидную центробежную Дарье (erythema annulare centrifugum), стойкую дисхромическую эритему (erythema dyschromicum), эритему возвышающуюся стойкую (erythema elevatum diutinum). С учетом приведенных описаний наше внимание было в большей мере сконцентрировано на эритеме Дарье или эритеме кольцевидной центробежной. Согласно мнению многих авторов большинство наблюдаемых случаев кольцевидной центробежной эритемы есть не что иное, как кольцевидные манифестации «ассоциированных болезней», по сути, полиэтиологичный дерматоз [12]. Вопрос этиологии эритемы кольцевидной центробежной в литературе обсуждается до сих пор. В зарубежных публикациях мы наши два крупных исследования, посвященных этиологии и морфологической характеристике заболевания, в них в общей сложности включены 66 клинических случаев и 73 биопсии [13, 14]. У 24 пациентов с кольцевидной центробежной эритемой не было выявлено ни одной возможной причины заболевания [15]. Считается, что в роли провоцирующего фактора (если не непосредственной причины) могут выступать инфекционные агенты (бактерии, грибы рода *Candida,* вирусы и др.) [16–19]. В публикации 2008 г. описано возникновение эритемы Дарье на фоне вирусной инфекции, вызванной *virus varicella zoster*. У 59-летнего пациента кольцевидные эритематозные высыпания появились на 3-и сутки появления первых везикулезных элементов. Через 14 сут в ходе терапии валацикловиром в дозе 3000 мг/сут кожные изменения регрессировали (что, в общем, неудивительно), однако проявления кольцевидной центробежной эритемы были купированы лишь после двухнедельной терапии топическими глюкокортикоидами [20]. Ранее, в 1974 г., опубликован случай фигурной эритемы у ребенка на фоне инфекции вирусом Эпштейна–Барр, а уже в 2005 г. впервые была описана клиническая картина сочетанного протекания эритемы кольцевидной центробежной с опоясывающим лишаем [21, 22]. К настоящему времени в литературе есть описания клинических проявлений кольцевидных эритематозных высыпаний у больных инфекционным мононуклеозом на фоне приема амоксициллина. Фигурная эритема описана у пациентов с хронической инфекцией вирусом Эпштейна–Барр в виде кольцевидной гранулемы в 1988 г. и персистирующей многоформной эритемы в 1992 и 1995 гг. [23, 24].

Заключение

Именно герпетические вирусы (в широком понимании этой инфекции, от вируса простого герпеса до вируса герпеса человека 8-го типа) становятся второй по частоте (после SARS-CoV-2) причиной инфекционных экзантем в педиатрической практике. Примечательно, что именно с герпетическими инфекциями чаще всего связаны и «параинфекционные» экзантемы. В последние годы наши знания об этих инфекциях значительно расширились. В первую очередь в контексте рекуррентных респираторных заболеваний или рецидивирующего варианта хронического инфекционного процесса в форме «мононуклеозоподобного синдрома», повторных

«катаров» верхних дыхательных путей, «немотивированной лихорадки» и т.д. Актуальность их в связи с пандемией ничуть не уменьшилась. Более того, эта группа инфекций приобрела особую значимость в связи с известным иммуннотропным влиянием SARS-CoV-2. Все это, наряду с представленными клиническими примерами, позволяет надеяться, что врачи различных специальностей сохранят настороженность и в отношении реактивации хронических герпетических инфекций при формировании комплекса постковидных состояний. В подобного рода случаях понимание проблемы в разделе именно сопутствующих процессов позволит повысить эффективность терапевтических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Хасанова Г.Р.* Кольцевидная эритема и герпетические инфекции у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 66: (5): 207–212. [*Fatkullina G.R., Anoxin V.A., Hasanova G.R.* Erythema annulare and herpetic infections in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2021; 66: (5): 207–212. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–207–212
2. *Лепори Л.Р.* Аллергические заболевания кожи у детей. Мини-атлас, 2-е изд; пер. с англ. М.; МЕДпресс-информ, 2012; 72. [*Lepori L.R.* Allergic skin diseases in children. Mini atlas, 2nd ed.; translation from English. M.; MEDpress-inform, 2012; 72. (in Russ.)]
3. *Сорокина Е.В.* Эритема кольцевидная центробежная Дарье, ассоциированная с активацией хронической инфекции, вызванной вирусами семейства Herpesviridae. Клиническая дерматология и венерология 2012; 6: 33–38. [Sorokina E.V. Erythema annular centrifugal Darrieus associated with activation of chronic infection caused by viruses of the Herpesviridae family. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2012; 6: 33–38. (in Russ)]
4. *Масюкова С.А., Сорокина Е.В.* Особенности этиопатогенеза эритемы кольцевидной центробежной Дарье. Врач 2011; 1: 24–27. [*Masyukova S.A., Sorokina E.V.* Features of the etiopathogenesis of erythema of the annular centrifugal Daria. Vrach 2011; 1: 24–27. (in Russ.)]
5. *Фаткуллина, Г.Р., Анохин В.А., Джафарова А.Н.* Диссеминированные герпетические инфекции у детей на современном этапе. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60: (5): 174–178. [Fatkullina, G.R., Anoxin V.A., Dzhafarova A.N. Disseminated herpetic infections in children at the present stage. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2015; 60: (5): 174–178. (in Russ.)]
6. *Фаткуллина Г.Р., Скороходкина О.В., Сафина Ф.М., Мингазова Г.Ф.* Герпетические инфекции у детей, ассоциированные синдромы. Клиническое наблюдение. Журнал инфектологии 2019; 11: 4: 161–165. [*Fatkullina G.R., Skoroxodkina O.V., Safina F.M., Mingazova G.F.* Herpetic infections in children, associated syndromes. Clinical observation. Zhurnal infektologii 2019; 11: 4: 161–165. (in Russ.)]
7. *Кошелева И.В., Биткина О.А., Шадыжева Л.И., Андрияхина О.В., Николаева А.Ю., Фырнина М.Н. и др.* Поражения кожи, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Фарматека 2020; 8: 8–16. [*Kosheleva I.V., Bitkina O.A., Shady'zheva L.I., Andriyakhina O.V., Nikolaeva A.Yu., Furnina M.N. et al.* Skin lesions associated with novel coronavirus infection (COVID-19). Farmateka 2020; 8: 8–16. (in Russ.)] DOI: 10.18565/pharmateca.2020.8.8–16
8. *Marzano A.V., Genovese G., Fabbrocini G., Pigatto P., Monfrecola G., Piraccini B.M. et al.* Varicella-like Exanthem as a Specific COVID-19-associated Skin Manifestation: Multicenter Case Series of 22 Patients. J Am Acad Dermatol 2020; S0190–9622(20): 30657–5. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.044,
9. *Wollina U., Karadağ A.S., Rowland-Payne C., Chiriac A., Lotti T.* Cutaneous Signs in COVID-19 Patients: A Review. Dermatol Ther 2020; 33(5): e13549. DOI: 10.1111/dth.13549
10. *De GiorgiV., Recalcati S., Jia Z., Chong W., Ding R., Deng Y. et al.* Cutaneous Manifestations Related to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Study From China and Italy. J Am Acad Dermatol 2020; S0190–9622(20): 30941–30945. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.05.073
11. *Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Чухляев П.В., Гарбузов А.А., Мешкова Н.А.* Особенности экзантем при COVID-19 у взрослых. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы 2020; 4: 93–95. [*Ruzhenczova T.A., Xavkina D.A., Chuxlyaev P.V., Garbuzov A.A., Meshkova N.A.* Features of exanthema in COVID-19 in adults. E`pidemiologiya i infekcionny`e bolezni. Aktual`ny`e voprosy` 2020; 4: 93–95. (in Russ.)] DOI: 10.18565/epidem.2020.10.4.93–5
12. *Сорокина Е.В., Масюкова С.А.* Эритема кольцевидная центробежная Дарье: редкий или редко диагностируемый дерматоз? Клиническая дерматология и венерология 2013; 4: 8–14 [*Sorokina E.V., Masyukova S.A.* Erythema annular centrifugal Darya: a rare or rarely diagnosed dermatosis? Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2013; 4: 8–14. (in Russ.)]
13. *Kim K.J., Chang S.E., Choi J.H.* Clinicopathologic analysis of 66 cases of erythema annulare centrifugum. J Dermatol 2002; 29: 61–67. DOI: 10.1111/j.1346–8138.2002.tb00167.x
14. *Weyers W., Diaz-Cascajo C., Weyers I.* Erythema annulare centrifugum: Results of a clinicopathologic study of 73 patients. Am J Dermatopathol 2003; 25: 451–462. DOI: 10.1097/00000372–200312000–00001
15. *Mahood J.M.* Erythema annulare centrifugum. A review of 24 cases with special reference to its association with underlying disease. Clin Exp Dermatol 1983; 8: 383–387. DOI: 10.1111/j.1365–2230.1983.tb01797.x
16. *Jones R.E., Bressler G.S.* Erythema annulare centrifugum. Clin Dermatol 1991; 2: 1–5
17. *Borbujo J., de Miguel C., Lopez A., de Lucas R., Casado M.* Erythema annulare centrifugum and Escherichia coli urinary infection. Lancet 1996; 347: 897–898. DOI: 10.1016/s0140–6736(96)91374–4
18. *Furue M., Akasu R., Ohtake N., Tamaki K.* Erythema annulare centrifugum induced by molluscum contagiosum. Br J Dermatol 1993; 129: 646–647. DOI: 10.1111/j.1365–2133.1993.tb00508.x
19. *Hendricks A.A., Lu C., Elfenbein G.J., Hussain R.* Erythema annulare centrifugum associated with ascariasis. Arch Dermatol 1981; 117: 582–585. DOI: 10.1001/archderm.1981.01650090064030
20. *Sugita K., Kabashima K., Tokura Y.* Erythema annulare centrifugum associated with herpes zoster. Eur J Dermatol 2008; 18:2: 205–206. DOI: 10.1684/ejd.2008.0375
21. *Lee H.W., Lee D.K., Rhee D.Y., Chang S.E., Choi J.H., Moon K.C., Koh J.K.* Erythema annulare centrifugum following herpes zoster infection: Wolf's isotopic response? Br J Dermatol 2005; 153: 6: 1241–1243. DOI: 10.1111/j.1365–2133.2005.06981.x
22. *Hammar H.* Erythema annulare centrifugum coincident with Epstein–Barr virus infection in an infant. Acta Paediat Scan-

din 1974; 63: 788–792. DOI: 10.1111/j.1651–2227.1974.tb17006.x
23. *Gonzalez-Delgado P., Blanes M., Soriano V., Montoro D., Loeda C., Niveiro E.* Erythema multiforme to amoxicillin with concurrent infection by Epstein–Barr virus. Allergol Immunopathol 2006; 34: 2: 76–78. DOI: 10.1157/13086752
24. *Spencer S.A., Fenske N.A., Espinoza C.G., Hamill J.R., Cohen L.E., Espinoza L.R.* Granuloma annulare-like eruption due to chronic Epstein–Barr virus infection. Arch Dermatol 1988; 124: 2: 250–255
25. *Пащенков М.В., Хаитов М.Р.* Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов. Иммунология 2020; 41 (1): 5–18. [*Pashhenkov M.V., Xaitov M.R.* Immune response against epidemic coronaviruses. Immunologiya 2020; 41 (1): 5–18. (in Russ.)] DOI: 10.33029/0206–4952–2020–41–1–5–18

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

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

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

Синдром Корнелии де Ланге

Н.А. Соловьева[1], Е.А. Курмаева[1], Г.А. Кулакова[1], С.Я. Волгина[1], А.А. Рудницкая[2], Р.Р. Самигуллина[3], Н.М. Данилаева[1]

[1]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;
[2]ГАУЗ «Детская городская больница №8», Казань, Россия;
[3]ГАУЗ «Детская поликлиника №4», Казань, Россия

Cornelia de Lange syndrome

N.A. Solovyeva[1], E.A. Kurmaeva[1], G.A. Kulakova[1], S.Ya. Volgina[1], A.A. Rudnitskaya[2], R.R. Samigullina[3], N.M. Danilaeva[1]

[1]Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
[2]Children's City Hospital No.8, Kazan, Russia;
[3]Children's Polyclinic No. 4, Kazan, Russia

В статье представлены результаты динамического наблюдения больного с синдромом Корнелии де Ланге. У больного с рождения были выявлены архитипичные черты лица, множественные стигмы дизэмбриогенеза, пре- и постнатальная задержка роста и перинатальная патология головного мозга в форме спастического тетрапареза. В дальнейшем у ребенка прогрессировали задержка психомоторного развития, нарушения слуха и зрения. На основании проведенного обследования, консультаций специалистов, в том числе генетика, был диагностирован синдром Корнелии де Ланге. Для постановки этого диагноза достаточно специфических черт лица в совокупности с дополнительными критериями.

Ключевые слова: *ребенок, синдром Корнелии де Ланге, стигмы дизэмбриогенеза, фенотипические черты.*

Для цитирования: *Соловьева Н.А., Курмаева Е.А., Кулакова Г.А., Волгина С.Я., Рудницкая А.А., Самигуллина Р.Р., Данилаева Н.М. Синдром Корнелии де Ланге. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 211–215. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–211–215*

The article presents the results of dynamic monitoring of a patient with Cornelia de Lange syndrome. The patient was born with archetypal facial features, multiple stigmas of dysembriogenesis, pre– and postnatal growth retardation and perinatal pathology of the brain in the form of spastic tetraparesis. Later, the child progressed with psychomotor development delay, hearing and vision disorders. Based on the conducted examination, consultations of specialists, including genetics, the diagnosis of «Cornelia de Lange syndrome» was established. To make this diagnosis, specific facial features in combination with additional criteria are sufficient.

Key words: *Child, Cornelia de Lange syndrome, dysembriogenesis stigmas, phenotypic traits.*

For citation: *Solovyeva N.A., Kurmaeva E.A., Kulakova G.A., Volgina S.Ya., Rudnitskaya A.A., Samigullina R.R., Danilaeva N.M. Cornelia de Lange syndrome. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 211–215 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–211–215*

Синдром Корнелии де Ланге — редкая врожденная патология, относящаяся к редким (орфанным) болезням, при которой ребенок рождается с множественными стигмами дизэмбриогенеза. В дальнейшем обнаруживаются мультисистемные расстройства с физическими, когнитивными и поведенческими характеристиками [1, 2]. Синдром Корнелии де Ланге впервые был описан в 1916 г. немецким врачом В. Брахманном [3]. Заболевание было названо в честь голландского педиатра Корнелии де Ланге (Cornelia de Lange), описавшей в 1933 г. синдром у двух девочек из неродственных семей [4]. Заболевание встречается у новорожденных с частотой от 1:30 000 до 1:10 000, соотношение мальчиков и девочек 1:1. Согласно базе данных Европейской сети надзора за врожденными аномалиями развития распространенность тяжелого фенотипа составила 1 на 81 000 новорожденных.

Синдром Корнелии де Ланге — клинически и генетически гетерогенное расстройство развития. Клинические проявления включают типичный дисморфизм лица, задержку роста, когнитивные нарушения, дефекты конечностей и другие системные поражения [5, 6]. Изучение генетической основы

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Соловьева Наиля Анасовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–9687–4583
e-mail: Nailya-soloveva@mail.ru
Курмаева Елена Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–0873–8037
Кулакова Галина Александровна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–1741–2629
Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4147–2309
Данилаева Надежда Максимовна — студентка V курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–2362–0275
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49
Рудницкая Ангелина Алексеевна — невролог Детской городской больницы №8 г. Казани, ORCID: 0000–0001–8868–2613
420061 Казань, ул. Галеева, д. 11
Самигуллина Роза Ришатовна — врач-педиатр, зав. педиатрическим отделением Детской поликлиники №4 г. Казани, ORCID: 0000–0003–4571–8756
420032 Казань, ул. Лукницкого, д. 4

синдрома Корнелии де Ланге привело к улучшению диагностики и расширению фенотипических проявлений (см. таблицу). Выявлены мутации в генах *NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21* и *HDAC8*, кодирующих регуляторы или структурные компоненты когезина. Синдром Корнелии де Ланге отнесен к когезинопатиям [7–12]. Данный синдром наследуются аутосомно-доминантным образом при мутациях в генах *NIPBL, RAD21, SMC3* и *BRD4*, а Х-сцеплено наследуются при мутациях в генах *HDAC8* и *SMC1A* [2]. Зарегистрировано пять вариантов *de novo* в гене *ANKRD11* у лиц с неклассическим фенотипом [13].

