



РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 68

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

4.2023

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: redaksiya@pedklin.ru

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

Журнал доступен в электронном виде!

Подписка на электронное издание:

Рукопт

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 и детской хирургии 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 и детской хирургии 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
Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Балькова Л.А. проф., член-корр. АН РФ, г. Саранск, Россия
Белоусова Е.Д. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Бельмер С.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Воинова В.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия
Геппе Н.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Горбунов С.Г. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярев Д.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Дегтярева А.В. д.м.н., г. Москва, Россия
Захарова И.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Зелинская Д.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кешишян Е.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Кистенева Л.Б. д.м.н., г. Москва, Россия
Кобринский Б.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Крапивкин А.И. д.м.н., г. Москва, Россия

Кучеров Ю.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Леонтьева И.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Мазанкова Л.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Мизерницкий Ю.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Морозов Д.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Морозов С.Л. к.м.н., г. Москва, Россия
Николаева Е.А. д.м.н., г. Москва, Россия
Османов И.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Пампура А.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Рыков М.Ю. д.м.н., г. Тверь, Россия
Савенкова Н.Д. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Скрипченко Н.В. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия
Уварова Е.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Харитонов Л.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Школьников М.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Шумилов П.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербаков П.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия
Щербакова М.Ю. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А. д.м.н., проф., г. Казань, Россия
Байко С. В. д.м.н., проф., г. Минск, Белоруссия
Вольнец Г.В. д.м.н., г. Москва, Россия
Вяжкова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия
Габулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан
Гнусяев С.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия
Доброванов А.Е. д.м.н., г. Братислава, Словакия
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
Маянская 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
Переновская П.И. проф., г. София, Болгария
Сухарева Г.Э. д.м.н., проф., г. Симферополь, Россия
Узунова А.Н. д.м.н., проф., г. Челябинск, Россия
Чепурная М.М. д.м.н., проф., г. Ростов, Россия
Anna Gardner, Швеция
Christer Holmberg, Финляндия
Richard G. Boles, США

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 68

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

4.2023

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFEREED JOURNAL

Included in the list of publications recommended by the Higher Attestation Commission (HAC)

Included in the database Scopus and EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar

DOI: 10.21508

Founders and publishers:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций» /

Ltd. «The National Academy of Pediatric Science and Innovation»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров» /

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

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

Commissioning Manager

Tatiana V. Pantelyushina

Aksenova V.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Alimova I.L., MD, PhD, Prof. Smolensk, Russia
Baleva L.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Balykova L.A., MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Russian Federation, Saransk, Russia
Belousova E.D., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Voinova V.Yu., MD, PhD, Moscow, Russia
Geppe N.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Gorbunov S.G., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Degtyarev D.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Degtyareva A.B., MD, PhD, Moscow, Russia
Zakharova I.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zelinskaya D.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Keshishyan E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kisteneva L.B., MD, PhD, Moscow, Russia
Kobrin 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
Morozov S.L., MD, PhD, Moscow, Russia
Nikolaeva E.A., MD, PhD, 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
Bayko S.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus
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
Dobrovranov O.E., MD, PhD, Bratislava, Slovakia
Zabolotskikh T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk, Russia
Zorkin S.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kozlova L.V., MD, PhD, Prof., Smolensk, Russia
Letifov G.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Makarova T.P., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia
Malyavskaya S.I., MD, PhD, Prof., Arkhangelsk, Russia
Melnikova I.M., MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Nikanorova M.Yu., MD, PhD, Prof., Denmark
Perenovskaya P.I., MD, PhD, Prof., Sofia, Bulgaria
Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia
Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia
Chepurayeva M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia
Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden
Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland
Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

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

«Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii / Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics» (formerly «Voprosy Okhrany Materinstva i Detstva / Problems of Maternity and Child Care») is scientific and practical journal, founded in 1956 and published 6 times per year. Coverage of modern trends of diagnosis and treatment of childhood diseases in different areas of medicine. At a reprint of materials the reference to the journal is required. Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor): ПИ № ФЦ77-56436 dated December 11, 2013, ISSN 1027-4065.

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:
2, Taldomskaya Street, Moscow 125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

http://ped-perinatology.ru

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>

ЮБИЛЕЙ

Т.Л. Настаушева (к 70-летию со дня рождения)

5 T.L. Nastaushcheva (on the occasion of her 70th birthday)

ПЕРЕДОВАЯ

Шакарян А.К., Демкина А.М., Зверева Н.Н.,
Ртищев А.Ю.

Подострый склерозирующий панэнцефалит: актуальная угроза

EDITORIAL

6 *Shakaryan A.K., Demkina A.M., Zvereva N.N.,
Rtishchev A. Yu.*

Subacute sclerosing panencephalitis: current threat

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Саркисян Е.А., Думова С.В., Волкова А.И.,
Чугунова О.Л., Журавлева И.В., Левченко Л.А.,
Шабельникова Е.И., Шумилов П.В.

Современные подходы к респираторной патологии у поздних недоношенных новорожденных

14 *Sarkisyan E.A., Dumova S.V., Volkova A.I.,
Chugunova O.L., Zhuravleva I.V., Levchenko L.A.,
Shabelnikova E.I., Shumilov P.V.*

Current approaches to respiratory pathology in late preterm infants

Морозов С.Л., Пахомова В.П., Воинова В.Ю., Длин В.В.
Анализ РНК как перспективное направление диагностики в нефрологии

24 *Morozov S.L., Pakhomova V.P., Voinova V. Yu., Dlin V.V.*
RNA analysis as a promising area of diagnostics in nephrology

ORIGINAL ARTICLES

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Маханек А.А.,
Абакарова Д.А., Кадочникова П.А., Бычкова С.В.,
Устюжанин А.В., Шакирова К.П.

Клиническая адаптация и состояние врожденного и гуморального иммунитета у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, получавших оротарингальное введение молозива

32 *Chistyakova G.N., Remizova I.I., Makhanek A.A.,
Abakarova D.A., Kadochnikova P.A., Bychkova S.V.,
Ustyuzhanin A.V., Shakirova K.P.*

Clinical adaptation and the state of innate and humoral immunity of premature infants with extremely low body weight who received oropharyngeal administration of colostrum

Кешишян Е.С., Сахарова Е.С.

Особенности когнитивного и социокоммуникативного развития детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела в возрасте 24–36 мес жизни. Темпы развития или патология?

39 *Keshishian E.S., Sakharova E.S.*

Cognitive development and social communication of premature low and extremely low weight at birth at age 24–36 month of life. Is it normal or pathology?

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

Формирование пострурального контроля у детей первого года жизни с нарушением моторного развития, родившихся на разных сроках гестации

46 *Samsonova T.V., Krivonogov V.A., Nazarov S.B.,
Rylskaya Yu.A.*

Formation of postural control in infants of the first year of life with impaired motor development, born at different gestation periods

Румянцева А.А., Игисева Л.Н., Каменева В.А.,
Шабалдин А.В.

Когнитивно-речевые нарушения у детей с врожденными пороками сердца в возрасте 5–7 лет

52 *Rumiantseva A.A., Igisheva L.N., Kameneva V.A.,
Shabaldin A.V.*

Cognitive speech disorders in children with congenital heart defects aged 5–7 years

Дубовая А.В., Усенко Н.А., Бордюгова Е.В.

Влияние физических нагрузок на окислительно-восстановительный статус детей с корригированными врожденными пороками сердца

61 *Dubovaya A.V., Usenko N.A., Bordyugova E.V.*

The effect of the physical exercise on the redox status of children with repaired congenital heart diseases

Вольнец Г.В., Потапов А.С., Никитин А.В.,
Данилов Л.Г., Скворцова Т.А., Дудурич В.В.

Особенности кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени

66 *Volynets G.V., Potapov A.S., Nikitin A.V., Danilov L.G.,
Skvortsova T.A., Dudurich V.V.*

Features of the gut microbiota in children with chronic liver diseases

Пруцкова Е.В., Черданцев А.П., Костинов М.П.

Иммунологические аспекты дополнительной ревакцинации подростков против коклюша, дифтерии и столбняка

77 *Prutskova E.V., Cherdantsev A.P., Kostinov M.P.*

Immunological aspects of additional revaccination of adolescents against whooping cough, diphtheria and tetanus

Самольго И.С.

Инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей: ретроспективный анализ историй болезни

82 *Samolygo I.S.*

Foreign bodies of the gastrointestinal tract in children: a retrospective analysis of medical cases

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Бочаров Р.В., Погорелко В.Г., Козлов Ю.А.
Случай успешного лечения изолированного трахеопи-
щеводного свища у ребенка 2 мес

Долгополов И.С., Юсуфов А.А., Алейник Е.Г.,
Рыков М.Ю.
Эктопия ткани щитовидной железы в корень языка

Ковалев И.А., Соловьев В.М., Шабаета Э.Р., Егоров Л.В.,
Термосесов С.А.
Идиопатическая (пароксизмальная) атриовентрику-
лярная блокада

ОБМЕН ОПЫТОМ

Ермакова М.К., Матвеева Л.П., Найденикина С.Н.
Ошибки диагностики и терапии бронхиальной астмы
у детей

Харламова Н.В., Ясинский И.Ф., Ананьева М.А.,
Шилова Н.А., Назаров С.Б., Матвеева Е.А.,
Будалова А.В., Иваненкова Ю.А.
Использование искусственного интеллекта для диаг-
ностики заболеваний и прогнозирования их исходов
у новорожденных

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Мизерницкий Ю.Л., Рынгаченко Е.С.
Самуил Юрьевич Каганов
(к 100-летию со дня рождения)

CLINICAL CASES

86 Bocharov R.V., Pogorelko V.G., Kozlov Yu.A.
A case of successful treatment of an isolated tracheoesopha-
geal fistula in a 2-month-old child

91 Dolgoplov I.S., Yusufov A.A., Aleynik E.G.,
Rykov M.Yu.
Lingual thyroid ectopia

96 Kovalyov I.A., Soloviov V.M., Shabaeva E.R., Egorov L.V.,
Termosesov S.A.
Idiopathic paroxysmal atrioventricular block

EXPERIENCE EXCHANGE

102 Ermakova M.K., Matveeva L.P., Naidenkina S.N.
Errors in the diagnosis and therapy of bronchial asthma
in children

108 Kharlamova N.V., Yasinsky I.F., Ananyeva M.A.,
Shilova N.A., Nazarov S.B., Matveeva E.A., Budalova A.V.,
Ivanenkova Yu.A.
The use of artificial intelligence to diagnose diseases and
predict their outcomes in newborns

HISTORY OF PEDIATRICS

115 Mizernitsky Yu.L., Ryngachenko E.S.
Samuil Yurievich Kaganov
(on the occasion of his 100th birthday anniversary)

Татьяна Леонидовна Настаушева (к 70-летию со дня рождения)

18 марта 2023 г. отметила свой юбилей профессор, доктор медицинских наук Татьяна Леонидовна Настаушева.

Татьяна Леонидовна родилась в небольшом поселке Микунь Усть-Вымского района Коми АССР. В 1970 г. поступила в Воронежский государственный медицинский институт на педиатрический факультет. После окончания вуза в 1976 г. Татьяна Леонидовна работала участковым педиатром. В 1982 г. Татьяна Леонидовна завершила обучение в клинической ординатуре и поступила в очную аспирантуру на кафедру госпитальной педиатрии того же института.

Т.Л. Настаушева защитила кандидатскую диссертацию на тему «Циркулирующие иммунные комплексы при гломерулонефрите у детей» и докторскую диссертацию на тему «Тубулоинтерстициальные изменения почек у детей с учетом факторов внешней среды» под руководством профессора В.П. Ситниковой. С 1985 г. Татьяна Леонидовна прошла путь от ассистента на кафедре педиатрии факультета усовершенствования врачей до профессора на кафедре госпитальной педиатрии в стенах Воронежского государственного медицинского университета, была деканом педиатрического факультета Университета в 2011–2020 гг. В период с 1996 до 2017 г. Т.Л. Настаушева была координатором Международной гуманитарной программы «Улучшение здоровья детей-сирот Воронежской области».

С 2007 г. Т.Л. Настаушева исполняет обязанности председателя Диссертационного совета Воронежского государственного медицинского университета. Под ее руководством защищено 17 кандидатских и 2 докторские диссертации. Профессор Настаушева имеет более 350 опубликованных научных работ, в том числе 5 монографий.

Татьяна Леонидовна Настаушева является педиатром высшей категории. В апреле 2011 г. ей присуждено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации», а в 2013 г. она победила в конкурсе Союза педиатров России и стала Педиатром года. На протяжении многих лет профессор Настаушева работает в тесном сотрудничестве с коллективом Воронежской областной детской клинической больницы №1.



Татьяна Леонидовна — постоянный член Европейской и Международной ассоциаций детских нефрологов; до 2007 г. являлась вице-президентом Российского общества детских нефрологов; с 2008 по 2011 г. — член правления Европейского общества детских нефрологов. Профессор Т.Л. Настаушева — член президиума Творческого объединения детских нефрологов России; в 2016 г. была награждена грамотой этого общества «За заслуги в области детской нефрологии». Т.Л. Настаушева читает лекции на «Международных школах» по детской нефрологии, участвует в международных конференциях, конгрессах, съездах, выступая с докладами, входит в рабочую группу по подготовке Российских клинических рекомендаций по педиатрической нефрологии. С 2021 г. Т.Л. Настаушева читает онлайн-лекции по педиатрии на английском языке для студентов Ошского государственного университета (Киргизия).

Татьяна Леонидовна Настаушева — искренний, открытый и доброжелательный человек, всегда готова выслушать и прийти на помощь каждому обратившемуся, будь то студент, ординатор, аспирант, коллега. Татьяна Леонидовна — вдохновляющий пример отношения к пациентам, коллегам, своей работе и к окружающему миру в целом.

Сотрудники кафедры госпитальной педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, многочисленные ученики, друзья и соратники сердечно поздравляют Татьяну Леонидовну с юбилеем и желают крепкого здоровья, благополучия и дальнейших профессиональных успехов!

Подострый склерозирующий панэнцефалит: актуальная угроза

А.К. Шакарян^{1,2}, А.М. Демкина², Н.Н. Зверева², А.Ю. Ртищев²¹ФГАНУ «Научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва, Россия;²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Subacute sclerosing panencephalitis: current threat

A.K. Shakaryan^{1,2}, A.M. Demkina², N.N. Zvereva², A.Yu. Rtishchev²¹Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products, Moscow, Russia;²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Актуальность данной проблемы связана с прогнозируемым ростом числа больных подострым склерозирующим панэнцефалитом — трудно диагностируемым, неуклонно прогрессирующим заболеванием головного мозга с неизбежно летальным исходом. Заболевание развивается после перенесенной кори, при этом не имеет связи с клиническим вариантом острой инфекции: заболевают дети как с манифестной формой, так и перенесшие заболевание в бессимптомной или abortивной форме. Всемирная организация здравоохранения оценивает заболеваемость подострым склерозирующим панэнцефалитом от 4 до 11 пациентов на 100 тыс. случаев кори. Время от перенесенной кори до дебюта подострого склерозирующего панэнцефалита составляет от 2,5 года до 34 лет. В связи со вспышками кори в 2011–2014 и 2017–2019 гг. в ближайшие годы в России ожидается рост количества заболевших. Трудности диагностики обусловлены вариабельностью клинической картины подострого склерозирующего панэнцефалита и отсутствием изменений при магнитно-резонансной томографии на ранних стадиях, в связи с чем у пациентов с неврологической симптоматикой важно включать подострый склерозирующий панэнцефалит в дифференциально-диагностическом ряд. Скрининг на подострый склерозирующий панэнцефалит следует проводить у детей с острым снижением когнитивных функций, миоклонусом или впервые возникшим эпилептическим синдромом. Этиотропная терапия подострого склерозирующего панэнцефалита не разработана. Большинство методов лечения направлены на уменьшение выраженности симптомов. В настоящее время единственным способом борьбы с этой болезнью является всеобщая вакцинопрофилактика кори.

Ключевые слова: дети, подострый склерозирующий панэнцефалит, корь, вакцинация, комплекс Radermecker, миоклонус.

Для цитирования: Шакарян А.К., Демкина А.М., Зверева Н.Н., Ртищев А.Ю. Подострый склерозирующий панэнцефалит: актуальная угроза. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(4): 6–13. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-6-13

The relevance of this problem is associated with a predicted increased incidence of subacute sclerosing panencephalitis, a steadily progressive and difficult to diagnose fatal brain disease. Subacute sclerosing panencephalitis develops after measles and it does not correlate with clinical type of an acute measles infection: it affects both persons with manifest measles and ones who have had an asymptomatic or abortive disease. WHO estimates the incidence of subacute sclerosing panencephalitis as 4–11 per 100,000 measles cases. The latency period from measles to the onset of subacute sclerosing panencephalitis is between 2.5 and 34 years. As a result of measles outbreaks in 2011–2014 and 2017–2019 an increase in the number of subacute sclerosing panencephalitis cases in Russia is expected soon. Diagnostic difficulties are caused by multiplicity of subacute sclerosing panencephalitis clinical manifestation and the absence of MRI changes in early stages. Thereby, it is important to exclude SSPE in patients with neurological symptoms. Screening tests for subacute sclerosing panencephalitis should be conducted in children with acute cognitive impairment, myoclonus, or a new onset of epileptic syndrome. The specific cure for subacute sclerosing panencephalitis has not been developed yet. Most treatments aim at reducing symptoms. Up to date, the only way to conquer this disease is routine measles vaccination.

Key words: children, subacute sclerosing panencephalitis, measles, vaccination, Radermecker complex, myoclonus.

For citation: Shakaryan A.K., Demkina A.M., Zvereva N.N., Rtishchev A.Yu. Subacute sclerosing panencephalitis: current threat. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(4): 6–13 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-6-13

К концу первого десятилетия XXI века в большинстве экономически развитых стран корь считалась ликвидированной. В дальнейшем на фоне

снижения охвата иммунизацией снизился коллективный иммунитет, что привело к крупным вспышкам, и сегодня корь считается «вновь появившейся

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Шакарян Армен Каренович — науч. сотр. клинического отдела Научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова (Институт полиомиелита); асс. кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; ORCID: 0000-0003-3417-3631 e-mail: armen2@mail.ru

108819 Москва, поселение Московский, пос. Института полиомиелита, домовладение 8, корп. 1

Демкина Александра Михайловна — ординатор кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Российского национально-

го исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-2137-2749

Зверева Надежда Николаевна — к.м.н., доц. кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-2699-0439

Ртищев Алексей Юрьевич — к.м.н., доц. кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-1456-8073

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

инфекцией» [1]. До пандемии COVID-19 в европейском регионе Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) отмечался беспрецедентный рост заболеваемости корью, достигнув максимума в 2019 г., когда в европейском регионе было зарегистрировано 104 248 случаев инфекции с наибольшим количеством заболевших на территории Украины (57 282, или 55% от всех случаев кори в европейском регионе), Казахстана (13 326, или 13%), России (4 153, или 4%) и Грузии (3 920, или 4%) [2].