Группа международных экспертов, представляющих Научно-консультативный совет, Всемирную федерацию группы поддержки синдрома Корнелии де Ланге, представила согласованные критерии его идентификации. Выделяют два фенотипических варианта синдрома:

1) классический вариант характеризуется значительной задержкой физического и умственного развития, грубыми пороками;

2) неклассический вариант сопровождается аналогичными лицевыми и малыми скелетными аномалиями, пограничной задержкой психомоторного развитии, крупные пороки развития отсутствуют [1, 13].

Рекомендованы две группы диагностических критериев. К главным признакам (по 2 балла при наличии) относят следующие (см. рисунок): 1) синофриз и/или густые брови; 2) короткий нос, вогнутый носовой гребень и/или вздернутый кончик носа; 3) длинный и/или гладкий фильтрум; 4) тонкую верхнюю губу и/или опущенные уголки рта; 5) олигодактилию рук и/или адактилию; 6) врожденную диафрагмальную грыжу. К дополнительным признакам (по 1 баллу при их наличии) относят: 1) глобальную задержку развития и/или интеллектуальную инвалидность; 2) пренатальную задержку роста; 3) постнатальную задержку роста; 4) микроцефалию (пренатально и/или постнатально); 5) маленькие руки и/или ножки; 6) короткий пятый палец; 7) гирсутизм.

Оценка ≥11 баллов указывает на классический вариант, если имеются, по крайней мере, три главных признака (оценка ≥11 баллов подтверждает диагноз независимо от того, можно ли найти патогенный вариант в одном из известных генов). Оценка 9–10 баллов указывает на неклассическую форму синдрома, если имеются хотя бы два главных признака. Оценка ≥4 баллов достаточна, чтобы оправдать молекулярное тестирование, если имеется по крайней мере один главный признак, тогда как оценка <4 баллов недостаточна для указания на такое тестирование. Для постановки диагноза достаточно специфических черт лица в совокупности с дополнительными критериями [13].

Клинический случай. Ребенок родился с массой 2470 г, от третьей беременности и первых родов. При антенатальном скрининге диагностирован малый для гестационного возраста плод. В послеродовом периоде переведен на 2-й этап выхаживания и выписан на 3-й неделе жизни на педиатрический участок с диагнозом: недоношенность 36 нед. Перинатальная патология головного мозга в форме спастического тетрапареза (?). Стигмы дизэмбриогенеза. Лучевая косорукость.

При общем осмотре педиатр отметил особенный габитус: короткая шея, низкая линия роста волос; скошенный лоб; густые, выгнутые брови, синофриз; большие глаза, длинные ресницы, слабый птоз верхних век; широкая запавшая переносица, ноздри несколько вывернуты; сглаженность носогубной

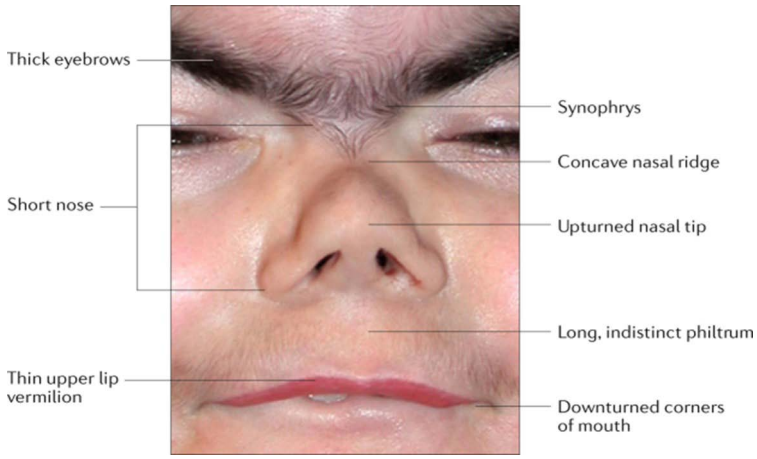

Рисунок. **Кардинальные черты синдрома Корнелии де Ланге [13].**
Synophrys — сросшиеся брови по средней линии; thick eyebrows — густые брови; short nose — короткий нос; concave nasal ridge — вогнутый носовой гребень; upturned nasal tip — вздернутый кончик носа; long, indistinct phitrum — длинный и гладкий филтрум; thin upper lip vermilion — тонкая верхняя губа; dowgturned corners of mouth — опущенные уголки рта.
Figure. **Cardinal features of Cornelia de Lange syndrome [13].**

Таблица. **Сравнение основных клинических характеристик у лиц с мутациями в разных генах, ассоциированных с синдромом Корнелии де Ланге [13]**
Table. **Comparison of main clinical characteristics in individuals with mutations in various genes associated with Cornelia de Lange syndrome**

Параметр	HPO ID*	*NIPBL*	*SMC1A*	*SMC3*	*BRD4*	*HDAC8*	*RAD21*	*ANKRD11*
Рост								
IUGR	0001511	+++	++	+	++	++	++	
Низкий рост	0004322	+++	++	++	+	+	++	++
Микроцефалия	0000252	++++	++	++	++	+	++	+
Черепно-лицевые особенности								
Брахицефалия	0000248	++	+	+++	+	+++	++	+
Низкая передняя линия роста волос	0000294	+++	+++	+++	++	++	+	+
Изогнутые густые брови	0002253, 0000574	+++	+++	++++	+++	+++	+++	+
Synophrys	0000664	++++	+++	+++	+++	++++	+++	+
Длинные ресницы	0000527	++++	+++	+++	+	+	+++	+
Вдавленная переносица носа	0005280	+++	+	+	+	+	+	[a]
Вздернутый нос	0000463	+++	++	++	++	+++	+++	+
Широкий кончик носа	0000455	++	++	+++	+	+		++
Длинный гладкий филтрум	0000343, 0000319	+++	++	++	++	++	++	++
Тонкая верхняя губа	0000219	++++	+++	+++	++	+	+++	++
Опущенные уголки рта	0002714	++++	+++	++	+	++	+++	
Готическое небо	0000218	++	+	+	+	+	++	+
Широко расположенные зубы	0000687	+++	+	+		++		[b]
Микрогнатия	0000347	+++	+	+	++	++	+	
Низко посаженные и деформированные уши	0000369, 0000377	++	+	+		+	+	
Туловище и конечности								
Олигодактилия и адактилия (руки)	0012165, 0009776	+						
Маленькие руки	0200055	+++	+++	+++	++	++++	+++	++
Проксимально расположенные большие пальцы	0009623	++	+	+++	+++	+++	+	
Клинодактилия, или короткий пятый палец	0004209, 0009237	+++	+	++	+	++	+++	++
Маленькие ступни	0001773	++++	++	+++	NR	+++	+++	+
Гирсутизм	0001007	+++	+++	++++		+	++	++
Сердечно-сосудистые аномалии	0002564	+	+	+	+	+	+	
Аномалии позвоночника	0003468			+			++	+++
Когнитивные функции и поведение								
Умственная отсталость (любой степени)	0001249	++++	++++	++++	++++	++++	+	++++
РАС	0000729	+	+	+		+	+	+
Самоповреждающее поведение	0100716	+++	+	NR	+	+		++
Стереотипные движения	0000733	++	++	NR	NR			

Примечание. РАС — расстройство аутистического спектра; HPO ID — идентификатор онтологии фенотипа человека; IUGR — задержка внутриутробного роста; NR — не сообщается. ++++ ≥90%; +++ 70–89%; ++ 50–69%; + 20–49%; — <20%. [a] – выступающая переносица носа; [b] — макродонтия (зубы крупнее нормальных).

складки; узкая кайма губ, низкопосаженные ушные раковины, бледная, с мраморным оттенком кожа; укорочение и дугообразное искривление левого предплечья; малые размеры пениса. В связи с выявлением повышения мышечного тонуса, нистагма ребенок был направлен на консультацию к неврологу, который установил наличие мидриаза, миоза, вертикального разностояния глазных яблок, нистагма; диффузного повышения мышечного тонуса по пирамидному типу, спастичности проприоцептивных рефлексов, опоры на «цыпочки», патологических рефлексов с рук Россолимо–Вендеровича. Заключение: перинатальная патология центральной нервной системы в форме спастического тетрапареза. Врожденный нистагм (?). Ребенок был направлен на консультацию к генетику, который диагностировал «Q89.8 Другие уточненные врожденные аномалии». Рекомендовано обследование: кариотипирование.

В возрасте 4,5 мес у ребенка появились приступы остановки дыхания и диффузного цианоза на фоне плача, в связи с чем направлен в неврологическое отделение. Проведено обследование: по результатам электроэнцефалограммы сна данных в пользу эпилептического пароксизма нет. При офтальмологическом осмотре выявлены признаки функциональной слабости фоторецепторного аппарата сетчатки левого глаза; функция зрительных нервов сохранена в достаточной степени; дисфункция центральных зрительных образований с преимущественной слабостью структур зрительной коры левого полушария головного мозга. По данным эхокардиографии, сердце сформировано правильно, функционирует открытое овальное окно. Ультразвуковое исследование органов гепатобилиарной системы, почек патологии не выявило. Выписан с диагнозом: перинатальная патология головного мозга в форме спастического тетрапареза. Частичная атрофия зрительного нерва, врожденный горизонтальный нистагм. Аффективно-респираторные пароксизмы. Открытое овальное окно.

При динамическом наблюдении отмечается прогрессирование отставания в психомоторном развитии. В возрасте 9 мес не переворачивается, не сидит и не ползает, сохраняются глазодвигательные нарушения. При стационарном обследовании в возрасте 12 мес выставлен диагноз: перинатальная патология головного мозга в форме спастического тетрапареза, отставание в психомоторном развитии. Частичная атрофия зрительного нерва, врожденный горизонтальный нистагм. Двусторонняя тугоухость.

В возрасте 2 лет появились жалобы на ежедневные приступы с запрокидыванием головы назад, заведением глаз наверх. При электроэнцефалографии зарегистрирована эпилептиформная активность. Для купирования приступов назначена вальпроевая кислота. При магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены признаки легкой перивентрикулярной лейкомаляции, расширения ретроцеребеллярного пространства и *cava magna*, ротационного подвывиха позвонков C_I–C_{II}.

С учетом анамнестических данных (пренатальная и постнатальная задержка роста), характерного внешнего вида, отставания психомоторного развития, наличия судорожного синдрома и нарушений поведения (приступы истерик и агрессий) был клинически выставлен диагноз: синдром Корнелии де Ланге. Проведено кариотипирование: GTG, 11 метафаз, кариотип 46, ХУ нормальный мужской, без патологии.

С целью определения фенотипического варианта синдрома Корнелии де Ланге проведена бальная оценка с использованием согласительных критериев идентификации синдрома: пренатальная задержка роста (1 балл) и постнатальная задержка роста (1 балл), брови густые, выгнутые, синофриз (2 балла); широкая запавшая переносица, ноздри несколько вывернуты (2 балла); гладкий фильтрум (2 балла); узкая кайма губ (2 балла); отставание психомоторного развития (1 балл). Более того, у больного выявлены с рождения и иные фенотипические проявления синдрома Корнелии де Ланге, описанные в литературе [2, 13]: деформированные ушные раковины, длинные загнутые ресницы, ограничение подвижности локтевых суставов (лучевая косорукость), мраморность кожного покрова, судороги, гипоплазия гениталий у мальчика; аномалии глаз — атрофия зрительного нерва, врожденный нистагм. Таким образом, наличие оценки 11 диагностических баллов в отсутствие пороков развития внутренних органов дают возможность отнести представленный клинический случай к неклассическому варианту синдрома Корнелии де Ланге.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Бугаенко О.А.* Синдром Корнелии де Ланге: клиника, диагностика, лечение (случай из практики). Медицинский вестник юга России 2018; 9(2): 110–115. [Bugaenko O.A. Syndrome of Cornelia de Lange: clinic, diagnostics, treatment (case report). Meditsinskii vestnik yuga Rossii 2018; 9(2): 110–115. (in Russ.)] DOI: 10.21886/2219–8075–2018–9–2–110–115
2. *Балакирева Е.А., Улезько А.А., Плетенская С.Р., Халаимова О.А., Хатамова Х.А., Сарычева М.В.* и др. Синдром Корнелии де Ланге. Клинический случай у ребенка из двойни. Международный научно-исследовательский журнал 2022; 1(115): 75–79. [*Balakireva E.A., Ulez'ko A.A., Pletenskaja S.R., Halaimova O.A., Hatamova H.A., Sarycheva M.V.* et al. Cornelia de Lange syndrome. A clinical case of a twin child. Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal 2022; 1 (115): 75–79. (in Russ.)] DOI: 10.23670/IRJ.2022.115.1.055
3. *Brachmann W.* Ein fall von symmetrischer monodaktylie durch ulnadefekt, mit symmetrischer flughautbildung in den ellenbeugen, sowie anderen abnormitaten (zwerghaftogkeit,

halsrippen, behaarung). Jarb Kinder Phys Erzie 1916; 84: 225–235
4. *De Lange C.* Sur un type nouveau de degenerescence (typus amstelodamensis). Arch Med Enfants 1933; 36: 713–719
5. *Palencia Torres L.R., Santaella Pantoja J.B., Zamudio Acosta Y.C., Rondón Jiménez N.D.* Síndrome de Cornelia de Lange y su relación con la erupción dentaria. Análisis caso clinic. Revista de Odontopediatría Latinoamericana 2022; 12(1). DOI: 10.47990/alop.v12i1.367
6. *Dowsett L., Porras A.R., Kruszka P., Davis B., Hu T., Honey E. et al.* Cornelia de Lange Syndrome in Diverse Populations. Dowsett Am J Med Genet A 2019; 179(2): 150–158. DOI :10.1002/ajmg.a.61033
7. *Deardorff M.A., Wilde J.J., Albrecht M., Dickinson E., Tennstedt S., Braunholz D. et al.* RAD21 mutations cause a human cohesinopathy. Am J Hum Genet 2012; 90(6): 1014–1027. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.04.019
8. *Olley G., Ansari M., Bengani H., Grimes G.R., Rhodes J., von Kriegsheim A. et al.* BRD4 interacts with NIPBL and BRD4 is mutated in a Cornelia de Lange-like syndrome. Nat Genet 2018; 50(3): 329–332. DOI: 10.1038/s41588–018–0042-y
9. *Panaitescu A.M., Duta S., Gica N., Botezatu R., Nedelea F., Peltecu G., Veduta A.* A Broader Perspective on the Prenatal Diagnosis of Cornelia de Lange Syndrome: Review of the Literature and Case Presentation. Diagnostics (Basel) 2021; 11(1): 142. DOI: 10.3390/diagnostics11010142
10. *Dowsett L., Porras A.R., Kruszka P., Davis B., Hu T., Honey E. et al.* Cornelia de Lange syndrome in diverse populations. Am J Med Genet A 2019; 179(2): 150–158. DOI: 10.1002/ajmg.a.61033
11. *Oliver C., Groves L., Hansen B.D., Salehi M., Kheradmand S., Carrico C.S. et al.* Cornelia de Lange syndrome and the Cohesin complex: Abstracts of the 9th Biennale of the Scientific and Educational Virtual Symposium 2020. Am J Med Genet A 2022; 188(3): 1005–1014. DOI: 10.1002/ajmg.a.62591
12. *Deardorff M.A., Noon S.E., Krantz I.D. Cornelia de Lange Syndrome. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M.* GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1104/ Ссылка активна на 28.08.2022
13. *Kline A.D., Moss J.F., Selicorni A., Bisgaard A.M., Deardorff M.A., Gillett P.M. et al.* Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. Nat Rev Genet 2018; 19(10): 649–666. DOI: 10.1038/s41576–018–0031–0

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

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

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

Клинические проявления синдрома Ангельмана

Е.А. Курмаева, С.Я. Волгина, Н.А. Соловьева, Г.А. Кулакова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Clinical manifestations of Angelman syndrome

E.A. Kurmaeva, S.Ya. Volgina, N.A. Solovyeva, G.A. Kulakova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Диагностика генетических нарушений всегда представляет затруднение. Раннее выявление синдрома Ангельмана осложняет сходство клинических проявлений с другими заболеваниями. В статье представлено описание клинических проявлений синдрома Ангельмана у детей для выделения ранних и характерных клинических признаков. При исследовании пациентов выявлено, что наследственный анамнез отягощен у одного пациента, акушерский анамнез — у всех женщин. Клинические проявления дебютировали у детей в раннем возрасте, лишь у одного пациента с рождения. У всех детей регистрировались изменения на электроэнцефалограмме и магнитно-резонансной томограмме головного мозга. Пациенты были консультированы генетиком. Информированность медицинского сообщества способствует своевременному выявлению признаков болезни и установлению диагноза. Чем раньше будет установлен диагноз, тем выше шансы обеспечить пациенту эффективную помощь.