На фоне подъема заболеваемости корью по всему миру все чаще регистрируются случаи такого тяжелого осложнения кори, как подострый склерозирующий панэнцефалит [3]. Подострый склерозирующий панэнцефалит — медленно прогрессирующее заболевание головного мозга, вызываемое мутантным вирусом кори; оно представляет собой персистирующий хронический энцефалит вследствие развития распространенной демиелинизации центральной нервной системы (ЦНС) [4]. Название заболевания отражает некоторые особенности течения и патогенеза: развитие в течение нескольких месяцев (подострое течение), характерная патоморфология (склероз) и вовлечение всех отделов головного мозга (панэнцефалит) [5].

Подострый склерозирующий панэнцефалит развивается после перенесенной коревой инфекции и вызывается диким вирусом кори с измененным генотипом. Вирус кори относится к роду *Morbillivirus* и принадлежит к семейству *Paramyxoviridae*. Восемь типов (А–Н) и 24 генотипа вируса кори дикого типа поражают человека, но связи конкретного генотипа с риском развития подострого склерозирующего панэнцефалита не выявлено [4, 6]. РНК вируса, извлеченная из аутопсийных тканей головного мозга больных подострым склерозирующим панэнцефалитом, демонстрирует геномные мутации, которые нарушают структуру и функционирование кодируемых белков вируса [7].

В среднем латентный период, определяемый как период от перенесенной кори до появления неврологических симптомов, варьирует от 7 до 10 лет, медиана латентного периода составляет 9,5 года (от 2,5 года до 34 лет) [8]. Меньший латентный период характерен для детей, инфицированных вирусом кори в возрасте младше 2 лет, или при внутрисемейных случаях кори [9].

Глобальная заболеваемость подострым склерозирующим панэнцефалитом неизвестна. В связи с этим регистрируемая заболеваемость сильно варьирует от 0,2 до 40 случаев на 1 млн населения в год. Анализ доступных данных из разных стран показывает, что истинная заболеваемость должна составлять примерно 4–11 случаев подострого склерозирующего панэнцефалита на 100 тыс. случаев кори [10].

Более высокий риск развития подострого склерозирующего панэнцефалита связан с коревой инфекцией, перенесенной в раннем возрасте. К.А. Wendorf

и соавт. [9] в эпидемиологическом исследовании, проведенном с 1998 по 2015 г. в США, сообщили о 17 пациентах с подострым склерозирующим панэнцефалитом. При инфицировании корью в возрасте младше 5 лет частота развития подострого склерозирующего панэнцефалита составляла 1:1367, при инфицировании в младенчестве — 1:609 [8]. Рассчитанный риск развития подострого склерозирующего панэнцефалита после перенесенной кори в Англии и Уэльсе в период с 1970 по 1989 г. для детей, болевших корью в возрасте до 1 года, был в 16 раз выше, чем для детей, перенесших ее в возрасте младше 5 лет [11]. Дети первого года жизни не подлежат вакцинации против кори и вовлекаются в эпидемический процесс пассивно вслед за ростом заболеваемости и увеличением числа источников инфицирования среди старшего населения. Ретроспективный анализ заболеваемости корью в разных возрастных группах населения РФ в 2003–2005 гг. показал, что в целом по стране наибольшая заболеваемость регистрировалась у детей первого года жизни [12]. В 2019 г. в европейском регионе дети первого года жизни составляли 11% от всех заболевших корью, но заболеваемость в этой возрастной группе была самой высокой — 1 060 на 1 млн [2]. Дети, рожденные матерями, страдающими подострым склерозирующим панэнцефалитом, как правило, здоровы [13].

Число случаев подострого склерозирующего панэнцефалита прямо пропорционально уровню заболеваемости корью и обратно пропорционально охвату вакцинации против этой инфекции [10, 14, 15]. Многолетние исследования показали, что единственный и крайне эффективный способ профилактики подострого склерозирующего панэнцефалита — вакцинация от кори. Повсеместное внедрение обязательной иммунизации в 60-х годах XX века привело к резкому снижению заболеваемости и смертности от этой болезни [10]. В довакцинальную эпоху даже в экономически развитых странах наблюдалась исключительно высокая заболеваемость подострым склерозирующим панэнцефалитом. Так, в США с момента введения массовой вакцинации число случаев подострого склерозирующего панэнцефалита снизилось в 60 раз: с 0,61 до 0,01 на 1 млн населения. Недостаточный охват обязательной иммунизацией в развивающихся странах приводит к сохранению заболеваемости корью и подострым склерозирующим панэнцефалитом. В настоящее время наибольшее число случаев подострого склерозирующего панэнцефалита выявляется в Индии, Пакистане, Папуа–Новой Гвинее. В европейском регионе наибольшее число случаев подострого склерозирующего панэнцефалита регистрируется в Турции. Таким образом, можно предположить, что большое число случаев подострого склерозирующего панэнцефалита останется незарегистрированным [4]. Дополнительным фактором, осложняющим адекватную оценку

заболеваемости, является отсутствие обязательной регистрации случаев в системе статистического учета национального уровня.

В ходе исследований обнаружено, что, в отличие от вакцинных штаммов, дикие штаммы кори имеют уникальный участок генома (*i-motif* — структура ДНК в виде узла) из трех остатков, которые обуславливают повышенную способность к диссеминации. В многочисленных исследованиях биопсийного материала от детей с подострым склерозирующим панэнцефалитом выявлялись только генотипы диких вирусов кори, гомологичные штаммам, циркулирующим в районе первичного инфицирования, вакцинные штаммы не выделены ни в одном случае. Таким образом, вакцинные штаммы не способны вызывать подострый склерозирующий панэнцефалит и заболевание может развиваться только при инфицировании дикими штаммами [4, 5, 9, 10].

Изучение патогенеза подострого склерозирующего панэнцефалита продолжается. Доказано, что вирус кори подвергается генетическим мутациям только после проникновения в головной мозг [4]. Остается неясным, в какой именно момент вирус проникает в головной мозг: во время манифестной кори или в отсроченном периоде [16]. Проникновение дикого вируса кори в клетки головного мозга может быть объяснено несколькими механизмами [4, 6]. Недавние исследования *in vitro* показывают, что рибонуклеопротеиновый комплекс мутантного вируса эволюционирует, и это придает ему дополнительные свойства, способствующие передаче вирусных частиц по нейронам через синапсы. Высказано предположение, что существует клеточный рецептор, концентрация которого особенно высока в синапсах, на который воздействует мутантный вирус кори для проникновения в нейроны [9, 16, 17]. Вирус в течение некоторого времени остается в состоянии покоя, прежде чем вызвать воспалительную реакцию, приводящую к разрушению нейронов, что и проявляется в виде подострого склерозирующего панэнцефалита [9, 14]. Персистенция вируса в головном мозге приводит к выраженной моноклеарной воспалительной реакции, опосредованной Т-лимфоцитами CD4+ и CD8+ вместе с моноцитами и В-лимфоцитами, которые участвуют в процессе выработки антител [4].

Таблица 1. Критерии Дэйкена для диагностики подострого склерозирующего панэнцефалита [4]

Table 1. Dyken criteria for the diagnosis of subacute sclerosing panencephalitis

Метод исследования	Критерий
Клинические признаки	Прогрессирующее снижение умственного развития Генерализованный миоклонус
Электроэнцефалограмма	Периодические разряды на электроэнцефалограмме
Исследование цереброспинальной жидкости	Повышенный гамма-глобулин или олигоклональный паттерн
Коревые антитела	Повышенные титры в цереброспинальной жидкости
Биопсия головного мозга	Внутриядерные и цитоплазматические включения РНК или антигены вируса кори

Можно предположить, что иммунный ответ у пациентов с подострым склерозирующим панэнцефалитом неэффективен для элиминации вируса и контроля репликации в ЦНС [18].

Подкорковая демиелинизация представляет ранней находкой у больных с подострым склерозирующим панэнцефалитом. Высказано предположение, что при подостром склерозирующем панэнцефалите перекрестная реактивность между антигенами вируса и миелина может привести к аутоиммунно-опосредованной демиелинизации. По мере прогрессирования заболевания увеличивается потеря нейронов, что на магнитно-резонансной томограмме соответствует корковой атрофии [4, 5, 9]. «Золотым стандартом» диагностики признана биопсия головного мозга с детекцией вируса кори. Однако ввиду трудности проведения процедуры, риска развития осложнений, а также отсутствия повсеместной доступности биопсии в практике используется набор клинико-лабораторных и инструментальных критериев для диагностики подострого склерозирующего панэнцефалита [9]. До 2010 г. диагноз выставлялся на основании критериев Dyken (табл. 1), согласно которым диагноз вероятен при наличии 3 из 5 пунктов, достоверен при наличии последнего критерия (выделение РНК или антигенов вируса кори из биоптата головного мозга или при наличии типичных внутриядерных и цитоплазматических включений в клетках головного мозга) в сочетании с любыми 3 другими критериями [4].

В 2010 г. эти критерии были пересмотрены из-за вариативного характера проявлений подострого склерозирующего панэнцефалита и разработан второй набор, включающий большие и малые критерии [9]. К *большим критериям* относятся следующие:

- типичная или атипичная клиническая картина. При этом типичное течение определяется как острое, быстрое, подострое, хроническое прогрессирующее или хроническое рецидивирующе-ремиттирующее течение. Атипичные проявления включают судороги, затяжную стадию I или необычный возраст на момент проявления;

- повышенный уровень антител против кори, превышающий или равный 1:4 в цереброспинальной жидкости или 1:256 в сыворотке крови.