Ключевые слова: *дети, синдром Ангельмана, хромосома, ген UBE3A, задержка психоречевого развития.*

Для цитирования: *Курмаева Е.А., Волгина С.Я., Соловьева Н.А., Кулакова Г.А. Клинические проявления синдрома Ангельмана. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 216–219. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–216–219*

The diagnosis of genetic disorders is always difficult. Early detection of Angelman syndrome is complicated by the similarity of its clinical manifestations with other diseases. The purpose of the study was to describe the clinical manifestations in children with Angelman syndrome in order to identify early and characteristic clinical signs. In the study of patients, it was revealed that the hereditary history was aggravated in one patient, the obstetric history — in all women. Clinical manifestations debuted in children at an early age, only in one patient from birth. In all children, changes were recorded on the electroencephalogram and magnetic resonance imaging of the brain. The patients were consulted by a geneticist. Awareness of the medical community contributes to the timely detection of signs of the disease and the establishment of a diagnosis. The sooner the diagnosis is established, the higher the chances of providing the patient with effective care.

Key words: *children, Angelman syndrome, chromosome, UBE3A gene, psycho-speech delay.*

For citation: *Kurmaeva E.A., Volgina S.Ya., Solovyeva N.A., Kulakova G.A. Clinical manifestations of Angelman syndrome. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 216–219 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–216–219*

Синдром Ангельмана (Angelman syndrome; МКБ 10 — Q93.5; OMIM: #105830) — редкое генетическое заболевание, которое вызвано потерей участка 15q11.2–q13 хромосомы 15, полученной от матери. Распространенность составляет 1 случай на 10 000–20 000 новорожденных. Точных статистических данных о числе больных с данным синдромом нет [1]. Заболевание обусловлено различными генетическими механизмами с участием хромосомы 15q11–13 по типу материнской делеции, отцовской дисомии, дефекта импринтинга, точечных мутаций или небольших делеций в пределах гена *UBE3A* [2, 3]. *UBE3A* — один из небольшой группы генов человека, связанных с импринтингом, т.е. имеется выраженная зависимость от родительского происхождения, высокая тканесецифичность [2, 3]. Делеция этого сегмента в материнской хромосоме, как и отцовская дисомия по хромосоме 15 (когда обе хромосомы 15 у пациента от отца), приводят к синдрому Ангельмана [3]. В то время как в большинстве тканей выраженность экспрессии *UBE3A* с обоих аллелей одинакова, в головном мозге активна только материнская копия [3, 4]. В большинстве случаев синдрома Ангельмана эти генетические изменения происходят, по всей видимости, спорадически, но примерно в 3–5% случаев могут быть унаследованы [4].

Первые признаки синдрома Ангельмана проявляются в раннем возрасте и характеризуются нарушениями в нервно-психическом и физическом развитии. В клинической картине заболевания отмечаются судорожные приступы, нарушение сна, гиперкинезы, беспричинный смех, потому пациенты всегда

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Курмаева Елена Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–0873–8037
e-mail: kurmaelena@rambler.ru
Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4147–2309
Соловьева Наиля Анасовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID 0000–0002–9687–4583
Кулакова Галина Александровна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–1741–2629
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

кажутся очень счастливыми и позитивными [1, 5]. Развитие заболевания связывают с хромосомными аномалиями, а именно: делеция региона 15q11.2–q13 хромосомы 15 материнского происхождения — более 70% случаев; мутация гена *UBE3A* (локус 15q11.2), расположенного на хромосоме 15, полученной от матери, — 20–25% случаев; унипарентальная дисомия региона 15q11.2–q13 отцовского происхождения — 5–7% случаев; дефект центра импринтинга — около 3% случаев [2, 3]. Известно, что в хромосомах 15 только материнская аллель гена *UBE3A* функционально активна и только она экспрессируется в головном мозге. Отцовский ген *UBE3A* подвергается функциональному молчанию за счет процесса антисмысловой транскрипции [2–4]. Большие делеции 15q11–13, содержащие ген *UBE3A* в материнском аллеле, вызывают недостаточную продукцию специфичных для нейронов головного мозга белков Ube3a [4]. Эти белки (ферменты) необходимы для функционирования системы убиквитин–протеасома, регулирующей многие клеточные процессы, в частности обеспечивающей деградацию и устранение поврежденных белков [5]. Для подтверждения диагноза синдрома Ангельмана проводится молекулярно-генетическое исследование: анализ метилирования ДНК хромосомы 15 в области 15q11–q13 [3, 4]. В норме у здоровых людей метилирован материнский аллель и не метилирован отцовский аллель в регионе 15q11–q13, что можно определить с помощью исследования промоторной области гена *SNRPN* (малого ядерного рибонуклеопротеина полипептида N) путем полимеразной цепной реакции [6].

Клинические проявления у детей с синдрома Ангельмана включают обязательные симптомы: выраженная задержка психического развития; речевые нарушения в виде отсутствия речи или скудного словарного запаса; возможно невербальное общение; атаксия; тремор конечностей; специфические особенности поведения (гиперактивность, стереотипии в виде размахивания руками); частый беспричинный смех. Кроме того, к часто встречающимся симптомам относят постнатальную микроцефалию, эпилепсию, такие электроэнцефалографические феномены, как высокоамплитудные разряды медленных комплексов острая–медленная волна с частотой 2–3 Гц, часто провоцируемые закрывание глаз [1, 6–8]. Описаны также дополнительные клинические критерии: плоский затылок с канавкой; высунутый язык, приводящий к проблемам при сосании и жевании; слюнотечение; широкий рот с широкими редкими зубами; прогнатия (выступающая вперед нижняя челюсть); косоглазие; гипопигментация кожи, светлые волосы и глаза (только в случае делеции); усиление сухожильных рефлексов с ног; приподнятые плечи и полусогнутые в локтевых суставах руки при ходьбе; плохая переносимость душных помещений; нарушения сна; повышенное внимание и притяжение к воде.

Внешний вид людей с синдромом Ангельмана характеризуется черепно-лицевым и скелетным дисморфизмом: микроцефалия, гипоплазия средней части лица, глубоко посаженные глаза, выступающая вперед нижняя челюсть, протрузия языка (язык высунут и широкий), заостренный подбородок, широкие межзубные промежутки, часто бледная кожа, светлые волосы, голубые глаза, укорочение сухожилий, сколиоз. У больных с синдромом Ангельмана часты встречаются соматические и вегетативные расстройства, такие как склонность к запорам, пищеводный рефлюкс, диффузная гипотония мышц, плохая переносимость жары. При неврологическом осмотре выявляются следующие признаки:

— косоглазие, диффузно сниженный мышечный тонус, повышение сухожильных рефлексов с конечностей, атаксия;

— умеренная и тяжелая задержка моторного и психоречевого развития;

— специфическая атаксическая походка: как марионетка — кукла на канатиках, «дерганная». Резкие движения руками помогают удерживать тело в пространстве, балансировать;

– гиперкинезы;

– стереотипии — характерны необычные для здоровых повторяющиеся движения в виде взмахов рук, хлопанье в ладоши, кручения кистями;

– неэпилептический миоклонус — подергивания (вздрагивания) в конечностях [6–8].

В связи с неспецифичностью проявлений данного синдрома диагноз ставится в возрасте 3–7 лет. К этому возрасту проявления заболевания становятся заметны и дети наблюдаются с другими диагнозами (синдром дефицита внимания с гиперактивностью, детский церебральный паралич, эпилепсия, аутизм и др.). В зависимости от характера повреждений хромосомы 15 симптомы варьируют, одни пациенты социализированы, другие нуждаются в постоянной помощи.

Клиническое наблюдение 1. Родители пациента А., 7 лет, обратились по поводу возможности обучения в общеобразовательной школе. Из анамнеза жизни: ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне гестоза в I триместре. Роды на 40-й неделе, от молодых здоровых родителей (матери 29 лет, отцу 31 год). Наследственность: у матери ребенка имеется сводный брат (общая мать), который находится в специализированном психоневрологическом интернате с диагнозом умственная отсталость. Эпилепсия, абсансная форма, установленным в шестилетнем возрасте. Показатели нервно-психического развития: начал поднимать и удерживать голову с 4 мес жизни, сидеть с 11 мес, ходить с 18 мес, неуверенно, с широкой базой опоры. В 2 года 10 мес родители отметили, что у ребенка отсутствует прогресс в речевом развитии (к 2 годам словарный запас 12–15 слов). Были даны лечебно-коррекционные

рекомендации по развитию речи, улучшения не отмечали. В 3 года установлен диагноз: задержка психоречевого развития. Невроз навязчивых движений.

Максимальные проявления заболевания, по мнению родителей, наблюдались в возрасте 3 лет: неловкость пальцев рук, неусидчивость, отсутствие концентрации внимания, скудный словарный запас (25–30 слов), плохая переносимость жары (приходя домой, ребенок снимал с себя всю одежду). При осмотре невролога отмечены диффузная гипотония мышц, атаксическая походка с приподнятыми плечами и полусогнутыми в локтевых суставах руками (как марионетка — кукла на канатиках, «дерганная»), гиперактивность, частый беспричинный смех. Из фенотипических признаков: заостренный подбородок, широкие межзубные промежутки, гипопигментация кожи, светлые волосы и глаза (очень похож на отца). Пытались посещать детский сад, в связи с трудностью выполнения программы перешли на индивидуальные занятия с педагогом-дефектологом.

Клиническое наблюдение 2. Родители пациента Б., 6 лет, обратились с жалобами на задержку психоречевого развития. Из анамнеза жизни: ребенок от первой беременности от возрастной первородящей (матери 39 лет, отцу 34 года), протекавшей на фоне анемии и угрозы невынашивания на сроке 14–16 нед. Родился на 38-й неделе гестации. Из наследственного анамнеза не удалось получить сведений об отце ребенка, так как брак не зарегистрирован и вместе не проживали. По материнской линии наследственные и психические заболевания мать отрицала. В первые месяцы жизни отмечались частые срыгивания. Показатели нервно-психического развития: начал поднимать и удерживать голову в 3,5 мес, сидеть в 8 мес, ходить в 20 мес. В дальнейшем отмечалась задержка речевого развития: к 3 годам словарный запас составлял 15–20 слов, ребенок использовал преимущественно жестовую речь. Мама обратила внимание на особенность движения руками «крутит кисти рук», тягу ребенка к игре с водой, отсутствие усидчивости, частые падения при ходьбе, невнимательность, беспричинный смех, короткий ночной сон с пробуждениями, склонность к запорам. При осмотре неврологом отмечались нарушение координации и падения при быстрой ходьбе, стереотипии (повторяющиеся движения в виде кручения кистями рук), частый беспричинный смех, преобладание жестовой речи, гиперактивность. Фенотипические проявления: глубоко посаженные глаза, выступающая вперед нижняя челюсть. В характеристике педагога указано, что не справляется с программой детского дошкольного учреждения. В 3 года установлен диагноз: задержка психоречевого развития. Посещали занятия в логопедической группе, у нейропсихолога — улучшения не отмечали. С 5 лет наблюдался с диагнозом синдром дефицита внимания с гиперактивностью.

Клиническое наблюдение 3. Пациентка В., 2 года 4 мес. Жалобы на нарушения психоречевого развития, судороги, проблема с глотанием. Родилась от 4-й беременности (первые 3 закончились выкидышами), протекавшей на фоне тяжелого гестоза, от молодых и здоровых родителей (матери 28 лет, отцу 30 лет). Роды путем кесарева сечения на сроке гестации 38 нед. Наследственный анамнез не отягощен. С первых месяцев жизни наблюдались срыгивания, начала поднимать голову лишь в возрасте 6 мес, сидеть — с 13 мес, в возрасте 2 лет 4 мес самостоятельно не ходит, речь отсутствует. В возрасте 9 мес госпитализирована в педиатрическое отделение с диагнозом: острый бронхит. Фебрильные судороги. Выписана домой с выздоровлением. Через несколько дней обратились к врачу по месту жительства с повторяющимися в течение дня судорожными состояниями (приступ судорог в виде подергиваний в левой руке, с потерей сознания, закатыванием глаз). Направлена в неврологическое отделение детской городской больницы, при выписке был выставлен диагноз: детский церебральный паралич, атонически-астатическая форма. G40.0 Эпилепсия фокальная с вторичной генерализацией. На электроэнцефалограмме регистрировались абнормальная биоэлектрическая активность, выраженное замедление основной активности; эпилептиформная активность — на фоне высокоамплитудной медленноволновой активности регистрировались диффузные пик-волновые комплексы частотой 2,5–5,8 Гц; представленность пик-волновой активности выражена больше по затылочным отведениям. При осмотре выявлено: плоский затылок с канавкой, высунутый язык, широкий рот, слюнотечение, косоглазие. Мышечный тонус диффузно снижен, сухожильные рефлексы с конечностей повышены, атаксия.

Всем детям проводились электроэнцефалографический мониторинг и магнитно-резонансная томография головного мозга. На электроэнцефалограмме у пациентов А. и Б. в отсутствие эпилепсии имелось замедление основной активности. При магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациента В. определялись перивентрикулярные нарушения в виде умеренного снижения плотности белого вещества вокруг боковых желудочков, у пациентов А. и Б. выявлена умеренная дилатация ликворных систем.

Консультация генетика была проведена всем пациентам. Синдром Ангельмана (пациенты А. и В.) установлен в соответствии с клиническими критериями, разработанными Научно-консультативным комитетом Фонда «Синдром Ангельмана» (The ASF Scientific Advisory Committee, ASF-SAC) [1, 2, 9, 10]. У 2 детей (пациентов А. и В.) диагноз генетически подтвержден: выявлено метилирование ДНК хромосомы 15 в области 15q11–q13. В случае с пациентом Б. констатировано отсутствие метилированного материнского аллеля промоторной области гена *SNRPN*.

Акушерский анамнез отягощен у всех женщин, наследственный анамнез — лишь в одном случае. Все дети при рождении имели нормальные антропометрические данные. Клинические изменения дебютировали в раннем возрасте, у одного пациента (В.) практически с рождения. При магнитно-резонансной томографии выявлены изменения головного мозга, на электроэнцефалограмме — эпилептиформная активность зарегистрирована только в одном случае. Все пациенты получали симптоматическую терапию, занимались с логопедом, педагогом-дефектологом, посещали реабилитационный центр.

Таким образом, диагностический процесс затрудняется в связи со схожестью клинических проявлений синдрома Ангельмана с заболеваниями нервной системы, наследственными нарушениями обмена веществ и различными хромосомными аномалиями. Проблему также составляет малая информированность врачей о синдроме Ангельмана. В ряде случаев пациенты наблюдаются с различными диагнозами у неврологов, эпилептологов, психиатров.

Своевременное выявление синдрома Ангельмана позволит увеличить шансы пациентов на эффективную помощь. В настоящее время не существует патогенетической терапии, больные получают симптоматическое лечение. Организация помощи предполагает составление индивидуального плана лечебно-реабилитационных мероприятий в зависимости от тяжести клинических проявлений. Специалисты по коррекционной педагогике обучают родителей освоению детьми определенных навыков самообслуживания и дальнейшей возможной социализации.

Прогноз зависит от тяжести симптомов синдрома Ангельмана. При легкой форме заболевания у пациентов имеется достаточный словарный запас и уровень самоконтроля [5]. Клинические признаки синдрома Ангельмана с возрастом меняются, и можно наблюдать улучшение по некоторым показателям. Общее состояние здоровья достаточно хорошее, продолжительность жизни средняя.