Малые критерии включают подтверждающие доказательства клинических проявлений:

- высокоамплитудные медленные волны, возникающие билатерально и синхронно с фиксированным и регулярным интервалом, зарегистрированные при электроэнцефалографии. Их называют медленноволновыми комплексами, или комплексами Radermecker;
- повышенный уровень глобулинов в цереброспинальной жидкости, который составляет более 20% от общего белка;
- результаты биопсии головного мозга, соответствующие подострому склерозирующему панэнцефалиту;
- молекулярный тест, используемый для выявления мутантного генома вируса кори.

В ряде источников эти критерии называют модифицированными критериями Dyken, согласно которым для диагностики подострого склерозирующего панэнцефалита необходимо иметь 2 больших и 1 малый критерии, с уточнением, что чувствительность и специфичность новых критериев еще предстоит оценить для общей выборки и у беременных женщин [9, 14].

Диагностические критерии — хорошее подспорье для практикующих врачей. При этом если для установления диагноза не хватает подтверждающих критериев, а посткоревой панэнцефалит, по мнению врача, остается вероятным, по-прежнему доступны гистопатологические исследования — «золотой стандарт» диагностики подострого склерозирующего панэнцефалита.

Первым большим критерием диагностики подострого склерозирующего панэнцефалита служит клиническая картина. При этом следует учитывать вариативность течения панэнцефалита, в том числе наличие атипичных форм. В типичном случае подострый склерозирующий панэнцефалит характеризуется дебютом с когнитивных и мнестических нарушений без выраженных очаговых неврологических знаков [4, 14, 16]. Кроме того, подострый склерозирующий панэнцефалит может проявляться периодическим миоклонусом, нарушениями походки, центральным параличом, вегетативной дисфункцией, потерей зрения и быстрым переходом в вегетативное состояние [4, 9, 14]. Первоначально наблюдаются изменения личности или поведения в дополнение к плохой успеваемости в школе и ухудшению умственного развития [4, 5, 9]. Появляются забывчивость, поведенческие изменения (например, гиперсексуальность и невнимательность) [4]. По мере прогрессирования болезни нарастают речевые нарушения и трудности при ходьбе. Со временем пациенты становятся акинетичными и немymi [4, 5].

Миоклонус при типичном течении заболевания периодический, стереотипный и, как правило, генерализованный. С учетом особенностей детского

возраста, когда жалобы не могут быть четко сформулированы, следует обращать внимание на «самопроизвольное» выпадение предметов, периодические немотивированные падения ребенка. При неврологическом осмотре можно выявить дисметрию и дискоординацию [4, 9]. Часто имеются выраженные пирамидные знаки. У больных развивается вегетативная нестабильность, проявляющаяся фебрилитетом и выраженной генерализованной потливостью [4].

Нарушения органа зрения могут предшествовать началу мнестических и неврологических нарушений. Может быть повреждено любое звено зрительного анализатора: от кровоизлияний в сетчатку до отека диска зрительного нерва и полной корковой слепоты. Первым симптомом может стать фокальный некротизирующий макулярный ретинит, хориоретинит, которые появляются примерно за 2 года (от нескольких недель до нескольких лет) до прогрессирующей неврологической симптоматики. В целом офтальмологическая симптоматика наблюдается в 42% случаев [4, 9].

Течение подострого склерозирующего панэнцефалита разделено на этапы, каждый из которых описывает определенную фазу заболевания (табл. 2). Стадия I включает множество личностных или поведенческих изменений, таких как раздражительность, деменция, вялость, социальная изоляция или регрессия речи. Во II стадии развивается прогрессирующее снижение двигательной функции, включая миоклонус, дискинезию и дистонию. Стадия III характеризуется прогрессированием экстрапирамидных симптомов, нарастанием спастичности и позиционными нарушениями. Стадия IV диагностируется у пациентов с акинетическим мутизмом, вегетативной недостаточностью или вегетативным состоянием [9].

Подострый склерозирующий панэнцефалит протекает атипично примерно в 10% случаев [19]. Атипичные проявления могут включать судорожные расстройства, плохо контролируемые лекарственными препаратами, изолированные психические (к примеру, под маской шизофрении) или экстрапирамидные симптомы [9, 14, 19, 20]. Возможен дебют с моторных нарушений или инсультоподобное течение [21, 22]. У некоторых пациентов возникают судороги, фокальные или генерализованные, примерно у 30% пациентов с подострым склерозирующим панэнцефалитом развивается эпилепсия в отсроченном периоде [9].

Типичный случай подострого склерозирующего панэнцефалита имеет тенденцию к стремительному течению с неврологическим дефицитом в первые 3 мес или летальным исходом в течение 6 мес примерно в 2/3 случаев. Заражение вирусом кори в возрасте младше 2 лет и коинфекция с другими вирусами служат факторами риска молниеносного, атипичного течения [9, 16].

Таким образом, подострый склерозирующий панэнцефалит имеет разнообразные варианты дебюта, что крайне затрудняет диагностику [21]. Скрининг на подострый склерозирующий панэнцефалит следует проводить у детей с острым снижением когнитивных функций, миоклонусом или впервые возникшим эпилептическим синдромом [9]. Широкий спектр и вариативность возникающих расстройств диктует необходимость вовлечения в диагностический процесс специалистов разного профиля, в том числе психиатров, неврологов и, в определенной степени психологов.

При общепринятом лабораторном обследовании отклонения не выявляются. В цереброспинальной жидкости, как правило, изменений не находят: в ряде случаев может определяться умеренно повышенный уровень белка и незначительный плеоцитоз. Увеличение уровня глобулинов в цереброспинальной жидкости более 20% служит малым критерием диагностики подострого склерозирующего панэнцефалита [4, 9, 14].

Наибольшее значение приобретает иммуноферментный анализ цереброспинальной жидкости на коревые антитела, который имеет чувствительность 100%, специфичность 93,3% и прогностическую ценность положительного результата 100% [4, 14]. Большим критерием диагностики подострого склерозирующего панэнцефалита являются высокие титры противокоревых антител: в сыворотке крови 1:256 или в цереброспинальной жидкости

1:4 (см. табл. 2). Олигоклональные полосы в цереброспинальной жидкости служат маркером хронического интратекального иммунного процесса, обнаруживаются примерно у 90% пациентов с подострым склерозирующим панэнцефалитом. С учетом особенностей нозологии и дифференциально-диагностического спектра, в который входят другие иммуноопосредованные заболевания нервной системы, это исследование было исключено из критериев диагностики ввиду низкой специфичности [4, 14]. Следует подчеркнуть, что возбудитель кори в цереброспинальной жидкости обычно не выявляется методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), что связано с отсутствием типичной продуктивной инфекции в головном мозге с внеклеточным выходом вируса [14].

Другим малым критерием диагностики служит обнаружение специфических изменений на электроэнцефалограмме — комплексов Radermecker. Они описываются в 65–83% случаев подострого склерозирующего панэнцефалита и представляют собой высокоамплитудные медленные волны, возникающие билатерально и синхронно, с фиксированным и регулярным интервалом. В некоторых случаях описаны нетипичные признаки, такие как отсутствие ритмичности, различные интервалы между медленноволновыми комплексами с предшествующими им спайк-волнами в затылочных областях [4, 9, 14, 16]. Таким образом, врачи функциональной диагностики

Таблица 2. Клинические и электроэнцефалографические признаки стадий подострого склерозирующего панэнцефалита [14]

Table 2. Clinical and electroencephalographic characteristics of subacute sclerosing panencephalitis stages

Стадия	Клинические данные	Коррелирующие изменения электроэнцефалограммы
I	Изменения личности, неуспеваемость в школе, необычное поведение.	Фон — норма. Периодические комплексы и фронтальные дельта-волны ++
IA	Легкие психические и/или поведенческие изменения	
IB	Выраженные психические изменения	
Стадия II	Генерализованные, повторяющиеся и частые миоклонические подергивания, судороги, деменция	Фон — норма. Периодические комплексы в большинстве случаев, фронтальные дельта-волны в большинстве случаев +++
IIA	Миоклонус и/или другие непроизвольные движения и эпилептические припадки	Очаговое замедление примерно в 50% случаев
IIB	Очаговая неврологическая симптоматика (нарушения речи, потеря зрения и мышечная слабость конечностей)	
IIC	Выраженные непроизвольные движения, тяжелый миоклонус или очаговый неврологический дефицит, нарушающий полноценную повседневную деятельность	От стадии IIA к стадии IIC — нарастание эпилептогенной активности, менее выраженное в стадии IID
IID	Акинетический мутизм, вегетативное состояние, децеребрация, декортикационная ригидность или кома	
Стадия III	Ригидность, экстрапирамидные симптомы и прогрессирующее снижение ответа на раздражитель	Фон аномальный. Периодические комплексы и фронтальные дельта-волны +
Стадия IV	Кома, вегетативное состояние, вегетативная недостаточность и акинетический мутизм	Фон аномальный. Периодические комплексы и фронтальные дельта-волны —

Примечание. + реже (rarely); ++ чаще (often); +++ гораздо чаще (frequently); — отсутствует (absent).

могут быть первыми в диагностической линии у больных с подострым склерозирующим панэнцефалитом, в связи с этим крайне важно повышение информированности специалистов этой категории, включенных в диагностический процесс.

В критерии диагностики не входят результаты нейровизуализации, поскольку на начальных стадиях подострого склерозирующего панэнцефалита изменения при компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга чаще всего не определяются. На более поздних стадиях на магнитно-резонансной томограмме выявляют гиперинтенсивные сигналы в режиме T2 и FLAIR, которые обычно бывают двусторонними асимметричными, располагаются в подкорковом, перивентрикулярном и корковом веществе. В дальнейшем развивается прогрессирующая атрофия коры головного мозга. Реже поражаются мозолистое тело, базальные ганглии, мозжечок и ствол мозга. Изолированное поражение ствола головного мозга можно расценивать как предвестник подострого склерозирующего панэнцефалита, и это состояние может быть неправильно диагностировано как клинически изолированный синдром [4, 9]. Изменения на магнитно-резонансной томограмме могут прогрессировать, несмотря на клиническую стабилизацию, а степень изменений при магнитно-резонансной томографии мало соответствует клиническим данным [9, 19].

В число дополнительных критериев диагностики также входят специфические для подострого склерозирующего панэнцефалита патоморфологические изменения и выделение генома мутантного вируса кори из биоптатов мозга. Биопсия головного мозга как «золотой стандарт» диагностики представляет собой инвазивный метод, и его целесообразно использовать в исключительных случаях, когда другие методы диагностики неубедительны [4, 9].

Подострый склерозирующий панэнцефалит имеет неуклонно прогрессирующее течение. Специфическая терапия не разработана, большинство методов лечения направлены на уменьшение выраженности симптомов. Только у 30% больных на фоне неспецифической терапии замедляется течение заболевания, увеличивается продолжительность жизни или возникает клиническое улучшение [9, 14]. В настоящее время перспективным может стать применение изопринозина, интерферона- α , рибавирина и их комбинаций [4, 14]. В 2003 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования, включавшего 67 пациентов с подострым склерозирующим панэнцефалитом, в котором сравнивалась эффективность перорального приема изопринозина (группа А) и комбинированного лечения изопринозином и внутривенным введением интерферона- α -2b (группа В). В результате ни по одному из оцениваемых критериев между двумя группами не было статистически значимых различий. Однако наблюдаемые

показатели удовлетворительного исхода (стабилизация, улучшение) у 30% пациентов обеих групп были выше, чем показатели спонтанной ремиссии (5–10%), о которых сообщалось в литературе; это позволяет предположить, что лечение лучше, чем его отсутствие [23].

Экспериментальное применение апрепитанта (антагониста нейростатина-1) не показало клинической эффективности, однако исследователями по-прежнему рассматривается как перспективное в стабилизации больных с подострым склерозирующим панэнцефалитом [24]. В качестве альтернативного лечения в нескольких сообщениях рекомендуется кетогенная диета, которая широко используется для снижения частоты и тяжести эпилептических приступов другой этиологии [9].

Суммируя изложенное, еще раз подчеркнем, что подострый склерозирующий панэнцефалит — тяжелое последствие перенесенной кори, которое характеризуется диффузным поражением головного мозга. Из-за разнообразия клинической картины, а также возможности атипичного течения ранняя диагностика затруднена. В связи с этим подострый склерозирующий панэнцефалит целесообразно включать в дифференциально-диагностический список неврологических заболеваний, в случае если у врача возникают сомнения в правильности установленного ранее диагноза. Подтвержденная корь в анамнезе должна настораживать клиницистов в отношении подострого склерозирующего панэнцефалита, особенно при появлении остро возникшей психотической и/или неврологической симптоматики. При этом следует отметить, что факт перенесенной кори не входит в перечень диагностических критериев подострого склерозирующего панэнцефалита, поскольку в редких случаях корь могла быть не диагностирована в связи с митигированным или бессимптомным течением. Соответственно у лиц, имеющих сведения о вакцинации против кори, подострый склерозирующий панэнцефалит также должен включаться в дифференциальный диагноз, так как пациент мог перенести натуральную корь до наступления возраста вакцинации. Таким образом, при наличии у пациента острого снижения когнитивных функций, миоклонуса или впервые возникшего эпилептического синдрома, генез которого неясен, целесообразно проведение серологического исследования крови на коревую инфекцию. При положительном результате (титр 1:256 и выше) показано дополнительное обследование в отношении подострого склерозирующего панэнцефалита, в том числе исследование уровня специфических антител в цереброспинальной жидкости.

По всему миру регистрируются новые случаи подострого склерозирующего панэнцефалита на фоне снижения уровня вакцинопрофилактики из-за нерешительности в отношении вакцинации, неугасающей деятельности антипрививочного дви-

жения, снижения приверженности к вакцинации, усугубленное пандемией COVID-19, и замедление реализации программы вакцинации во время пандемии COVID-19 [3, 9, 25, 26]. Дополнительными глобальными причинами служат социально-экономические кризисы, локальные конфликты, вспышки других заболеваний, которые становятся приоритетными для здравоохранения [14]. Суммарное влияние указанных факторов приводит к закономерному снижению уровня коллективного иммунитета [9].

В настоящее время единственным способом борьбы с риском появления подострого склерозирующего панэнцефалита остается вакцинопрофилактика кори. Привитый от кори ребенок полностью защищен от подострого склерозирующего панэнцефалита (если он не перенес корь до вакцинации), поскольку заболевание может развиваться только после типичной продуктивной коревой инфекции, а вакцинальный штамм не провоцирует подострый склерозирующий панэнцефалит. Охват профилактическими прививками выше 95% позволит защитить от кори вакцинированных детей и создать эффект защитного «кокона» вокруг лиц, которые еще не достигли вакцинального

возраста или не могут быть привиты по состоянию здоровья [3]. Окружение ребенка, не достигшего возраста вакцинации, будучи привитыми сводит к минимуму возможность инфицирования. Таким образом, вакцинация от кори приводит не только к снижению заболеваемости, но и к опосредованной защите невакцинированного населения и к снижению риска развития подострого склерозирующего панэнцефалита.

Учитывая предшествующие вспышки заболеваемости корью в 2011–2014 и 2017–2019 гг. с высоким уровнем вовлечения детей первого года жизни, а также длительность латентного периода, в настоящее время следует ожидать увеличения числа случаев подострого склерозирующего панэнцефалита как в европейском регионе, так и в России. С большой вероятностью максимальное число больных в пределах региона будет на территории Украины. Появление новых случаев подострого склерозирующего панэнцефалита следует ожидать уже в 2023 г., пик заболеваемости придется на 2027–2028 гг., а ожидаемый высокий уровень заболеваемости подострым склерозирующим панэнцефалитом может сохраняться вплоть до 2053 г.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Brechot C., Bryant J., Endtz H., Garry R.F., Griffin D.E., Lewin S.R. et al. 2018 international meeting of the Global Virus Network. *Antiviral Res.* 2019; 163: 140–148. DOI: 10.1016/J.ANTIVIRAL.2019.01.013
2. Эпидемиологическая справка ВОЗ: эпидемиологическая оценка отдельных заболеваний, предотвращаемых вакцинацией: № 1/2020 [WHO EpiBrief: a report on the epidemiology of selected vaccine-preventable diseases in the European Region: No. 1/2020] <https://apps.who.int/iris/handle/10665/360804> / Ссылка активна на 26.06.2023.
3. Campbell H., Lopez Bernal J., Bukasa A., Andrews N., Baker E., Maunder P. et al. A Re-emergence of Subacute Sclerosing Panencephalitis in the United Kingdom. *The Pediatric infectious disease journal* 2023; 42(1): 82–84. DOI: 10.1097/INF.0000000000003744
4. Garg R.K., Mahadevan A., Malhotra H.S., Rizvi I., Kumar N., Uniyal R. Subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Med Virol.* 2019; 29(5): e2058. DOI: 10.1002/RMV.2058
5. Gutierrez J., Issacson R.S., Koppel B.S. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. *Dev Med Child Neurol.* 2010; 52(10): 901–907. DOI: 10.1111/j.1469–8749.2010.03717.x
6. Moss W.J. Measles. *Lancet.* 2017; 390(10111): 2490–2502. DOI: 10.1016/S0140–6736(17)31463–0
7. Rocke Z., Belyayeva M. Subacute Sclerosing Panencephalitis. Treasure Island (FL); StatPearls Publishing; 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560673> / Ссылка активна на 26.06.2023.
8. Mekki M., Eley B., Hardie D., Wilmschurst J.M. Subacute sclerosing panencephalitis: clinical phenotype, epidemiology, and preventive interventions. *Dev Med Child Neurol.* 2019; 61(10): 1139–1144. DOI: 10.1111/dmcn.14166
9. Wendorf K.A., Winter K., Zipprich J., Schechter R., Hacker J.K., Preas C. et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis: The Devastating Measles Complication That Might Be More Common Than Previously Estimated. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(2): 226–232. DOI: 10.1093/cid/cix302
10. Miller C., Farrington C.P., Harbert K. The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in England and Wales 1970–1989. *Int J Epidemiol.* 1992; 21(5): 998–1006. DOI: 10.1093/ije/21.5.998
11. Цвирикун О.В., Герасимова А.Г., Тихонова Н.Т., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Дубовицкая Е.Л. и др. Заболеваемость корью в разных возрастных группах в период элиминации инфекции. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 16(3): 18–25. [Tsvirkun O.V., Gerasimova A.G., Tikhonova N.T., Ezhlova E.B., Melnikova A.A., Dubovitskaya E.L. et al. Measles Cases by Age Group during the Elimination of Infection. *Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika.* 2017; 16(3): 18–25. (in Russ.) DOI: 10.31631/2073–3046–2017–16–3–18–25]
12. Campbell H., Andrews N., Brown K.E., Miller E. Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol.* 2007; 36(6): 1334–1348. DOI: 10.1093/ije/dym207
13. Lebon P., Gelot A., Zhang S.Y., Casanova J.L., Hauw J.J. Measles Sclerosing Subacute PanEncephalitis (SSPE), an intriguing and ever-present disease: Data, assumptions and new perspectives *Rev Neurol (Paris).* 2021; 177(9): 1059–1068. DOI: 10.1016/j.neurol.2021.02.387
14. Sato Y., Watanabe S., Fukuda Y., Hashiguchi T., Yanagi Y., Ohno S. Cell-to-Cell Measles Virus Spread between Human Neurons Is Dependent on Hemagglutinin and Hyperfusogenic Fusion Protein. *J Virol.* 2018; 92(6): e02166–17. DOI: 10.1128/JVI.02166–17
15. Angius F., Smuts H., Rybkina K., Stelitano D., Eley B., Wilmschurst J. et al. Analysis of a Subacute Sclerosing Panencephalitis Genotype B3 Virus from the 2009–2010 South African Measles Epidemic Shows That Hyperfusogenic F Proteins Contribute to Measles Virus Infection in the Brain. *J Virol.* 2019; 93(4): e01700–18. DOI: 10.1128/JVI.01700–18
16. Griffin D.E. Measles virus persistence and its consequences. *Curr Opin Virol.* 2020; 41: 46–51. DOI: 10.1016/j.coviro.2020.03.003