Ранняя диагностика в настоящее время актуальна в связи с интенсивными изысканиями в области генной терапии. Понимание импринтинга гена *UBE3A* открывает путь к этиологическому лечению пациентов с синдромом Ангельмана [9, 10].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Горчханова З.К., Николаева Е.А., Боченков С.В., Белоусова Е.Д.* Анализ клинических проявлений синдрома Ангельмана у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 66(6): 63–70. [*Gorchkhanova Z.K., Nikolaeva E.A., Bochenkov S.V., Belousova E.D.* Analysis of clinical manifestations of Angelman syndrome in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2021; 66(6): 63–70. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–6–63–70
2. *Baker E.K., Butler M.G., Hartin S.N., Ling L., Bui M., Francis D. et al.* Relationships between UBE3A and SNORD116 expression and features of autism in chromosome 15 imprinting disorders. Transl Psychiatry 2020; 10(1): 362. DOI: 10.1038/s41398–020–01034–7
3. *Khatri N., Man H.Y.* The Autism and Angelman Syndrome Protein Ube3A/E6AP: The Gene, E3 Ligase Ubiquitination Targets and Neurobiological Functions. Front Mol Neurosci 2019; 12: 109. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00109
4. *Meng L., Person R.E., Beaudet A.L.* Ube3a-ATS is an atypical RNA polymerase II transcript that represses the paternal expression of Ube3a. Hum Mol Genet 2012; 21(13): 3001–3012. DOI: 10.1093/hmg/dds130
5. *Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Кузина Н.Ю., Боровиков К.С., Гоева И.А., Красильщикова Т.М. и др.* Синдром Ангельмана. Клинический случай. Русский журнал детской неврологии 2009; 1(4): 52–62. [*Mironov M.B., Muhin K.Yu., Kuzina N.Yu., Borovikov K.S., Goeva I.A., Krasil'shhikova T.M. et al.* Angelman syndrome. A case report. Russkii zhurnal detskoi nevrologii 2009; 1(4): 52–62. (in Russ.)]
6. *Михайлова Н.В., Савинов С.В., Акчурина Я.Е., Абедимова Р.А., Бондарева И.В.* Синдром Ангельмана как иллюстрация дифференцированного подхода к диагностике причин аутизма, задержки психомоторного развития и ДЦП. Нейрохирургия и неврология Казахстана 2017; 1(46): 60–63 [*Mihajlova N.V., Savinov S.V., Akchurina Ja.E., Abedimova R.A., Bondareva I.V.* Angelman syndrome as an illustration of a differentiated approach to the diagnosis of the causes of autism, delayed psychomotor development and cerebral palsy. Neirokhirurgiya i nevrologiya Kazahstana 2017; 1(46): 60–63. (in Russ.)]
7. *Debopam S.* Epilepsy in Angelman syndrome: A scoping review. Brain Dev 2021; 43(1): 32–44. DOI: 10.1016/j.braindev.2020.08.014
8. *Aghakhanyan G., Bonanni P., Randazzo G., Nappi S., Tessarotto F., De Martin L. et al.* From Cortical and Subcortical Grey Matter Abnormalities to Neurobehavioral Phenotype of Angelman Syndrome: A Voxel-Based Morphometry Study. PLoS One 2016; 11(9): 0162817. DOI: 10.1371/journal.pone.0162817
9. *Tsagkaris C., Papakosta V., Miranda A.V., Zacharopoulou L., Danilchenko V., Matiashova L., Dhar A.* Gene Therapy for Angelman Syndrome: Contemporary Approaches and Future Endeavors. Curr Gene Ther 2020; 19(6): 359–366. DOI: 10.2174/1566523220666200107151025
10. *Baloghova N., Lidak T., Cermak L.* Ubiquitin Ligases Involved in the Regulation of Wnt, TGF-β, and Notch Signaling Pathways and Their Roles in Mouse Development and Homeostasis. Genes (Basel) 2019; 10(10): 815. DOI: 10.3390/genes10100815

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

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

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

Синдром MEHMO: сложность верификации диагноза

М.Р. Шайдуллина[1, 2], О.А. Карпова[1], А.Р. Шакирова[1], Н.А. Демина[3]

[1]ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;
[3]ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

MEHMO syndrome: complexity of verifying the diagnosis

M.R. Shaydullina[1, 2], O.A. Karpova[1], A.R. Shakirova[1], N.A. Demina[3]

[1]Republican Children s Clinical Hospital, Kazan, Russia;
[2]Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
[3]Bochkov Research Center of Medical Genetics, Moscow, Russia

Синдром MEHMO (*OMIM:* 300148; ORPHA: 85282) — заболевание, проявляющееся чаще всего задержкой интеллектуального развития, эпилепсией, гипогонадизмом, микроцефалией и ожирением. Патология связана с мутациями в гене *EIF2S3*, расположенном на коротком плече Х-хромосомы и приводит, как правило, к тяжелой инвалидизации пациентов. В статье представлено клиническое наблюдение течения данной синдромальной патологии у двух мальчиков-кузенов с микроцефалией, манифестировавшей комплексом патогенетически не связанных эндокринопатий (гиперинсулинемическая гипогликемия, множественный дефицит гормонов аденогипофиза) и сопровождавшейся грубыми неврологическими отклонениями (эпилепсия, спастический тетрапарез, атрофия зрительных нервов). Описаны сложности диагностического процесса, обусловленные, главным образом редкостью данного синдрома.

Ключевые слова: *дети, синдром MEHMO, гипопитуитаризм, врожденный гиперинсулинизм, эпилепсия.*

***Для цитирования*:** *Шайдуллина М.Р., Карпова О.А., Шакирова А.Р., Демина Н.А. Синдром MEHMO: сложность верификации диагноза. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 220–224. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–220–224*

MEHMO syndrome (OMIM: 300148; ORPHA: 85282) is a disease appears by mental retardation, epilepsy seizures, hypogonadism, microcephaly, and obesity. Pathology is associated with mutations in the *EIF2S3* gene located on the X chromosome and leads usually to serious disability of patients. The article presents a clinical observation of the case of the syndrome in two male cousins with microcephaly, manifested by a complex of endocrinopathies (hyperinsulinemic hypoglycemia, multiple adenohypophysis hormone deficiency) and accompanied by severe neurological abnormalities (epilepsy, spastic tetraparesis, optic nerve atrophy). The complexity of the diagnostic due to the rarity of this syndrome, is described.

Kew words: *Children, MEHMO syndrome, congenital hyperinsulinism, hypopituitarism, epilepsy.*

***For citation*:** *Shaydullina M.R., Karpova O.A., Shakirova A.R., Demina N.A. MEHMO syndrome: complexity of verifying the diagnosis. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 220–224 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–220–224*

Сочетанная эндокринная патология без очевидной этиологической и патогенетической связи, манифестирующая с первых дней жизни пациента, как правило, имеет синдромальное происхождение. Своевременная верификация диагноза в этом случае может иметь особое значение как для жизни пациента, так и для будущего его семьи. Однако чем реже встречается заболевание в клинической практике, тем сложнее организация диагностического процесса как в плане возникновения подозрения, так и возможности лабораторного подтверждения патологии.

Синдром MEHMO (*OMIM:* 300148; ORPHA: 85282; МКБ-10:Q 87.8) — заболевание, проявляющееся чаще всего задержкой интеллектуального развития (mental retardation), эпилепсией (epilepsy seizures), гипогонадизмом (hypogonadism), микроцефалией (microcephaly) и ожирением (obesity) [1, 2]. Патология связана с мутациями в гене *EIF2S3*, расположенном на коротком плече Х-хромосомы (Xp22.11). Первое описание пациентов с фенотипом синдрома сделано в 1985 г.; авторы, представив историю болезни двух мальчиков из одной семьи с врожденной гидроцефалией, олигофренией, задержкой роста, гипогонадизмом и ожирением, высказали предположение об Х-сцепленном рецессивном наследовании патологии [3]. В 1989 г. в связи с невозможностью соотнести данный симптомокомплекс (постнатальная задержка роста и интеллектуального развития на фоне выраженной микроцефалии, рано манифестирующее ожирение, гипогонадизм и «амфороподобное» лицо) ни с одним из вариантов описанных ранее заболеваний с подобным типом наследования предложено

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Шайдуллина Мария Рустемовна — к.м.н., зав. отделением эндокринологии Детской республиканской клинической больницы, доц. кафедры эндокринологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–2783–5759
e-mail: zizi97@mail.ru
Карпова Ольга Александровна — зав. отделением пульмонологии Детской республиканской клинической больницы
Шакирова Алмазия Раисовна — зав. отделением иммунологии и гематологии Детской республиканской клинической больницы,
ORCID: 0000–0001–9975–3632
420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140
Демина Нина Александровна — врач-генетик Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID: 0000–0003–0724–9004
115478 Москва, Москворечье ул., д. 1

выделение нового синдрома [4]. В 1998 г. R. Steinmuller и соавт. [5], проанализировав 3 поколения семьи, имеющей 5 мальчиков с подобным фенотипом, предложили в качестве названия данного синдрома акроним МЕНМО и связали его развитие с мутациями в локусе Xp22.13-p21. Позднее применение метода экзомного секвенирования в пяти не связанных друг с другом семьях утвердило в качестве причины данного симптомокомплекса патогенные варианты гена *EIF2S3* (сдвиг рамки считывания или миссенс-мутации) на коротком плече Х-хромосомы [6, 7]. *EIF2S3* кодирует γ-субъединицу фактора инициации трансляции — eIF2 (eIF2γ), одного из ключевых регуляторов активации синтеза белка у эукариот [8]. Применение метода гибридизации *in situ* продемонстрировало экспрессию *EIF2S3* в островковых клетках поджелудочной железы 13-недельного плода человека, в гипоталамусе, кармане Ратке, передней и задней долях гипофиза, а также в клетках — предшественниках эпителия слизистой оболочки носа и сетчатки [9].

В настоящее время описано немногим более 20 случаев синдрома МЕНМО, распространенность патологии, согласно данным Orphanet, менее 1 на 1 000 000. Фенотип заболевания неоднороден, существует мнение о наличии генотип-фенотипической корреляции: спектр нарушений представлен тяжелыми формами с полным комплексом отклонений и грубым неврологическим дефицитом при рекуррентном сдвиге рамки считывания и менее тяжелыми вариантами с изолированными симптомами, задержкой речевого развития на фоне миссенс-мутаций [1, 7]. Кроме нарушений, англоязычные названия которых отражены в термине, при синдроме МЕНМО описаны дизрегуляция углеводного обмена от неиммунного сахарного диабета с ранней манифестацией (неонатального сахарного диабета) до гиперинсулинемической гипогликемии, гипопитуитаризм с различным спектром нарушения тропных функций, центральный несахарный диабет, первичный гипотиреоз на фоне гипоплазии щитовидной железы, врожденные аномалии развития (расщелина верхней губы и неба, дефекты межпредсердной перегородки), нарушение обмена жирных кислот и повышение уровня печеночных трансаминаз [6, 7, 10–12]

В связи с высокой вероятностью наличия эндокринной патологии в симптомокомплексе синдрома МЕНМО эндокринолог должен быть членом медицинской команды, определяющей тактику ведения пациентов с данной патологией.

Клинический случай. Материал публикуется с письменного согласия родителей пациентов.

Пациент 1. Родился в неродственом браке от первой беременности, первых родов, беременность протекала на фоне двухкратного респираторного заболевания в I и III триместрах, роды путем кесарева сечения (показание — анатомически узкий таз), на сроке 38–39 нед. Масса при рождении 3300 г, длина тела 50 см. Закричал сразу, в роддоме на 2-е сутки жизни выявлена гипогликемия — 2 ммоль/л. В связи с этим на 7-й день жизни ребенок переведен в отделение патологии новорожденных республиканской больницы, где подтверждено наличие стойкой перманентной гипогликеии 1,1–2,7 ммоль/л, сопровождающейся судорожными пароксизмами. Для поддержания эугликемии ребенок нуждался во внутривенном введении растворов глюкозы. Мальчик осмотрен эндокринологом, обращено внимание на отсутствие яичек в мошонке на фоне ее гипоплазии и паховой грыжи, иктеричность, бледность кожных покровов с выраженным мраморным рисунком, на основании изменений в тиреоидном профиле (тиреотропный гормон 3,7 мкМЕ/мл, Т4 свободный 9,92 пмоль/л) верифицирован вторичный гипотиреоз, назначена заместительная гормональная терапия препаратом левотироксина натрия в начальной дозе 12,5 мкг с последующим подбором до 25 мкг/сут в связи с сохраняющейся гипотироксинемией. Компенсация гипотиреоза не позволила отменить внутривенное введение глюкозы, на фоне гликемии 1,1 ммоль/л исключен гипокортицизм (кортизол 574,5 нмоль/л), доказан акетотический гиперинсулинемический характер нарушения углеводного обмена (инсулин 6,45 мкЕд/мл, акетонурия). В возрасте 25 дней начата терапия диазоксидом в дозе 10 мг/кг/сут. На фоне терапии отменена внутривенная дотация глюкозы, достигнуты целевые параметры гликемии 4,7–5,7 ммоль/л. В процессе обследования выявлено снижение уровня инсулиноподобного фактора роста (менее 15 нг/мл), при гликемии 1,1 ммоль/л не достигнуто целевое значение соматотропного гормона (0,8 нг/мл), что свидетельствовало в пользу дефицита гормона роста, но с учетом восстановления эугликемии после назначения диазоксида принято решение воздержаться от применения препаратов соматропина.

В связи с явным дизрафическим статусом (микроцефалия, короткая шея, крупные низко посаженные уши, недоразвитие наружных гениталий — рис. 1), грубым неврологическим дефицитом в условиях отделения патологии новорожденных, а в последующем и в условиях Федерального центра, ребенок консультирован генетиком. Выполнены неонатальный скрининг (данных в пользу врожденного гипотиреоза, врожденной дисфункции коры надпочечников, муковисцидоза, галактоземии не выявлено), кариотипирование (кариотип 46 ХУ), тандемная масс-спектрометрия (данных в пользу наследственных аминоацидопатий, органических ацидурий и дефектов митохондрального b-окисления не выявлено), молекулярно-генетическое исследование на синдром Видемана–Беквита — типичных мутаций не обнаружено; тест на частые мутации в митохондриальной ДНК методом мультиплексной амплификации

(MLPA) — изменения не обнаружены; секвенирование панели «Сахарный диабет — гиперинсулинизм» (27 генов) — патогенных, вероятно патогенных и вариантов неопределенной клинической значимости не обнаружено; в гене *IGF1R* (NM 000875.5) в экзоне 6 выявлен гетерозиготный вариант c.1264G>A:p.V422I (rs752186919), ранее не описан; вариант неопределенной значимости; OMIM #270450.

С рождения ребенок наблюдается неврологом с диагнозом: последствия антенатального поражения центральной нервной системы в форме спастического тетрапареза, тяжелой степени. Микроцефалия. Фокальная эпилепсия, фармакорезистентная форма. Атрофия зрительных нервов. Постоянно получает комбинацию противосудорожных препаратов (вальпроевая кислота, ламотриджин). При компьютерной томографии головного мозга (в возрасте 10 мес, 6,5 года и 7,5 года) отмечались признаки атрофических изменений в веществе головного мозга с уменьшением объема белого вещества вплоть до грубого его дефицита, вентрикуломегалии. При электроэнцефалографии (в 6,5 года) регистрировались грубые диффузные изменения головного мозга функционально-органического характера, зарегистрирован фокальный приступ — региональное замедление по левому полушарию с акцентом в левой теменно-височной области.

Мальчик продолжал получать лечение препаратами левотироксина натрия, диазоксида (доза 3 мг/кг/сут), противосудорожную терапию. В возрасте 7 лет имел выраженный дефицит роста (81 см, SDS роста –7,71), микроцефалию (окружность головы 39 см, SDS –9,8), несмотря на проблемы с питанием на фоне серьезной неврологической патологии (зондовое кормление, срыгивания при судорожных пароксизмах, спазм привратника), частые инфекционные заболевания, требующие парентеральной антибактериальной терапии, SDS индекса массы тела ребенка в возрасте 7 лет составлял +1,66 (масса тела 12 кг, индекс массы тела 18,3 кг/м^2), отмечался выраженный гипетрихоз как следствие приема диазоксида. В семье родилась девочка без подобных фенотипических признаков и симптомов. Ребенок погиб в возрасте 8 лет в результате генерализованного инфекционного процесса грибковой этиологии на фоне грубого неврологического дефицита и синдрома привычных срыгиваний.

Пациент 2. Через 7 лет после рождения первого пациента в семье родной сестры его матери также от неродственного брака родился мальчик (вторая беременность, угроза прерывания в I триместре, вторые роды на сроке 38 нед, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов, масса тела 3300 г, длина тела 50 см) с микроцефалией (окружность головы 29 см, SDS –3,29), врожденным пороком сердца (дефект

Рис. 1. **Пациент 1.**
Figer 1. Patient 1.

межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток), двусторонним крипторхизмом. Ребенок имел здорового старшего брата 9 лет. В первые дни жизни выявлены признаки спастического тетрапареза, зарегистрирована гипогликемия до уровня неопределяемых значений. Ребенок кариотипирован (кариотип 46 XY), выполнены неонатальный скрининг, тандемная масс-спектрометрия — отклонений не выявлено. Полученные на фоне гликемии 0,63 ммоль/л лабораторные показатели свидетельствовали о наличии у ребенка гипопитуитаризма (вторичных гипотиреоза, гипокортицизма, соматотропной недостаточности), данных в пользу гиперинсулинизма не получено (см. таблицу). Компенсация дефицитов тироксина и кортизола не позволила достичь эугликемии без парентеральной дотации глюкозы, поэтому было принято решение о назначении соматропина в дозе 0,033 мг/кг/сут, что позволило стабилизировать гликемию на фоне частого дробного питания.

Проведено секвенирование панели «Гипопитуитаризм» (28 генов): выявлены гетерозиготные варианты rs61762493 и rs78866715 в цис-положении NC_000017.10:g.[61996246C>T; 61996248A>G] (GRCh37) в 5'-нетранслируемой области гена *GH1* (NM_000515.4) — варианты неопределенного значения.

В связи с отсутствием стойкого эффекта от компенсации множественных дефицитов гормонов аденогипофиза (гипогликемические состояния возоб-

Таблица. **Лабораторные показатели гормонального статуса на фоне гипогликемии пациента 2**
Table. **The laboratory results during the hypoglycemia of patient 2**

Гормон	Значение	Референсы
Тиреотропный (ТТГ)	10,6 мМЕ/л	0,2–3,5 мМЕ/л
Т4 свободный	5,5 пмоль/л	10,3–24,5 пмоль/л
Соматотропный (СТГ)	0,09 нг/мл	Более 5 нг/мл
Кортизол	72,2 нмоль/л	200–700 нмоль/л
С-пептид	0,0044 нг/мл	1,1–4,4 нг/мл
Инсулин	<0,2 мМЕ/л	Менее 2 мМЕ/л
Инсулиноподобный фактор роста 1-го типа	<15 нг/мл	15–129 нг/мл
Гликемия	0,63 ммоль/л	

новились через 2 нед после назначения соматропина) была проведена повторная оценка секреции инсулина на фоне снижения уровня глюкозы в крови без отмены заместительной гормональной терапии, выявлены признаки гиперинсулинизма (инсулин 4,2 мМЕ/л при гликемии 2,1 ммоль/л), начата терапия диазоксидом 10 мг/кг/сут, что позволило добиться стойкой эугликемии.

Ребенок наблюдается неврологами с диагнозом: симптоматическая фокальная эпилепсия, последствия антенатального поражения головного мозга в форме микроцефального синдрома (окружность головы 30 см, SDS –11,5), спастического тетрапареза, задержки психомоторного развития; атрофия зрительных нервов. Судорожный синдром у ребенка манифестировал в возрасте 3 мес на фоне контролируемой гликемии и в настоящее время также требует применения комбинации противосудорожных препаратов (вальпроевая кислота, окскарбазепин, тапирамат). Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастным усилением в возрасте 3 мес выявила умеренную вентрикуломегалию, умеренно выраженные атрофические изменения полушарий головного мозга. На электроэнцефалограмме в возрасте 10 мес зарегистрирована эпиактивность в левом полушарии головного мозга.

В настоящее время пациент несмотря на компенсацию всех тропных дефицитов аденогипофиза имеет значительное отставание в длине тела от сверстников (SDS роста –8,44 в 18 мес) и недостаточность питания (индекс массы тела 13,3 кг/м^2, SDS –2,49), появление гипертрихоза также расценено как побочное действие диазоксида.

Рождение второго мальчика с подобным симптомокомплексом в одной семье с учетом их родственных взаимоотношений и наличия здоровых сибсов у каждого из пациентов (младшая сестра в семье первого ребенка и старший брат у второго — рис. 2) свидетельствовали о Х-сцепленном рецессивном варианте наследования патологии. Родители первого ребенка обратились в Федеральный центр для повторной консультации, было предположено наличие синдрома МЕНМО, в ходе анализа структуры мРНК (NM_001415.4) гена с 1-го по 12-й экзон был обнаружен ранее не описанный вариант (NC_000023.10:g.24084162C>G(hg19), NM_001415.4 c.820C>G (p.Leu274Val)) в гемизиготном положении. Данные изменения приводят к замене аминокислоты лейцин на валин в положении 274 домена DII белка eIF2γ, миссенс-мутации в котором описаны при синдроме МЕНМО. Подобная замена обнаружена у младшего кузена, матерей и бабушки пациентов, что позволило констатировать синдроме МЕНМО у описанных больных.

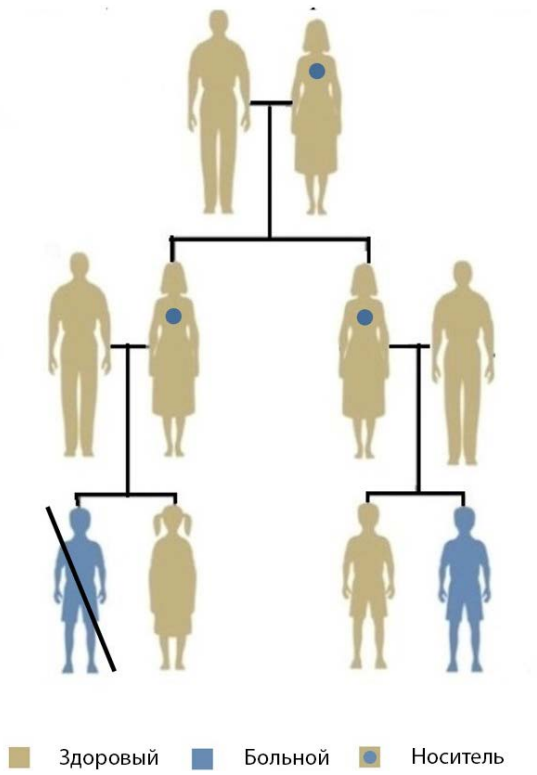

Рис. 2. **Генеалогическое дерево семьи.**
Figer 2. Pedigree of the family.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. The portal for rare diseases and orphan drugs. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=85282/ Ссылка активная на 28.08.2022.
2. *Maghnie M., Barbetti F.* MEHMO syndrome and the link between the brain, pituitary and pancreas. Lancet 2019; 42: 26–27. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.086
3. *Sengers R.C., Hamel B.C., Otten B.J., van Gils J.F., de Pagter A.G.* Congenital hydrocephalus, oligophrenia, dwarfism, centripetal obesity and hypogonadism; an X-linked recessive hereditary illness? Tijdschr Kindergeneeskd 1985; 53(1): 31–34
4. *Delozier-Blanchet C.D., Haenggeli C.A., Engel E.* Microencephalic nanism, severe retardation, hypertonia, obesity, and hypogonadism in two brothers: a new syndrome? J Genet Hum 1989; 37(4–5): 353–365
5. *Steinmuller R., Steinberger D., Muller U.* MEHMO (mental retardation, epileptic seizures, hypogonadism and -genitalism, microcephaly, obesity), a novel syndrome: assignment of disease locus to Xp21.1-p22.13. Eur J Hum Genet 1998; 6: 201–206. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200180
6. *Moortgat S., Désir J., Benoit V., Boulanger S., Pendeville H., Nassogne M-S. et al.* Two novel EIF2S3 mutations associated with syndromic intellectual disability with severe microcephaly, growth retardation, and epilepsy. Am J Med Genet A 2016; 170(11): 2927–2933. DOI: 10.1002/ajmg.a.37792
7. *Skopkova M., Hennig F., Shin B.-S., Turner C.E., Stanikova D., Brennerova K. et al.* EIF2S3 mutations associated with severe X-linked intellectual disability syndrome MEHMO. Hum Mutat 2017; 38: 409–425. DOI: 10.1002/humu.23170
8. *Young-Baird S.K., Shin B-S., Dever T.E.* MEHMO syndrome mutation EIF2S3–I259M impairs initiator Met-tRNA$_i^{Met}$ binding to eukaryotic translation initiation factor eIF2. Nucleic Acids Res 2019; 47(2): 855–867. DOI: 10.1093/nar/gky1213
9. *Gregory L.C., Ferreira C.B., Young-Baird S.K., Williams H.J., Harakalova M., van Haaften G. et al.* Impaired EIF2S3 function associated with a novel phenotype of X linked hypopituitarism with glucose dysregulation. EBioMed 2019; 42: 470–480. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.013
10. *Stanik J., Skopkova M., Stanikova D., Brennerova K., Barak L., Ticha L. et al.* Neonatalhy-poglycemia, early-onset diabetes and hypopituitarism due to the mutation in EIF2S3 gene causing MEHMO syndrome. Physiol Res 2018; 67: 331–337. DOI: 10.33549/physiolres.933689
11. *Ivanova N., Serzhanova V., Demina N., Guseva D., Scoblov M.* mRNA analysis revealed a novel pathogenic *EIF2S3* variant causing MEHMO syndrome. Eur J Med Genet 2022; 65(2): 104421. DOI: 10.1016/j.ejmg.2022.104421
12. *Gubaeva D., Melikyan M.* Hyperinsulinaemic hypoglycaemia as a MEHMO syndrome component: a case report. ESPE Abstracts 2021; 94: P2–231

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

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

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

Ранняя диагностика двигательных нарушений у детей: междисциплинарный подход

С.Я. Волгина[1], Н.В. Журкова[2], Р.Г. Гамирова[3], Е.А. Николаева[4], Н.А. Соловьева[1]

[1]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;
[2]ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Минобрнауки РФ, Москва, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;
[4]ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Пирогова, Москва, Россия

Early diagnostics of motor disorders in children: an interdisciplinary approach

S.Ya. Volgina[1], N.V. Zhurkova[2], R.G. Gamirova[3], E.A. Nikolaeva[4], N.A. Solovyeva[1]

[1]Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
[2] Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia;
[3]Kazan Federal University, Kazan, Russia;
[4]Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Оценка моторного развития — важная составляющая часть изучения нервно-психического развития детей, которая проводится педиатром при профилактических осмотрах. Для выявления причин двигательных нарушений, помимо изучения анамнеза, необходимо провести осмотр и физическое обследование ребенка с назначением дополнительных методов исследования. Важно помнить, что задержка развития не всегда свидетельствует о наличии заболевания, но требует динамического наблюдения. Однако если она прогрессируют, то у таких пациентов с большей вероятностью диагностируются специфические нейромышечные расстройства. В этом случае педиатр должен обратить внимание на неврологические статус ребенка, оценить остроту зрения и слух. В то же время не следует забывать, что нарушение моторики часто сочетается с общей задержкой развития (умственной отсталостью) ребенка. Фасцикуляции языка; потеря моторных навыков; органомегалия; огрубление черт лица; увеличение уровня креатинфосфокиназы (более чем в 3 раза выше нормы), дыхательная недостаточность с наличием общей слабости; резкое ухудшение состояния ребенка, сопровождающееся вялостью, рвотой, развитием судорожного синдрома; нарушения, выявленные на магнитно-резонансной томограмме головного мозга, — это настораживающие симптомы, требующие неотложного вмешательства специалистов (невролога, генетика). Кроме того, некоторые наследственные (хромосомные и моногенные) заболевания часто сочетаются с развитием двигательных отклонений. Наилучшие результаты достигаются в случае, если ранняя диагностика заболеваний, сопровождающихся двигательными нарушениями, осуществляется с использованием междисциплинарного подхода.

Ключевые слова: *дети, диагностика, задержка/отставание моторного развития, междисциплинарный подход.*

Для цитирования: *Волгина С.Я., Журкова Н.В., Гамирова Р.Г., Николаева Е.А., Соловьева Н.А. Ранняя диагностика двигательных нарушений у детей: междисциплинарный подход. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 225–230. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–225–230*

Assessment of motor development is an important part of the study of the neuropsychic development of children, which is carried out by a pediatrician during preventive examinations. To identify the causes of motor disorders, in addition to studying the anamnesis, it is necessary to conduct a physical examination of the child with the appointment of additional research methods. It is important to remember that developmental delay does not always indicate the presence of any disease but requires dynamic monitoring. However, if they progress, then these patients are more likely to be diagnosed with specific neuromuscular disorders. In this case, the pediatrician should pay attention to the neurological status of the child, assess visual acuity and hearing. At the same time, one should not forget that motor disorders are often combined with a general developmental delay (mental retardation) of the child. Fasciculation of the tongue, loss of motor skills, organomegaly, coarsening of facial features, increased levels of creatine phosphokinase (more than 3 times higher than normal), respiratory failure, in the presence of general weakness, a sharp deterioration in the child's condition, accompanied by lethargy, vomiting, development of convulsive syndrome, disorders detected on MRI of the brain, are alarming symptoms that require urgent intervention by specialists (neurologist, genetics). Also, some hereditary (chromosomal and monogenic) diseases are often combined with the development of motor disorders. The best results are achieved if the early diagnosis of diseases accompanied by movement disorders is carried out using an interdisciplinary approach.

Key words: *children, diagnostics, delayed/lagging motor development, interdisciplinary approach.*

For citation: *Volgina S.Ya., Zhurkova N.V., Gamirova R.G., Nikolaeva E.A., Solovyeva N.A. Early diagnostics of motor disorders in children: an interdisciplinary approach. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 225–230 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–225–230*

Задержка моторных функций у детей привлекает большое внимание педиатров и позволяет установить истоки многих заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый 20-й ребенок имеет различные нарушения в развитии, которые в 60% случаев связаны с поражениями нервной системы, возникшими в перинатальном периоде и требующими специальных медицинских и педагогических мероприятий [1]. Хорошо известно, что оценка психомоторного развития детей составляет важный аспект изучения состояния здоровья. В приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2017 г. № 514н представлены «Правила комплексной оценки состояния здоровья несовершеннолетних» [2].

Для выявления отклонений в развитии детей в нашей стране и за рубежом применяется большое количество шкал, позволяющих осуществлять контроль за здоровьем. Анализ показал правомочность существования каждой из них. Для оценки психомоторного (нервно-психического) развития детей раннего возраста разработаны отечественные и зарубежные диагностические шкалы: Н.М. Аксарина (1977), Л.Т. Журба, Е.М. Мастюкова (1979), Г.В. Пантюхина, К.Л. Печора, Э.Л. Фрухт (1983), О.В. Баженова (1986), тест Бейли, шкалы «Денверская», «Мюнхенская», «Гном», Гриффитс, KID-шкала, KAT/КЛАМС и др. [3–14].

Моторное развитие детей должно оцениваться педиатром при каждом профилактическом осмотре (согласно приказу МЗ РФ № 514н) с использованием стандартизированных тестов. Для выявления причин двигательных нарушений следует тщательно собирать анамнез (в том числе наследственный), проводить осмотр и физическое обследование ребенка, при необходимости назначать дополнительные методы исследования. Необходимо оценивать существующие проблемы у родственников, наличие выкидышей, мертворождений или смерти детей до 1 года, которые могут привести к идентификации причины генетических нарушений. Важно помнить, что если ребенок родился преждевременно, то при оценке его развития следует внести соответствующие поправки, по крайней мере, в течение первых 3 лет жизни. Дети, родившиеся соответственно сроку гестации (в отсутствие задержки внутриутробного развития), быстро догоняют своих сверстников, родившихся в срок [15].

Перед осмотром и физическим обследованием важно внимательно понаблюдать за ребенком: проследить за изменениями его осанки, спонтанной двигательной активностью во время игры. В случае если он устал или испытывает стресс, приходится ориентироваться только на имеющуюся субъективную информацию родителей. При изучении нервно-психического развития у детей помимо общих моторных навыков необходимо оценивать мелкую моторику и помнить, что задержки развития, отличающиеся по степени тяжести, у одних детей могут появиться в раннем возрасте, у других — в позднем и не обязательно это свидетельствует о наличии заболевания. В то же время нарушение моторики часто сочетается с общей задержкой развития. Например, такие простейшие движения ребенка, как поднятие и повороты головы в сторону, зрительно-моторная координация, взятие рукой игрушки невозможны при умственной отсталости. В свою очередь, обездвиженность ребенка способствует задержке/отставанию умственного развития. У таких детей часто возникают коммуникативные трудности, регистрируется общее возбуждение.

Не следует забывать, что дети с повышенным мышечным тонусом могут рано приобретать двигательные навыки, но при этом развиваться «не по порядку» (например, ребенок уже стоит, но еще самостоятельно не сидит). Некоторые дети имеют постоянные нарушения моторики, которые при соответствующих критериях квалифицируются как детский церебральный паралич, и изменения координации (почти 6% детей), формирующиеся к дошкольному возрасту [16, 17].