17. Papetti L., Amodeo M.E., Sabatini L., Baggieri M., Capuano A., Graziola F. et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis in Children: The Archetype of Non-Vaccination. *Viruses*. 2022; 14(4): 733. DOI: 10.3390/v14040733
18. Arora S., Jolly A.J., Suhas S., Arasappa R., Kamble N., Pal P.K. et al. Subacute Sclerosing Panencephalitis Masquerading as Schizophrenia: An Example of Diagnostic Overshadowing in Neuropsychiatry. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2022; 24(3): 21cr02997. DOI: 10.4088/PCC.21cr02997
19. Garg M., Arora A., Kulkarni S.D., Hegde A.U., Shah K.N. Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE): Experience from a Tertiary-Care Pediatric Center. *J Neurosci Rural Pract*. 2022; 13(2): 315–320. DOI: 10.1055/s-0041–1740612
20. Reddy R.B., Joshi D., Kumar A. Subacute Sclerosing Panencephalitis with An Atypical Presentation. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021; 24(6): 946–947. DOI: 10.4103/aian.AIAN_791_20
21. Gascon G.G. International Consortium on Subacute Sclerosing Panencephalitis. Randomized treatment study of inosiplex versus combined inosiplex and intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE): international multicenter study. *J Child Neurol*. 2003; 18(12): 819–827. DOI: 10.1177/088307380301801201
22. Oncel I., Sancar M., Konuskan B. Aprepitant in the Treatment of Subacute Sclerosing Panencephalitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pediatr Neurol*. 2020; 110: 59–63. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.05.009
23. Dubé È., Ward J.K., Verger P., MacDonald N.E. Vaccine Hesitancy, Acceptance, and Anti-Vaccination: Trends and Future Prospects for Public Health. *Annu Rev Public Health*. 2021; 42: 175–191. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-090419–102240

Поступила: 31.05.23

Received on: 2023.05.31

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Современные подходы к респираторной патологии у поздних недоношенных новорожденных

Е.А. Саркисян, С.В. Думова, А.И. Волкова, О.Л. Чугунова, И.В. Журавлева, Л.А. Левченко, Е.И. Шабельникова, П.В. Шумилов

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

Current approaches to respiratory pathology in late preterm infants

E.A. Sarkisyan, S.V. Dumova, A.I. Volkova, O.L. Chugunova, I.V. Zhuravleva, L.A. Levchenko, E.I. Shabelnikova, P.V. Shumilov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Поздние недоношенные — дети, рожденные на сроке от 34^{0/7} до 36^{6/7} нед гестации. Несмотря на относительную морфофункциональную зрелость, у них сохраняется высокий риск поражения различных органов и систем, а также отмечается высокая летальность. Одно из ведущих мест в структуре заболеваемости у поздних недоношенных занимают респираторные нарушения. Достаточно часто встречаются транзиторное тахипноэ, респираторный дистресс-синдром, легочная гипертензия, внутриутробная пневмония. Существуют различные подходы в тактике профилактики, лечения и диагностики поражений органов дыхания у поздних недоношенных. До сих пор не решен вопрос целесообразности пренатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома кортикостероидами после 34 нед гестации. Чаще используются неинвазивные методы респираторной поддержки наряду с малоинвазивным введением препаратов сурфактанта по показаниям. Тенденция к ежегодному увеличению числа поздних недоношенных определяет необходимость совершенствования методов их выхаживания. Борьба с респираторными расстройствами и гипоксией занимает основное место в предотвращении неблагоприятных исходов у поздних недоношенных детей.

Ключевые слова: дети, поздние недоношенные, дыхательные расстройства, неинвазивная респираторная поддержка, сурфактант.

Для цитирования: Саркисян Е.А., Думова С.В., Волкова А.И., Чугунова О.Л., Журавлева И.В., Левченко Л.А., Шабельникова Е.И., Шумилов П.В. Современные подходы к респираторной патологии у поздних недоношенных новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(4): 14–23. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–4–14–23

Late preterm babies are those born between 34^{0/7} and 36^{6/7} weeks of gestation, constituting the largest subgroup of preterm infants. Despite the relative morphofunctional maturity, these children remain at a high risk of damage to various organs and systems, and there is also a high mortality rate. One of the top places in the structure of morbidity in late preterm is occupied by respiratory disorders. Quite often there is transient tachypnea, respiratory distress syndrome of the newborn, pulmonary hypertension, and congenital pneumonia. Currently, there are various approaches to prevention, treatment, and diagnosis of respiratory disorders in late preterm children. Until now, the issue of the advisability of prenatal prevention of respiratory distress syndrome with corticosteroids after the 34th week of gestation has not been resolved. Non-invasive methods of respiratory support are more popular along with minimally invasive administration of surfactant preparations when indicated. The trend towards an annual increase in late preterm births determines the need to improve the methods of their nursing. The control over respiratory disorders and hypoxia is crucial in the prevention of adverse outcomes in late preterm children.

Key words: children, late preterm, respiratory disorders, non-invasive respiratory support, surfactant.

For citation: Sarkisyan E.A., Dumova S.V., Volkova A.I., Chugunova O.L., Zhuravleva I.V., Levchenko L.A., Shabelnikova E.I., Shumilov P.V. Current approaches to respiratory pathology in late preterm infants. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(4): 14–23 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–4–14–23

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Думова Светлана Владимировна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–0762–2086
e-mail: s-dumova16@mail.ru

Саркисян Егине Альбертовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–7305–9036

Волкова Анастасия Игоревна — студентка VI курса педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0001–6178–672X

Чугунова Ольга Леонидовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0003–1547–0016

Журавлева Ирина Витальевна — клинический ординатор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–3091–6170

Левченко Людмила Анатольевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0003–0172–0520

Шабельникова Екатерина Игоревна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009–0001–1938–8346

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

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Число преждевременных родов во всех странах составляет около 10% от числа родившихся детей, несмотря на широкое внедрение мер по профилактике невынашивания. На это влияют различные факторы, такие как генетическая предрасположенность, многоплодная беременность, этническая принадлежность, возраст матери, социально-экономический статус, вредные привычки [1]. Около 7,5% всех живорожденных и 70–80% всех недоношенных составляют дети, рожденные на сроке от 34^{0/7} до 36^{6/7} нед гестации, так называемые поздние недоношенные новорожденные (*late preterm*) [2]. У новорожденных этой группы сохраняется высокий риск развития патологических состояний и летального исхода. Из-за морфофункциональной незрелости и других физиологических особенностей у поздних недоношенных чаще отмечаются срыв ранней неонатальной адаптации и развитие поражений органов дыхания. Формирование респираторных расстройств у поздних недоношенных может быть связано как с поражением респираторного тракта, так и с внелегочной патологией [3]. По данным американских авторов, частота развития респираторных расстройств у поздних недоношенных составляет примерно 8,9%, тогда как среди доношенных детей поражение органов дыхания развивается только у 0,9% [4]. По данным отечественных авторов, респираторные расстройства среди поздних недоношенных детей встречаются в 36,1% случаев [2, 5].

У поздних недоношенных чаще, чем у доношенных, возникают транзиторное тахипноэ новорожденных, респираторный дистресс-синдром и персистирующая легочная гипертензия [6]. Часто явные дыхательные нарушения возникают у поздних недоношенных не с первых часов жизни, поэтому этих детей называют «великими маскировщиками» [2, 7]. У поздних недоношенных, как и у других недоношенных, может сохраняться потребность в терапии сурфактантом и респираторной поддержке с постоянным положительным давлением в дыхательных

путях, искусственной вентиляции легких [2]. Нормализация частоты и ритма дыхания у поздних недоношенных происходит в более поздние сроки по сравнению с доношенными детьми, в связи с чем могут потребоваться интенсивное наблюдение и респираторная поддержка в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных [8]. Поздние недоношенные чаще, чем доношенные, нуждаются в реанимационных мероприятиях (46% поздних недоношенных против 16% доношенных) и проведении искусственной вентиляции легких (14% поздних недоношенных против 5–6% доношенных) [9, 10].

Система сурфактанта у поздних недоношенных более зрелая, поэтому в структуре поражений органов дыхания преобладает транзиторное тахипноэ новорожденных, тогда как у глубоко недоношенных детей основное место занимает респираторный дистресс-синдром [11, 12]. Внелегочные проблемы также могут приводить к респираторным нарушениям. В частности, эпизоды апноэ, бради- и тахипноэ с развитием кислородной зависимости отмечаются при гипогликемии, частота которой у таких детей высока [13, 14]. Важно отметить, что респираторные расстройства могут быть проявлением инфекционного токсикоза и поражений центральной нервной системы [15, 16].

Цель обзора: анализ особенностей течения респираторных расстройств и современных подходов их профилактики и лечения у поздних недоношенных новорожденных.

Современная эпидемиологическая картина респираторной патологии у поздних недоношенных

По данным проспективного многоцентрового обсервационного исследования NEOBS с участием 560 детей из 46 отделений интенсивной терапии во Франции, структура респираторной патологии у поздних недоношенных отличается от таковой у доношенных и умеренно недоношенных детей (рис. 1) [17]. Основные причины респираторного дис-

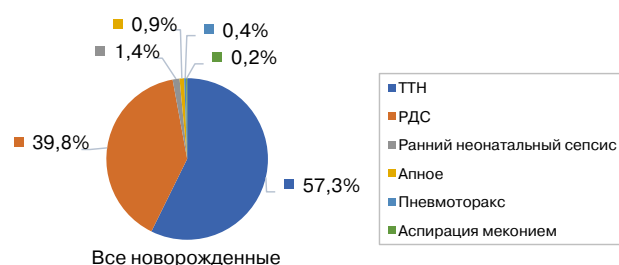
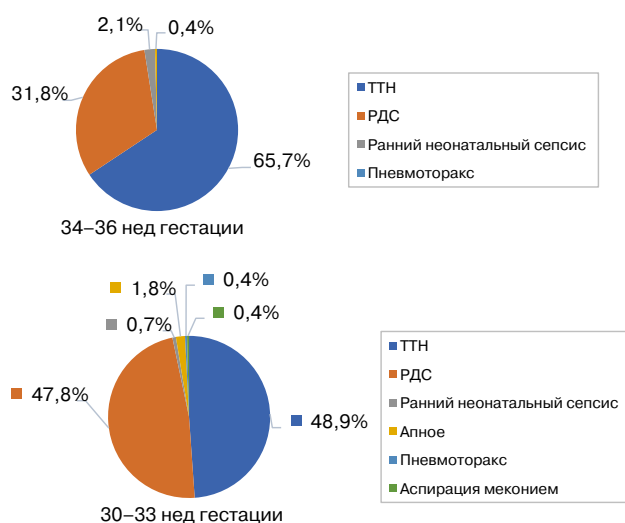


Рис. 1. Структура заболеваний, приводящих к дыхательным расстройствам в исследовании NEOBS.

РДС — респираторный дистресс синдром; ТТН — транзиторное тахипноэ новорожденных.

Fig. 1. Structure of diseases leading to respiratory disorders in the NEOBS study.

RDS — respiratory distress syndrome; TTN — transient tachypnea of the newborn.

тресса у поздних недоношенных — это транзиторное тахипноэ новорожденных, частота развития которого достигает 10% у детей, рожденных на сроке гестации 33–34 нед, и респираторный дистресс-синдром, развивающийся в 10,5% случаев [18–20]. Значительно чаще по сравнению с детьми, рожденными в срок, у поздних недоношенных регистрируется апноэ (0,9% у поздних недоношенных против 0,05% у доношенных) [21]. Такие дети склонны к развитию стойкой легочной гипертензии. J. Hibbard и соавт. (2010) [22] в ретроспективном исследовании показали, что частота развития легочной гипертензии у поздних недоношенных составляет 0,38% по сравнению с 0,08% у доношенных детей. Инфекционный процесс в легких, по данным M. Steurer и соавт. (2017) [23], служит основной причиной развития персистирующей легочной гипертензии. Неонатальная пневмония у детей, рожденных на 34-й неделе гестации, развивается с вероятностью в 15 раз выше, чем у доношенных детей (1,5 и 0,1% соответственно) [6]. В связи с часто появляющейся необходимостью проведения респираторной терапии у поздних недоношенных увеличивается и частота развития синдрома утечки воздуха по сравнению с таковой у доношенных новорожденных [8].

Патогенез респираторной патологии у поздних недоношенных

Незаконченное внутриутробное созревание легких — основа сравнительно более частого развития респираторных расстройств у поздних недоношенных. В 34 нед гестации объем легких составляет всего половину (47%) от такового в 40 нед. На сроках 35–40 нед гестации уменьшается толщина стенок бронхов, а площадь дыхательной поверхности увеличивается с 1 до 4 м² [7]. С 34–35-й недели гестации начинает синтезироваться сурфактант 2-го типа, но содержание в нем фосфатидилглицерина недостаточно. Это служит причиной быстрого разрушения сурфактанта и, как следствие, предрасполагает к развитию респираторного дистресс-синдрома. Тем не менее частота дыхательных нарушений у новорожденных заметно снижается с каждой последующей неделей гестации: 10,5% — в 34 нед; 6% — в 35 нед; 2,8% — в 36 нед; 1% — в 37 нед и 0,3% — при сроке 38 нед и более [12, 20].

Замедление процессов гормональной и кардиопульмональной адаптации у поздних недоношенных приводит к повышению частоты развития синдрома задержки жидкости в легких и транзиторного тахипноэ [6]. Процесс выведения натрия из альвеолярного пространства начинается еще в антенатальном периоде и регулируется гормонами матери. При преждевременных родах работа натриевых каналов легких у поздних недоношенных компрометирована из-за недостаточного «гормонального всплеска» ввиду неготовности материнского организма к родоразрешению [24].

В основе формирования легочной гипертензии у поздних недоношенных лежит повреждение легочной ткани свободными радикалами кислорода с последующим вовлечением в патологический процесс легочных сосудов. Утолщение сосудистой стенки на фоне дисбаланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов и процессов аномальной репарации приводит к повышению давления в малом круге кровообращения. Провоцирующие факторы (воспаление, искусственная вентиляция легких, переливание эритроцитарных компонентов и плазмы) потенцируют перечисленные механизмы [25]. К факторам риска развития персистирующей легочной гипертензии относятся гестационный возраст менее 37 нед, маловесные или крупные к сроку гестации дети, ожирение и сахарный диабет у матери, возраст матери старше 35 лет, многоплодная беременность, женский пол [23].

Хорионамнионит и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — наиболее частые причины поздних преждевременных родов, которые предрасполагают к развитию бактериальных инфекционно-воспалительных процессов у новорожденных, в том числе с поражением легких [26].

Пренатальная профилактика респираторных нарушений у поздних недоношенных

Применение антенатальных стероидов способствует созреванию легких, ранней выработке сурфактанта и резорбции внутриальвеолярной жидкости, что представляет важный аспект профилактики респираторных расстройств у недоношенных детей. По вопросу применения пренатальных стероидов у поздних недоношенных консенсус не достигнут. Несмотря на менее выраженную эффективность по сравнению с родами глубоко недоношенным плодом, многие авторы рекомендуют при плановых преждевременных родах на сроках гестации 34–36 нед назначение антенатальной профилактики кортикостероидами с целью предупреждения респираторных заболеваний при условии тщательного гликемического контроля [27]. M. Guleren и соавт. в 2021 г. [28] в ретроспективном анализе, изучающем влияние стероидной профилактики на неонатальные исходы у поздних недоношенных детей, показали снижение частоты развития респираторных заболеваний (респираторный дистресс-синдром, транзиторное тахипноэ) при антенатальном применении дексаметазона и бетаметазона. В случае естественного родоразрешения авторы рекомендуют назначение кортикостероидов за 2–7 дней до предполагаемой даты родов, а при плановом родоразрешении — за 7 дней и более до оперативных родов с целью снижения частоты развития неонатальной гипогликемии [28]. Напротив, Y. Arimi и соавт. (2021) [29] показывают нецелесообразность применения бетаметазона у детей, рожденных в гестационном возрасте 34–36 нед, аргументи-

руя это отрицательным влиянием на частоту развития тяжелых форм респираторного дистресс-синдрома и увеличением потребности в активной респираторной поддержке. По мнению ряда авторов, у детей после антенатальной профилактики бетаметазоном повышается риск госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных из-за развития внутрижелудочковых кровоизлияний, некротизирующего энтероколита, тяжелой ретинопатии недоношенных или бронхолегочной дисплазии [30–32]. Позиция Всемирной организации здравоохранения сводится к тому, что антенатальное применение дексаметазона у поздних недоношенных не приводит к явному снижению неонатальной смертности, частоты развития респираторных заболеваний [33]. Использование антенатальных стероидов между 34-й и 37-й неделями гестации может предупредить краткосрочные респираторные расстройства, но при этом повышается риск развития клинически значимых осложнений, включая неонатальную гипогликемию и неблагоприятные исходы нейрокогнитивного развития. С учетом соотношения вреда и пользы последние рекомендации Европейского консенсуса по ведению респираторного дистресс-синдрома у новорожденных от 2022 г. констатируют нецелесообразность применения антенатальных стероидов на сроке гестации более 34 нед [34]. Тем не менее антенатальное назначение бетаметазона снижает частоту формирования транзиторного тахипноэ у поздних недоношенных с исходного уровня 9,9% до 6,7% [35].

Диагностика респираторных нарушений у поздних недоношенных

На современном этапе для диагностики респираторных расстройств помимо традиционной рентгенодиагностики все чаще используется ультразвуковое исследование как наиболее безопасный и доступный

метод визуализации. Первые данные о возможностях использования ультразвукового сканирования легких для диагностики респираторных расстройств у новорожденных были описаны еще в 2014 г., а в настоящее время этот метод диагностики становится все более и более востребованным [36].