Если двигательные нарушения прогрессируют, то у таких пациентов с большей вероятностью диагностируются специфические нейромышечные расстройства. Слюнотечение часто свидетельствует о слабости лицевых мышц и полости рта. Наличие птоза требует исключения врожденных миопатий или поражения периферических мотонейронов. Проблемы с дыханием (тахипноэ, втяжения межреберных промежутков, неэффективный клиренс дыхательных путей) могут являться маркерами многих нейромоторных нарушений. Выявление органомегалии часто свидетельствует о болезнях накопления гликогена, сфинголипидозах или мукополисахаридозах. Важное диагностическое значение имеет оценка физического развития ребенка (с измерением окружности головы, массы тела и роста, определение индекса массы тела). Таким образом, при проведении физикального осмотра ребенка с двигательными нарушениями педиатр должен обратить внимание на его неврологический статус, а также оценить остроту зрения и слух (при необходимости организовать консультации специалистов: офтальмолога и сурдолога).

Изучение функций черепных нервов включает оценку движения глаз, реакцию зрачков на свет (прямую и содружественную). Несмотря на то, что исследование глазного дна может быть затруднено, необходимо определить «красные рефлексы», которые

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4147–2309
e-mail: Volgina_Svetlana@mail.ru
Соловьева Наиля Анасовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–9687–4583
420011 Казань, ул. Бутлерова, д. 49
Журкова Наталья Вячеславовна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей научно-клинического центра №2 Российского научного центра хирургии им. академика Б.В. Петровского, ORCID: 0000–0001–6614–6115
117593 Москва, ул. Фотиева, д. 10
Гамирова Римма Габдульбаровна — к.м.н., доц., зав. кафедрой неврологии с курсами психиатрии и медицинской генетики Института фундаментальной медицины и биологии, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории «Нейрокогнитивные исследования» Казанского федерального университета, ORCID: 0000–0002–8582–592X
420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18
Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–7146–7220
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

в норме должны быть симметричными. Врачу следует обратить внимание на равномерность складок на лбу, ширину глазных щелей, симметричность носогубных складок и углов рта, наблюдать за выражением лица (в том числе при улыбке и плаче). Также проанализировать способность ребенка поднять и нахмурить брови, зажмурить глаза, надуть щеки, посвистеть, оскалить зубы. При этом специалисту необходимо самому проделать все движения и попросить ребенка повторить их.

У ребенка старшего возраста важно понаблюдать за движением языка и неба, при возможности попросить его попить через соломинку или вытянуть губы в «трубочку» (диагностика оромоторных нарушений). При осмотре языка обращается внимание на наличие фибриллярных или фасцикулярных подергиваний, отклонение его в сторону от средней линии.

Важно оценить степень развития мышечной массы, тонус мышц, наличие или отсутствие асимметрии, атрофии, параличей и парезов, деформации и подвижности суставов. Исследование мышечной силы проводится по стандартной методике. У новорожденных и грудных детей о ней можно судить при оценке безусловных рефлексов. Например, у ребенка с низкой мышечной силой нарушен рефлекс ползания, при опоре на нижние конечности он не может приподнять туловище и выпрямиться. При тракции за ручки определяют мышечную силу в верхних конечностях.

О тонусе мышц можно ориентировочно судить по положению тела и конечностей ребенка, наблюдая за ним во время игры, при ходьбе, выполнении различных движений (приседаний, наклонов, поднимания или опускания рук, перешагивания через препятствие, подъема и спуска по лестнице). Следует обращать внимание на способность ребенка подняться с пола без подтягивания или отталкивания руками (симптом Говерса). В младенческом возрасте постуральный тонус оценивается при расположении ребенка на животе, при сидении и стоянии. Мышечный тонус конечностей можно контролировать с помощью симптома «шарфа» и подколенных углов [18–20].

Нарушение редукции безусловных рефлексов, их асимметрия или отсутствие защитных рефлексов указывают на нейромоторную дисфункцию. Нестабильная походка может быть признаком мышечной слабости. Снижение или полное отсутствие глубоких сухожильных рефлексов возникает при поражении периферических двигательных нейронов, тогда как их повышение и наличие патологических подошвенных рефлексов могут быть признаками дисфункции центральных двигательных нейронов. Моторные нарушения, сопровождающиеся сенсорными, должны оцениваться путем тестирования ощущения прикосновения и восприятия боли.

У детей старшего возраста возможно проявление диспраксии, характеризующейся неспособностью выполнять сложные движения в отсутствие нарушения мышечного тонуса и параличей [21]. Ее оценка включает определение наличия и качества подходящих по возрасту общих (подъем по лестнице, прыжки, бег) и «тонких» двигательных навыков (застегивание кнопок и молний, застежек, завязывание галстука, разрезание бумаги, рисование). У многих из этих детей также может регистрироваться гипотония.

Безусловно, помимо педиатра, все дети должны быть осмотрены неврологом. Результаты осмотра и физического обследования, такие как необычные черты лица или висцеральные аномалии, могут указывать на конкретное генетическое заболевание. Несмотря на проведение неонатального скрининга, он не позволяет протестировать новорожденных на все наследственные заболевания. Поэтому педиатр должен обращать внимание на определенные симптомы болезней («красные флаги»; см. таблицу).

Следует помнить, что наличие повышенного мышечного тонуса у детей с первых месяцев жизни в сочетании с задержкой моторного развития предполагает наличие детского церебрального паралича (проблемы, связанные с центральными мотонейронами). Таким детям рекомендуется проведение визуализации головного мозга, предпочтительнее с помощью магнитно-резонансной томографии.

Когда определяется низкий или нормальный мышечный тонус при сопутствующей общей слабости, исследования должны быть направлены на выявление заболеваний периферических двигательных нейронов или собственно мышечной патологии. Среди наиболее распространенных из них — мышечная дистрофия Дюшенна, характеризующаяся слабостью, гипертрофией икроножных мышц, а иногда задержками когнитивных и/или социальных функций. Мышечная дистрофия Дюшенна обычно диагностируется в возрасте от 2 до 4 лет, но признаки мышечной слабости могут проявиться раньше. Выделяют аллельную форму мышечной дистрофии Дюшенна — мышечную дистрофию Беккера. Она обычно наблюдается у детей старшего возраста с более мягким фенотипом.

Для всех детей с задержкой моторного развития и низким тонусом необходимо определение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови. Ее концентрация значительно повышается при мышечной дистрофии Дюшенна и обычно достигает более 1000 ед/л. Учитывая, что мышечная дистрофия Дюшенна — расстройство, сцепленное с Х-хромосомой, важно иметь данные семейного анамнеза и выявить других больных членов семьи мужского пола по материнской линии. Вместе с тем это заболевание часто встречается в отсутствие отягощенного семейного анамнеза, так как примерно 30% случаев возникают в результате новых мутаций [22, 23]. Если концентрация креатинфосфокиназы повышена, диагноз мышечной дистрофии Дюшенна обычно можно подтвердить молекулярным секвенированием гена, кодирующего белок дистрофин (*DMD*; локус Xp21.2).

Таблица. **Настораживающие симптомы заболеваний у детей с нейромоторной задержкой развития**
Table. **Warning symptoms of diseases in children with neuromotor developmental delay**

Симптомы, требующие быстрого обследования ребенка	Последствия
Уровень креатинфосфокиназы, превышающий более чем в 3 раза норму	Повреждение мышц, например, при мышечной дистрофии Дюшенна/Беккера, при других мышечных дистрофиях и структурных миопатиях
Фасцикуляции (чаще всего языка, но не только), особенно в сочетании с диффузной мышечной гипотонией, мышечной слабостью	Нарушение функции периферических мотонейронов (спинальная мышечная атрофия; риск быстрого ухудшения состояния ребенка, появление дыхательных нарушений)
Огрубление черт лица, изменение его по типу гаргоилизма, органомегалия, тугоподвижность и контрактуры крупных и мелких суставов	Заболевания из группы лизосомных болезней накопления: мукополисахаридозы, муколипидозы, маннозидоз и др.
Кардиомегалия, кардиомиопатия, диффузная мышечная гипотония, мышечная слабость	Болезнь Помпе, синдром Барта (в сочетании с нейтропенией)
Гипогликемия, гепатомегалия, нарушение функции печени, диффузная мышечная гипотония, особенно в сочетании с лактатацидозом	Гликогеновые болезни, митохондриальные гепатопатии, нарушения митохондриального β
Резкое ухудшение состояния ребенка, сопровождающееся слабостью, вялостью, рвотой, развитием судорожного синдрома, вплоть до комы, в сочетании с введением белковой пищи	Аминоацидопатии, органические ацидурии, нарушения митохондриального β
Нарушения, выявленные при магнитно-резонансной томографии головного мозга	Консультация нейрохирурга по показаниям
Дыхательная недостаточность, сопровождающаяся общей слабостью	Нервно-мышечные расстройства с высоким риском дыхательной недостаточности при острых заболеваниях (стационарное обследование)
Потеря моторных навыков	Заболевания, сопровождающиеся нейродегенеративными процессами
Регресс моторных навыков, появление мышечной слабости, диффузной мышечной гипотонии	Митохондриальные миопатии, нарушения обмена карнитина (особенно часто симптоматика возникает во время ОРВИ, тяжелых стрессов, периодов длительного голодания, высокой физической активности)

Другие нервно-мышечные расстройства включают заболевания периферических мотонейронов или мышц, такие как миотоническая дистрофия, спинальная мышечная атрофия, митохондриальные расстройства и врожденная миастения. Тестирование на представленные заболевания должны выполняться специалистами, поскольку этим пациентам часто требуется электромиографическое или специальное генетическое исследование.

Несмотря на то что врожденный гипотиреоз выявляется при скрининге новорожденных, приобретенные формы гипотиреоза и гипертиреоза диагностируются у детей с низким или нормальным мышечным тонусом, имеющим моторную задержку, в более позднем возрасте. Целесообразно проводить исследования функции щитовидной железы (тироксин свободный и тиреотропный гормон) как часть общей лабораторной оценки детей даже без классических признаков заболевания щитовидной железы.

Детский церебральный паралич в большинстве случаев сопровождается спастичностью, дистонией или атетозом, но также может наблюдаться мышечная гипотония, в частности при поражении мозжечка или лобной доли. Детский церебральный паралич является исходом перинатальной патологии ЦНС (например, перинатального инсульта) с соответствующими структурными изменениями, выявляемыми при визуализации головного мозга. Однако до постановки диагноза детского церебрального паралича ребенку с отягощенным перинатальным анамнезом и нормальной визуализацией головного мозга следует искать другие причины гипотонии.

Нарушение координации движений — распространенное состояние, воздействующее на мелкую и/или общую моторику, которое регистрируется в случае, если показатели активности ребенка значительно отстают от нормы, соответствующей возрасту и интеллекту ребенка, и не связаны с нарушениями состояния здоровья, влияющими на нейромоторную функцию (например, детский церебральный паралич, атаксия, миопатия, рассеянный склероз или болезнь Паркинсона). Оно может повлиять на формирование походки, почерка и способствовать ограничению участия детей в спортивных и школьных мероприятиях, причем более чем у 50% наблюдаются характерные симптомы расстройства координации, которые сохраняются к подростковому и юношескому возрасту. У детей с двигательными нарушениями, у которых также опре-

деляется снижение умственного развития, имеется задержка роста, лицевой дисморфизм, висцеральные аномалии, возможны распространенные и/или редкие формы хромосомных аномалий.

Специалисты американского колледжа медицинской генетики и геномики в качестве исследования хромосом первой линии рекомендуют проведение хромосомного микроматричного анализа (microarray test) [24]. Обычная оценка количества и структурных изменений хромосом (кариотипирование) показана для детей с наличием слабости и позволяет выявить только наиболее распространенные синдромы, такие как синдром Дауна (включая мозаичную форму), синдром Шерешевского–Тернера и синдром Клайнфельтера. Ниже представлены некоторые наследственные заболевания, которые наиболее часто сопровождаются развитием ранних двигательных отклонений.

Хромосомные нарушения (включая синдромы, обусловленные микроделециями и микродупликациями хромосом):

- синдром Дауна;
- синдром Шерешевского–Тернера;
- синдром Клайнфельтера;
- синдром Ангельмана;
- синдром Прадера–Вилли;
- синдром Смита–Магениса;
- синдром Клифстры;
- синдром делеции длинного плеча хромосомы 22:22q11.

Наследственные моногенные заболевания (включая наследственные болезни обмена веществ):

- синдром Ретта;
- мышечная дистрофия Дюшенна/мышечная дистрофия Беккера;
- митохондриальные миопатии/энцефаломиопатии;
- синдром Барта;
- миотоническая мышечная дистрофия;
- спинальная мышечная атрофия тип 0, тип 1, тип 2, тип 3, тип 4;
- атаксия Фридрейха;
- нейробиброматоз тип 1;
- туберозный склероз тип 1, тип 2;
- синдром Луи-Бар (атаксиятелеангиоэктазия);
- синдром Нунан;
- Гомоцистинурия;
- болезнь Помпе (гликогеновая болезнь тип 2);
- GM-2-ганглиозидоз тип 1 (болезнь Тея–Сакса);
- нейрональный цероиднный липофусциноз тип 2;
- глутаровая ацидурия, тип 1.

Таким образом, дети с легкой задержкой формирования двигательных навыков нуждаются в наблюдении. Клинические изменения, сопровождающиеся регрессом моторики, потерей мышечной силы или любые проблемы, связанные с дыханием или глотанием, требуют разработки индивидуальной врачебной тактики. В зависимости от ситуации ребенок должен наблюдаться не только педиатром, но и такими специалистами, как невролог, генетик, офтальмолог, сурдолог, ортопед, физиотерапевт. Если выявлено выраженное нарушение развития, ребенка следует идентифицировать как пациента с особыми потребностями в медицинской помощи. Безусловно, его лечение должно быть начато как можно раньше. Если причина моторной задержки неизвестна, то требуется госпитализация или продолжение дальнейшего наблюдения за ребенком.

Именно участковый педиатр должен активно участвовать во всех мероприятиях по координации диагностики у детей с двигательными расстройствами. Решения, основанные на фактических данных относительно соответствующих методов лечения, их масштабов и интенсивности, следует принимать участковому педиатру, а также «узким» специалистам и педагогам (включая программы раннего вмешательства или школьные программы) при непосредственном участии родителей ребенка. Пациентские организации и ассоциации могут предоставлять родителям информацию о различных заболеваниях, а также обеспечивать психологическую поддержку семей [25]. При наличии генетических заболеваний для проведения планировании семьи требуется консультация генетика.

Заключение

Первоначальная ответственность за выявление ребенка с задержкой моторного развития лежит на участковом педиатре. Своевременная диагностика может определить дальнейшую тактику его ведения и наблюдения на педиатрическом участке. Наилучшие результаты достигаются в случае, если терапия проводится на ранней стадии заболевания с использованием междисциплинарного подхода. Используя представленную информацию, педиатр может начать диагностический процесс и направить ребенка на обследование. Как во время, так и после постановки диагноза большое значение имеет связь педиатра с «узкими» специалистами, родителями и пациентскими организациями.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENS)

1. Неонатология: национальное руководство. Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2019; 896. [Neonatology: a national guide. Editor N.N. Volodin. M.: GEOTAR-MEDIA, 2019; 896. (in Russ.)]
2. Приказ Министерство Здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2017 г. № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» (редакция от 03.07.2018).

[Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated August 10, 2017 No. 514n "On the procedure for conducting preventive medical examinations of minors" (as amended on July 3, 2018). (in Russ)]. https://pol-78.ru/wp-content/uploads/2019/10/med-osm-nesoversh.pdf/ Ссылка активна на 29.08.2022

3. *Аксарина Н.М.* Воспитание детей раннего возраста. М.: Медицина, 1977; 256. [*Aksarina N.M.* The upbringing of young children. M.: Meditsina, 1977; 256. (in Russ.)]
4. *Журба Л.Т., Мастюкова Е.М.* Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М.: Медицина, 1981; 272 с. [*Zhurba L.T., Mastjukova E.M.* Violation of psychomotor development of children of the first year of life. M.: Meditsina, 1981. 272 s. (in Russ.)]
5. *Пантюхина Г.В., Печора К.Л., Фрухт Э.Л.* Диагностика нервно-психического развития детей первых трех лет жизни. М., 1983; 37 с. [*Pantjuhina G.V., Pechora K.L., Fruht Ye.L.* Diagnosis of the neuropsychic development of children in the first three years of life. M., 1983; 37 s. (in Russ)]. Metodika_diagnostiki_NPR_polnyj_variant.pdf (karagai-edu.ru) Ссылка активна на 29.08.2022
6. *Фрухт Э.Л., Тонкова-Ямпольская Р.В.* Сравнительный анализ шкал развития детей 1-го года жизни. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1998; 2: 38–43. [*Fruht Ye.L., Tonkova-Jampol'skaja R.V.* Comparative analysis of scales of development of children of the 1st year of life. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 1998; 2: 38–43. (in Russ.)]
7. *Баженова О.В.* Диагностика психического развития детей первого года жизни. М: МГУ, 1986; 92 с. [*Bazhenova O.V.* Diagnosis of the mental development of children in the first year of life. M: MGU, 1986; 92 s. (in Russ.)]
8. *Bayley N.* Bayley Scales of Infant and Toddler Development. Administration manual, third edition. San Antonio, TX: Harcourt, 2006; 266 p
9. *Weiss L.G., Oakland Th., Aylward G.P.* Bayley-III Clinical Use and Interpretation. A volume in Practical Resources for the Mental Health Professional. Academic Press, 2010; 256 p. DOI: 10.1016/C2009–0–01670–5
10. *Frankenburg W.K.* The DENVER II training manual. Denver: Denver Developmental Materials, Inc.; 1992
11. *Смирнова И.В., Самсонова Т.В.* Функциональная диагностика двигательной патологии в детском возрасте. Детская медицина Северо-Запада 2012; 3(1): 36–40. [*Smirnova I.V., Samsonova T.V.* Functional diagnosis of motor pathology in childhood. Detskaya meditsina Severo-Zapada 2012; 3(1): 36–40. (in Russ.)]
12. *Косенкова Е.Г. Лысенко И.М., Баркун Г.К., Журавлева Л.Н.* Шкалы оценки психомоторного развития детей: современный взгляд на проблему. Охрана материнства и детства 2012; 2(20): 113–118. [*Kosenkova E.G. Lysenko I.M., Barkun G.K., Zhuravleva L.N.* Scales for assessing the psychomotor development of children: a modern view of the problem. Okhrana materinstva i detstva 2012; 2(20): 113–118. (in Russ.)]
13. *Кустова Т.В., Таранушенко Т.Е., Демьянова И.М.* Оценка психомоторного развития ребенка раннего возраста: что должен знать врач-педиатр. Медицинский совет 2018; 11: 104–109. [*Kustova T.V., Taranushenko T.E., Dem'janova I.M.* Assessment of the psychomotor development of a young child: what a pediatrician should know. Meditsinskii sovet 2018; 11: 104–109. (in Russ.)]
14. *Казьмина Л.В., Казьмин А.М.* Дневник развития ребенка от рождения до трех лет. М.: Когито-Центр, 2008; 74 с. [*Kaz'mina L.V., Kaz'min A.M.* Diary of child development from birth to three years. M.: Kogito-Centr, 2008; 74 s. (in Russ.)]
15. *Nguefack S., Ananfack E.G., Mah E., Kago D., Tatah S., Yolande F.P. et al.* Psychomotor Development of Children Born Premature at the Yaounde Gynaeco-Obstetric and Pediatric Hospital (Cameroon). Open J Pediatr 2020; 10: 147–158. DOI: 10.4236/ojped.2020.101014
16. *Espinoza Diaz C. I., Amaguaya G., Culqui M., Espinosa J., Acosta J., Procel A. et al.* Prevalence, risk factors and clinical characteristics of infantile cerebral palsy. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2019; 38 (6): 778–789
17. *Blank R., Smits-Engelsman B., Polatajko H., Wilson P.* European Academy for Childhood Disability. European Academy for Childhood Disability (EACD): recommendations on the definition, diagnosis and intervention of developmental coordination disorder (long version). Dev Med Child Neurol 2012; 54(1): 54–93. DOI: 10.1111/j.1469–8749.2011.04171.x
18. *Salih M.* Clinical Child Neurology. Cite as Neurological Evaluation of Infants and Children. Springer Nature Switzerland AG, 2020; 1–28. DOI: 10.1007/978–3–319–43153–6
19. *Katz K., Rosenthal A., Yosipovitch Z.* Normal ranges of popliteal angle in children. J Pediatr Orthop 1992; 12(2): 229–231. DOI: 10.1097/01241398–199203000–00014
20. *Salandy S., Rai R., Gomez S., Ishak B., Tubbs R.* Neurological examination of the infant. Clin Anatomy 2019; 32(6): 217–234. DOI: 10.1002/ca.23352
21. *Шайтор В.М., Емельянов В.Д.* Диспраксия у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 112 с. [*Shajtor V.M., Emel'janov V.D.* Dyspraxia in children. M.: GJeOTAR-Media, 2017; 112 s. (in Russ.)]
22. US National Library of Medicine. Genetics Home Reference: DMD gene. 2017. Available from: https://ghr.nlm.nih.gov/gene/DMD. Ссылка активна на 29.08.2022
23. *Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Apkon S.D., Blackwell A., Colvin M.K. et al.* for the DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. Lancet Neurol 2018; 17(5): 445–455. Published online January 23, 2018; 11. DOI: 10.1016/S1474–4422(18)30026–7
24. *Manning M., Hudgins L.* Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. Genet Med 2010; 12(11): 742–745. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181f8baad
25. *Law E., Fisher E., Eccleston C., Palermo T.M.* Psychological interventions for parents of children and adolescents with chronic illness. Cochrane Database Syst Rev 2019; 3: CD009660. DOI: 10.1002/14651858.CD009660.pub4

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

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

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

Региональный опыт лечения детей с синдромом короткой кишки

А.А. Камалова[1, 2], А.А. Подшивалин[2], Г.И. Сагеева[2], Э.Э. Дружкова[1]

[1]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;
[2]ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Regional experience in the treatment of children with short bowel syndrome

A.A. Kamalova[1, 2], A.A. Podshivalin[2], G.I. Sageeva[2], E.E. Druzhkova[1]

[1]Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
[2]Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Синдром короткой кишки — редкое хроническое инвалидизирующее и потенциально опасное для жизни состояние, при котором организм ребенка не может усвоить из пищи достаточное количество питательных веществ из-за потери абсорбционной способности кишечника. В работе представлен региональный опыт ведения детей с синдромом короткой кишки, включая консервативное и оперативное лечение, с анализом ведущих причин, прогностических факторов, сроков достижения кишечной автономии, осложнений и катамнеза.
Цель исследования. Анализ случаев развития синдрома короткой кишки у детей для улучшения качества оказания медицинской помощи детям в Республике Татарстан и ближайших регионах.
Материалы и методы. Для достижения поставленной цели проведено одноцентровое ретроспективное исследование 22 случаев развития синдрома короткой кишки у детей, получивших лечение в хирургическом отделении для детей раннего возраста Детской республиканской клинической больницы с сентября 2014 г. по ноябрь 2021 г.
Результаты. Причинами развития синдрома короткой кишки в исследовании были врожденные пороки развития у 7 (32%) детей, некротизирующий энтероколит у 5 (23%), заворот тонкой кишки (синдром Леддa) у 4 (18%), мезентеральный тромбоз у 4 (18%) и болезнь Гиршпрунга у 2 (9%). К концу первого года после постановки диагноза у 17 детей достигнута кишечная автономия. Летальность составила 9% (умерли 2 детей), 3 детей нуждаются в парентеральном питании.

Ключевые слова: *дети, синдром короткой кишки, кишечная недостаточность.*

Для цитирования: *Камалова А.А., Подшивалин А.А., Сагеева Г.И., Дружкова Э.Э. Региональный опыт лечения детей с синдромом короткой кишки. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 231–236. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–231–236*

Short bowel syndrome is a rare, chronic, debilitating, and potentially life-threatening condition in which loss of intestinal absorption capacity deprives children of the ability to absorb sufficient nutrients from the food they consumed. The authors describe regional experience of treating children with short bowel syndrome, which includes conservative and surgical approach, with an analysis of the leading causes, prognostic factors, timing of achieving intestinal autonomy, complications and catamnesis.
Purpose. The study aims at analyzing cases of short bowel syndrome in children in order to improve the provision of medical care for children in the Republic of Tatarstan and the nearest regions.
Material and methods. Single-center, retrospective study was conducted of 22 cases of children with short bowel syndrome who received treatment in the surgical department for young children in the State Autonomous Healthcare Institution Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan for the period September 2014 till November 2021.
Results. The most common cause of intestinal resection in the study group were: congenital malformations in 7 children (32%), necrotizing enterocolitis in 5 children (23%), small intestine malrotation (Ladd's bands) in 4 children (18%), mesenteric thrombosis in 4 (18%), Hirschsprung's disease in 2 children (9%). By the end of the first year after diagnosis, intestine self-regulation was achieved in 17 children. The mortality rate was 9%.

Key words: *children, short bowel syndrome, intestinal failure.*

For citation: *Kamalova A.A., Podshivalin A.A., Sageeva G.I., Druzhkova E.E. Regional experience in the treatment of children with short bowel syndrome. Vestn Perinatol i Pediatr 2022; 67:(5): 231–236 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–231–236*

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Камалова Аэлита Асхатовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–2957–680X
e-mail: aelitakamalova@gmail.com
Дружкова Элина Эмилевна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000–0001–5539–5765
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49
Подшивалин Андрей Александрович — детский хирург хирургического отделения для детей раннего возраста Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0003–4296–824X
Сагеева Гульнара Ильдаровна — зав. педиатрическим отделением №3 Детской республиканской клинической больницы,
ORCID: 0000–0003–2856–5129
420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Проблема реабилитации детей после обширных оперативных вмешательств на тонкой кишке приобретает все большую актуальность, что связано с возрастанием требований к качеству оказания медицинской и особенно хирургической помощи. Помощь таким пациентам должна заключаться не только в лечении основного заболевания и его осложнений, но и в достижении благоприятных ближайших и отдаленных функциональных результатов, а также должного уровня качества жизни оперированных детей.

У здоровых детей значительное количество питательных веществ всасывается в тощей кишке, а абсорбция воды, натрия и солей желчи наиболее

эффективно происходит в подвздошной и толстой кишках. У пациентов с синдромом короткой кишки этот процесс изменен. Синдром короткой кишки — это симптомокомплекс хронических расстройств, который развивается у больных в результате хирургического удаления большей части тонкой кишки или при исключении тонкой кишки из процессов переваривания и всасывания, при образовании межкишечных свищей или наложении анастомоза между верхними отделами тонкой кишки и толстой кишкой [1]. Частота развития синдрома короткой кишки в целом составляет около 3–5 новых случаев в год на 1 млн новорожденных [2]. Летальность при синдроме короткой кишки составляет от 11 до 37,5%, однако в последнее время, по данным литературы, выживаемость и адаптация таких детей увеличились [3].

У большинства пациентов с синдромом короткой кишки возникают острые и хронические осложнения. Основные из них — стойкая диарея, нарушения водно-электролитного баланса, дефицит белков, углеводов, жиров, витаминов, солей желчи и микроэлементов, отставание в физическом развитии, заболевания печени, дисбиоз кишечника [1]. Тяжесть клинических проявлений зависит от адаптационных возможностей кишечника. Кишечная адаптация — это сложный многофакторный процесс, включающий как структурные, так и функциональные изменения в оставшейся части тонкой кишки у пациентов с кишечной недостаточностью, ведущий к постепенному увеличению абсорбции питательных веществ в кишечнике и снижению потребности в парентеральном питании [4]. В основе кишечной адаптации лежит развитие целого ряда компенсаторных механизмов, которые улучшают абсорбционную способность кишечника после резекции, в том числе увеличение массы и площади поверхности кишечника; пролиферация энтероцитов и клеток крипт; увеличение высоты ворсинок и глубины крипт; развитие гиперплазии и гипертрофии гладких мышц [5].

В отечественной литературе имеется ограниченное число работ, посвященных анализу случаев развития синдрома короткой кишки у детей [6–8].

Цель исследования: анализ случаев развития синдрома короткой кишки у детей для совершенствования оказания медицинской помощи детям в Республике Татарстан и ближайших регионах.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось на базе хирургического отделения для детей раннего возраста Детской республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан с сентября 2014 г. по ноябрь 2021 г. В исследование вошли 22 пациента (13 девочек, 9 мальчиков) с диагнозом синдром короткой кишки. Доношенных было 17 детей, недоношенных — 5 (средний срок гестации 35±0,7 нед). Оперативное лечение — резекция по поводу причин, приведших к развитию синдрома короткой кишки, — было проведено в сроки от 1 сут жизни до 291 сут после рождения; чаще всего оперативное лечение проводилось в неонатальном периоде — у 19 (86%) детей; 3 детям оперативное лечение было проведено в возрасте 1 мес 2 дня, 1 мес 10 дней и 10 мес. Умерли 2 ребенка в возрасте 9 и 10 мес. Резекция только тонкой кишки была проведена у 18 (82%) детей, резекция тонкой и толстой кишок — у 4. При анализе данных использовали описательную статистику, включая среднее и стандартное отклонение, рассчитанное для непрерывных переменных.

Результаты и обсуждение

Большая часть заболеваний, ведущих к развитию синдрома короткой кишки у новорожденных, закладывается во внутриутробном периоде. По нашим данным, причинами резекции кишечника у пациентов были врожденные пороки развития, атрезия тонкой кишки — у 7 (32%) детей, некротизирующий энтероколит — у 5 (23%), заворот тонкой кишки (синдром Ледда) — у 4 (18%), мезентеральный тромбоз — у 4 (18%) и болезнь Гиршпрунга — у 2 (9%). В литературе встречаются противоречивые данные о структуре первичных диагнозов при синдроме короткой кишки. По мнению S. Weih и соавт. [9], некротизирующий энтероколит служит наиболее частой причиной синдрома короткой кишки с частотой от 14 до 43%. По данным других авторов, лидирующую роль среди причин синдрома короткой кишки занимает гастрошизис. Так, в работе, выполненной совместно клиникой детской хирургии Мангейма университета Гайдельберга (Германия) и кафедрой детской хирургии Башкирского государственного медицинского университета, наиболее частой причиной синдрома короткой кишки был гастрошизис (31,43%), а на втором месте оказался некротизирующий энтероколит (22,86%) [7]. Изучение этиологической структуры синдрома короткой кишки представляет неотъемлемую часть клинической практики. F. Demehri и соавт. [10] установили, что пациенты с энтероколитом при нахождении на парентеральном питании более года имели хороший прогноз. Авторы предположили, что у кишечника, оставшегося после оперативного лечения некротизирующего энтероколита, имеется больший потенциал кишечной адаптации, чем после резекции при других заболеваниях. При этом следует отметить, что при гастрошизисе, особенно связанном с атрезией кишечника, прогноз в отношении сроков достижения кишечной адаптации более неблагоприятный, чем при других врожденных пороках развития. Частично это может быть обусловлено нарушением моторики желудочно-кишечного тракта, часто наблюдаемым у младенцев с гастрошизисом, что представляет собой еще одно препятствие на пути к успешному переходу на энтеральное питание [11].

Медиана возраста детей при первичных оперативных вмешательствах составила 11 сут (от 1 до 291 сут). Число оперативных вмешательств на одного ребенка в среднем составило 3 (3±1,7) операции. По объему резекции выделяют 3 основных типа: резекция тонкой кишки при сохранении хотя бы части подвздошной кишки, илеоцекального клапана и толстой кишки (тип 1), резекция тонкой кишки с наложением тощекишечно-толстокишечного анастомоза (тип 2) и резекция тонкой кишки и колэктомия с наложением тощекишечной стомы (еюностомы) (тип 3) [1].

Повторные оперативные вмешательства включали закрытие кишечной стомы, повторные резекции кишечника и операции по удлинению кишечника. Так, 6 (27%) детям за время наблюдения выполнены операции по удлинению кишечника по методике STEP (Serial Transverse Enteroplasty). Критериями для проведения последовательной поперечной энтеропластики (STEP) были возраст ребенка старше года, зависимость от парентерального питания без тенденции к уменьшению (декомпенсация состояния, водно-электролитные и метаболические нарушения при попытке увеличить объем энтерального питания) и резидуальное расширение тонкой кишки. Средняя длина оставшейся тонкой кишки в исходе резекции у всех обследованных составила 40,05±23,26 см (от 5 до 98 см). У 3 (14%) детей был ультракороткий вариант синдрома короткой кишки, что в дальнейшем привело к более долгой кишечной адаптации. У 5 (23%) детей была резецирована толстая кишка, это были дети с синдромом Ледда (1 ребенок), мезентеральным тромбозом (2 детей) и болезнью Гиршпрунга (2 детей).

В настоящее время не существует точного анатомического определения синдрома короткой кишки, а основным критерием для постановки этого диагноза служит наличие кишечной недостаточности в результате резекции более 50–75% общей длины тонкой кишки [12]. По данным литературы, в течение последнего триместра неосложненной беременности длина тонкой кишки увеличивается примерно в 2 раза: у детей на сроке гестации от 27 до 29 нед средняя длина тонкой кишки составляет 100 см, а у детей на 40-й неделе гестации — от 150 до 200 см [12]. Учитывая значительное увеличение длины тонкой кишки на поздних сроках беременности и высокую частоту недоношенности у младенцев с некротизирующим энтероколитом и другими врожденными пороками развития, наиболее полезной в прогностическом плане следует признать длину остаточной тонкой кишки, выраженную в виде доли от нормы гестационного возраста. По данным R. Touloukian и G. Smith [12], нормальная длина тонкой кишки у новорожденных в возрасте от 19 до 27 нед составляет 114,8±21 см, в возрасте от 27 до 35 нед — 172,1±29 см, в возрасте более 35 нед — 248±40 см. В нашем исследовании 5 (23%) детей имели срок гестации до 35 нед, средняя длина оставшейся тонкой кишки у этих детей была 50 см, т.е. менее 30%. В значительной степени на сроки кишечной адаптации влияют длина оставшейся тонкой кишки, сохранность илеоцекального клапана и толстой кишки, а также применение энтерального питания с грудным молоком или элементной формулой [6].

Еще в начале 70-х годов прошлого столетия была отмечена роль сохранности илеоцекального клапана в сочетании с длиной оставшейся тонкой и толстой кишок в развитии кишечной адаптации у пациентов с кишечной недостаточностью. Считалось, что без илеоцекального клапана для достижения кишечной адаптации необходим сегмент тощей кишки длиной 38 см; и наоборот, если илеоцекальный клапан был сохранен, адаптация могла произойти с оставшейся тонкой кишкой длиной 15 см [13]. Последующее одноцентровое исследование показало, что сохранность илеоцекального клапана служит важным прогностическим фактором в отношении кишечной адаптации [14]. Наши наблюдения подтверждают данные литературы. Дети с сохраненным илеоцекальным клапаном достигали кишечной адаптации в течение первого года после резекции. У 15 (70%) наблюдавшихся нами пациентов был сохранен илеоцекальный клапан.

После установления диагноза синдром короткой кишки, согласно рекомендациям, детей необходимо обеспечить постоянным центральным венозным доступом, подобрать индивидуальную схему парентерального и энтерального питания и применить реконструктивно-восстановительное хирургическое лечение по показаниям [15]. Все дети с синдромом короткой кишки после этапа хирургических вмешательств были переведены на парентеральное питание в домашних условиях. Предварительно мамы во время госпитализации были обучены технологии длительного парентерального питания, основа которой — строгое соблюдение асептики. Расчеты финансового обеспечения таких пациентов с учетом затрат на лекарственные препараты, расходные материалы для парентерального питания и лечебные смеси для энтерального питания (полуэлементные или элементные формулы) показывают, что в среднем в месяц на ребенка до 3 лет затрачивается до 200 тыс. руб. Первоначально благодаря активному сотрудничеству врачей отделения и благотворительных фондов необходимые средства поступают из благотворительных фондов, затем подключается региональный бюджет, но поддержка благотворительными организациями остается актуальной.

По нашим данным, при динамическом наблюдении выявлено, что доля детей с синдромом короткой кишки, нуждающихся в парентеральном питании, уменьшалась с возрастом и составила к 1 году жизни 15%, к 2 годам — 10%, к 5 годам — 5%. Только 1 ребенок с синдромом короткой кишки в возрасте 5,5 года

продолжает нуждаться в парентеральном питании. Корреляция между временем, необходимым для прекращения парентерального питания у детей, и оставшейся длиной тонкой кишки была статистически незначимой (коэффициент корреляции Спирмена –0,535; p=0,47). Медиана возраста достижения полной адаптации к энтеральному питанию у детей, завершивших парентеральное питание, составила 13 мес (от 9 до 24 мес).

Согласно клиническим рекомендациям ребенок с синдромом короткой кишки в возрасте старше 1 года, после реконструктивно-восстановительного хирургического лечения находящийся на парентеральном питании, является кандидатом на лечение аналогом глюкагоноподобного пептида-2 [15]. Тедуглутид — аналог глюкагоноподобного пептида-2, усиливает всасывающую способность кишечного эпителия за счет существенно удлиняющихся ворсинок кишечника у пациентов с синдромом короткой кишки. Препарат тедуглутид способен улучшить адаптацию кишечника, стимулируя естественное усвоение жидкости и питательных веществ у пациентов с синдромом короткой кишки, что приводит к сокращению сроков парентерального питания и полному отказу от него [16, 17]. Мы начали терапию препаратом Тедуглутид одному ребенку в июле 2021 г. Это доношенный ребенок с ультракоротким вариантом синдрома короткой кишки (остаточная длина тонкой кишки после резекции составляет 5 см, остаточная длина толстой кишки 10 см), без илеоцекального клапана. Причиной развития синдрома короткой кишки у данного ребенка был синдром Ледда. В возрасте 11 мес и 3 года ребенку была проведена STEP пластика. В 1 год и 10 мес — изоперистальтическая итеропозиция толстой кишки. До начала терапии z-score масса/возраст составил –1,42, рост/масса тела –2,05, индекс массы тела/возраст –0,11. Ребенок получал парентеральное питание в объеме 45% от возрастной потребности. Через 6 мес применения препарата отмечаются прибавка массы тела (+2540 г) и изменения стула (ежедневный, однократный, кашицеобразный). Объем парентерального питания не корректировался по массе тела ребенка на протяжении приема препарата и в настоящее время уменьшен на 10% от исходного.

Среди осложнений у наших пациентов с синдромом короткой кишки наблюдались желчнокаменная болезнь, диагностированная через год после резекции у 2 детей, и нагноение в месте имплантации портсистемы также у 2. Синдромы цитолиза и холестаза выявляли у 50% пациентов в период лечения в стационаре. Летальность составила 9% (умерли 2 детей). Один ребенок перенес обширный трансмуральный инфаркт миокарда в возрасте 9 мес, причина смерти второго ребенка — острая кишечная инфекция. Кишечная адаптация у этих детей не была достигнута. Наши данные сопоставимы с данными литературы. Так, T. Capriati и соавт. [18] описали 47 пациентов с синдромом короткой кишки: заявленная четырехлетняя выживаемость составила 92%. Среди 43 выживших пациентов у 45% развилось заболевание печени, ассоциированное с кишечной недостаточностью, и 51% пациентов достигли энтеральной автономии в течение 48 мес после резекции.

В настоящее время под нашим наблюдением находятся 20 детей с синдромом короткой кишки. Из них 17 (85%) детей достигли кишечной адаптации, и не нуждаются в домашнем парентеральном питании. Домашнее парентеральное питание получают 3 детей, из них 2 — младше 1 года, 1 ребенок в возрасте 5,5 года (объем парентерального питания 45% от возрастной потребности). Последний ребенок начал получать патогенетическую терапию аналогом глюкагоноподобного пептида-2 (Тедуглутид). Данные анализа случаев синдрома короткой кишки представлены в таблице.

Заключение

Синдром короткой кишки — тяжелое заболевание, проявляющееся выраженной хронической кишечной недостаточностью. Лидирующие позиции среди причин, приводящих к синдрому короткой кишки в нашем исследовании, занимают врожденные пороки развития, на втором месте — некротизи-

Таблица. **Демографические и анатомические особенности детей с синдромом короткой кишки в зависимости от типа резекции**
Table. **Demographic and anatomical features of children with short bowel syndrome depending on the type of resection**

Характеристика	1 тип (n=6)	2 тип (n=11)	3 тип (n=3)
Средний возраст на момент первой операции, сут	2,6±1,3	9,09±7,87	44±36,85
Средняя длина оставшейся тонкой кишки, см	58,3±8,6	35,2±17,3	10,33±3,56
Сохранение грудного вскармливания абс. число	3	5	1
Зависимость от парентерального питания к 1 году, абс. число	1	1	1
Среднее число операций на кишечнике	3±1,1	2,72±0,7	3,3±1,7
STEP-пластика, абс. число	2	2	1
Патогенетическая терапия (аналог глюкагоноподобного пептида-2), абс. число	0	0	1
Зависимость от парентерального питания на XI/2021, абс. число	0	1	2

рующий энтероколит и заворот тонкой кишки (синдром Ледда). Анализ этиологии синдрома короткой кишки дает нам возможность учитывать их в перинатальной диагностике и при планировании родов. Если во время беременности имеется подозрение на порок развития кишечника у плода или если есть риск преждевременных родов, то родоразрешение необходимо планировать только в крупных специализированных центрах, где имеется мультидисциплинарная команда специалистов.

Основными сложностями, связанными с лечением детей с синдромом короткой кишки, в настоящее время являются географическая удаленность некоторых пациентов от медицинских учреждений, необходимость коррекции парентерального питания в отсутствие специалистов по проведению длительной парентеральной терапии, а также проблема финансирования амбулаторного этапа лечения. На базе ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» создан Республиканский детский центр синдрома короткой кишки с целью разработки маршрутизации пациентов, организации комплекса лечебно-диагностических мероприятий и диспансерного наблюдения пациентов с синдромом короткой кишки на базе профильных отделений Детской республиканской клинической больницы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ведение детей с синдромом короткой кишки и другими формами хронической кишечной недостаточности. Под ред. А.И. Чубаровой, Е.В. Ерпулевой, О.Г. Мокрушиной, Е.А. Костомаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021; 144 с. [Management of children with short bowel syndrome and other forms of chronic intestinal failure. Editors A.I. Chubarova, E.V. Erpuleva, O.G. Mokrushina, E.A. Kostomarova. Moscow: GEOTAR-Media, 2021; 144. (in Russ.)]
2. *Tannuri U., Barros de F., Tannuri A.* Treatment of short bowel syndrome in children. Value of the Intestinal Rehabilitation Programme. Rev Assoc Med Bras 2016; 62(6): 575–583. DOI: 10.1590/1806–9282.62.06.575
3. *Wales P.W., Silva N., Kim J.* Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. J Pediatr Serg 2004; 39 (5): 690–695. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2004.01.036
4. *Tappenden K.A.* Intestinal adaptation following resection. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2014; 38(1): 23–31. DOI: 10.1177/0148607114525210
5. *Thompson J.S., Quigley, E.M., Adrian T.E.* Factors a ecting outcome following proximal and distal intestinal resection in the dog: An examination of the relative roles of mucosal adaptation, motility, luminal factors, and enteric peptides. Dig Dis Sci 1999; 44(1): 63–74. DOI: 10.1053/spsu.2001.22383
6. *Костомарова Е.А., Чубарова А.И., Жихарева Н.С.* Синдром короткой кишки: оценка прогностических маркеров и эффективности реабилитации. Российский вестник хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2017; 7:(4): 46–52. [*Kostomarova E.A., Chubarova A.I., Zhihareva N.S.* Short bowel syndrome: assessment of prognostic markers and effectiveness of rehabilitation. Rossiiskii vestnik khirurgii, anesteziologii i reanimatologii 2017; 7(4): 46–52. (in Russ.)] DOI: 10.17816/psaic372
7. *Хасанов Р.Р., Гумеров А.А., Вессель Л.М.* Сравнительный анализ причин развития синдрома короткой кишки у детей на основе данных за 20 лет. Российский вестник хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2017; 7(3): 8–13. [*Hasanov R.R., Gumerov A.A., Vessel' L.M.* Comparative analysis of the causes of short bowel syndrome in children based on data for 20 years. Rossiiskii vestnik khirurgii, anesteziologii i reanimatologii 2017; 7(3): 8–13. (in Russ.)] DOI: 10.17816/psaic328
8. *Аверьянова Ю.В., Разумовский А.Ю., Макаров С.П., Петров Д.А., Брюсов Г.П., Кочкин В.С., Степанов А.Э.* Современная стратегия лечения детей с синдромом короткой кишки: 12-летний опыт. Анестезиология и реаниматология 2018; 6: 67–74. [*Aver'yanova Yu.V., Razumovskij A.Yu., Makarov S.P., Petrov D.A., Bryusov G.P., Kochkin V.S., Stepanov A.E.* Modern strategy for the treatment of children with short bowel syndrome: 12 years of experience. Anesteziologiya i reanimatologiya 2018; 6: 67–74. (in Russ.)] DOI: 10.17116/anesthesiology201806167
9. *Weih S., Kessler M., Fonouni H., Golriz M., Hafezi M., Mehrabi A., Holland-Cunz S.* Current practice and future perspectives in the treatment of short bowel syndrome in children-a systematic review. Langenbeck's Arch Surg 2012; 397(7): 1043–1051. DOI: 10.1007/s00423–011–0874–8
10. *Demehri F.R., Stephens L., Herrman E., West B., Mehringer A., Arnold M.A. et al.* Enteral autonomy in pediatric short bowel syndrome: predictive factors one year after diagnosis. J Pediatr Surg 2015; 50(1): 131–135 DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.10.011
11. *Sala D., Chomto S., Hill S.* Long-term outcomes of short bowel syndrome requiring long-term/home intravenous nutrition compared in children with gastroschisis and those with volvulus. Transplant Proc 2010; 42(1):5–8. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.12.033
12. *Хасанов Р.Р., Гумеров А.А., Вессель Л.М.* Роль длины тонкой кишки в развитии синдрома короткой кишки. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2017; 1(1): 63–67. [*Hasanov R.R., Gumerov A.A., Vessel' L.M.* The role of the length of the small intestine in the development of short bowel syndrome. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova 2017; 1(1): 63–67. (in Russ.)] DOI: 10.17116/hirurgia2017163–67
13. *Сухотник И.Г.* Синдром короткой кишки у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2017; 7(3): 99–116. [*Suhotnik I.G.* Short bowel syndrome in children. Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii 2017; 7(3): 99–116. (in Russ.)] DOI: 10.17816/psaic342
14. *Quiros-Tejeira R.E., Ament M.E., Reyen L, Herzog F, Merjanian M., Olivares-Serrano N., Vargas J.H.* Long-term parenteral nutritional support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome: a 25-year experience. J Pediatr 2004; 145(2): 157–163. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.02.030
15. *Аверьянова Ю.В., Вессель Л., Ерпулева Ю.В., Николаев В.В., Степанов А.Э., Чубарова А.И. и др.* Федеральные клинические рекомендации «Лечение детей с синдромом короткой кишки». Российский вестник хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2014; 4(4): 92–108. [*Aver'janova Ju.V., Vessel' L., Erpuljova Yu.V., Nikolaev V.V., Stepanov A.Je., Chubarova A.I. et al.* Federal clinical guidelines "Treatment of children with short bowel syndrome". Rossiiskii vestnik khirurgii, anesteziologii i reanimatologii 2014; 4(4): 92–108. (in Russ.)] DOI: 10.17816/psaic88

16. *Никонов Е.Л., Чубарова А.И., Аверьянова Ю.В., Полевиченко Е.В., Скворцова Т.А., Витковская И.П. и др.* Синдром короткой кишки у пациентов детского возраста. Текущее состояние проблемы и лечения пациентов в России. Доказательная гастроэнтерология 2020; 9(3): 5–15. [*Nikonov E.L., Chubarova A.I., Aver'janova Yu.V., Polevichenko E.V., Skvorcova T.A., Vitkovskaja I.P. et al.* Short bowel syndrome in pediatric patients. Current state of the problem and treatment of patients in Russia. Dokazatel'naya gastroenterologiya 2020; 9(3): 5–15. (in Russ.)] DOI: 10.17116/dokgastro202090315

17. *Kocoshis S.A., Merritt R.J., Hill S., Protheroe S., Carter B.A., Horslen S. et al.* Safety and Efficacy of Teduglutide in Pediatric Patients With Intestinal Failure due to Short Bowel Syndrome: A 24-Week, Phase III Study JPEN J Parenter Enteral Nutr 2020; 44(4): 621–631. DOI: 10.1002/jpen.1690

18. *Capriati T., Giorgio D., Fusaro F.* Pediatric short bowel syndrome: predicting four-year outcome after massive neonatal resection. Eur J Pediatr Surg 2018; 28(5): 455–463. DOI: 10.1055/s-0037–1604113

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

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

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