В мировой литературе последних лет подчеркивается важность ультразвукового исследования в диагностике наиболее распространенных патологий периода новорожденности, таких как респираторный дистресс-синдром и транзиторное тахипноэ [37, 38]. Ультразвуковыми признаками, указывающими на развитие транзиторного тахипноэ, служат наличие нормальной линии плевры, имеющей вид гиперэхогенной линии, и скольжения легкого — движение висцеральной плевры, а также очень компактных А-линий в нижних легочных полях и менее компактных В-линий в верхних полях обоих легких, указывающих на интерстициальный отек (рис. 2) [39]. Диагноз респираторного дистресс-синдрома при ультразвуковом исследовании легких устанавливается на основании наличия «белого легкого» и утолщения плевральной линии (рис. 3) [40].

Стабилизация и респираторная поддержка в родильном зале

В современной неонатологии остаются спорными вопросы о применении первичного продленного вдоха для стабилизации состояния поздних недоношенных в родильном зале. Многие исследователи утверждают, что его использование у недоношенных в родильном зале более одного раза может вызвать повреждение легких. Однократное же его применение в сочетании с методом СРАР (спонтанное дыхание с постоянным положительным давлением в конце выдоха, Constant Positive Airway Pressure) остается перспективным [41]. Рандомизированное

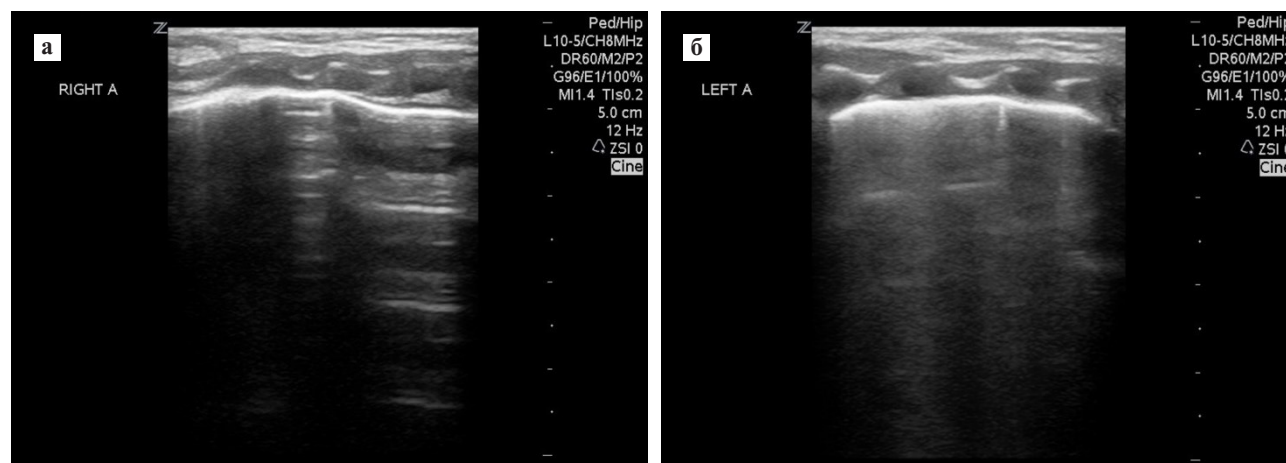


Рис. 2. Ультразвуковое исследование легких: транзиторное тахипноэ новорожденных у ребенка гестационного возраста 36 нед. Признаки интерстициального отека на фоне нормальной линии плевры (а) и скольжения легкого (б) (из личного архива авторов).
Fig. 2. Ultrasound examination of the lungs. Transient neonatal tachypnea in an infant at 36 weeks' gestational age. The presence of signs of interstitial edema against the background of a normal line of the pleura (a) and sliding of the lung (b) (from the personal archive of the authors).



Рис. 3. Ультразвуковое исследование легких: респираторный дистресс-синдром у ребенка гестационного возраста 34 нед. «Белое» легкое (а), утолщение линии плевры (б) (из личного архива авторов).

Fig. 3 Ultrasound examination of the lungs. Respiratory distress syndrome in a child with a gestational age of 34 weeks. “White” lung (a), thickening of the pleura (б) (from the personal archive of the authors).

контролируемое исследование М. Osman и соавт. (2019) [42], сравнивающее применение раннего СРАР с Т-образным переходником (первичный продленный вдох + СРАР масочным методом) и вольного потока кислорода у 64 поздних недоношенных/ доношенных детей, рожденных путем кесарева сечения, не выявило различий по частоте формирования последующих респираторных расстройств, в том числе респираторного дистресс-синдрома. Однако у детей, получавших ранний СРАР, продолжительность периода пребывания в стационаре была значительно меньше [42]. Более крупные исследования свидетельствуют, что использование раннего назального СРАР после рождения не влияет на частоту летальных исходов и развитие хронических заболеваний легких [43]. Европейский консенсус 2022 г. по ведению респираторного дистресс-синдрома у новорожденных рекомендует СРАР как основной метод респираторной поддержки, поскольку повышение давления в дыхательных путях предотвращает альвеолярный коллапс в конце выдоха, снижает частоту апноэ, улучшает показатели дыхательных объемов, повышает функциональную остаточную емкость легких и уменьшает работу дыхания. Однако существуют и недостатки метода, такие как риск травмы кончика носа и носовой перегородки, перерастяжение желудка [34]. В исследовании W. Smith-hart и соавт. (2019) [44] отмечено увеличение частоты развития пневмоторакса при применении СРАР в родильном зале у 6913 детей, родившихся на сроке гестации от 35 до 42 нед. При этом отмечена зависимость развития пневмоторакса от фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2). Частота формирования пневмоторакса уменьшалась при дыхании чистым воздухом (FiO_2 0,21) [44].

В таблице представлена сравнительная характеристика мероприятий по стабилизации состояния новорожденных в родильном зале на основании

нескольких зарубежных исследований. При анализе представленных данных можно увидеть, что использование СРАР, в том числе с продленным вдохом при необходимости, при стабилизации состояния новорожденных в родильном зале в большинстве случаев сопряжено со снижением частоты госпитализаций в отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и превосходит по эффективности альтернативные методы.

Приоритетный метод респираторной поддержки

Для дальнейшего ведения недоношенных новорожденных, родившихся на поздних сроках, в приоритете находятся неинвазивные методы респираторной терапии: СРАР, неинвазивная вентиляция, высокопоточные канюли [17]. V. Dumpra и соавт. [48] рекомендуют для стабилизации состояния ребенка в родильном зале и снижения риска развития бронхолегочной дисплазии раннее применение назального постоянного положительного давления в дыхательных путях (NCPAP) и заместительную терапию сурфактантом при наличии показаний. В случае респираторного дистресс-синдрома рекомендовано использование назальной прерывистой вентиляции под положительным давлением (NIPPV) с переходом на NCPAP сразу после окончания острой фазы, чтобы минимизировать повреждения легких.

Недавние исследования показывают высокую эффективность применения высокопоточных назальных канюль (HFNC — High-Flow Nasal Cannula) у детей на сроке гестации от 34 нед и более в виде значительного снижения продолжительности кислородотерапии, уменьшения частоты интубации трахеи и проведения механической вентиляции легких [49]. При этом увеличение размера интерфейса канюль HFNC способствует более корректной оксигенации и улучшению газообмена в результате повышения положительного давления в дыхательных

Таблица. Сравнительная характеристика мероприятий по стабилизации состояния новорожденных в родильном зале
Table. Comparative characteristics of measures to stabilize the condition of newborns in the delivery room

Авторы, год [ссылка]	Цель исследования	Участники	Ход исследования	Критерии эффективности	Исходы
D. Konstantelos et al., 2014 [45]	Оценка тактики ведения доношенных детей в родильном зале, рожденных путем кесарева сечения	Германия. 186 младенцев на сроке беременности >37 нед, родившихся путем кесарева сечения	Описательное многоцентровое исследование	1. Стабилизация состояния новорожденного 2. Респираторная поддержка (СРАР, метод продленного вдоха, отсасывание, ларингеальная маска)	75% младенцев, получившие СРАР, не нуждались в госпитализации в ОРИТН. Средняя продолжительность СРАР составила 7 мин
M.Y. Celebi et al., 2016 [46]	Оценка профилактического применения СРАР в родильном зале для детей, родившихся путем кесарева сечения	Турция. 259 детей, родившихся на сроке от 34 до 38 нед путем кесарева сечения	Проспективное одноцентровое рандомизированное исследование. 259 детей (134 получили профилактический СРАР в течение 20 мин на 5–10-й минуте после рождения, 125 детей — контрольная группа). Наблюдение в течение 12 ч после рождения	1. Необходимость госпитализации в ОРИТН 2. Частота развития ТТН	Частота госпитализаций в ОРИТН значительно ниже в группе применения профилактического СРАР. Различия по частоте ТТН отсутствовали
D. Mercadante et al., 2016 [47]	Определение необходимости в респираторной поддержке для поздних недоношенных, получавших лечение с применением продленного вдоха	Италия. 185 детей гестационного возраста от 34 до 36 нед	Рандомизированное одноцентровое исследование. 185 младенцев (93 в группе лечения, 92 — в контрольной группе)	1. Необходимость респираторной поддержки 2. Поступление в ОРИТН (в том числе в связи с РР)	Значительных различий потребности в респираторной поддержке или поступлении в ОРИТН не обнаружено
A. Osman et al., 2019 [42]	Определить влияние раннего СРАР с использованием Т-образного реаниматора на снижения тяжести и длительности ТТН	Египет. 64 младенца гестационного возраста от 34 до 40 нед, родившихся путем «элективного» кесарева сечения, имеющие признаки РР	Проспективное, двойное, слепое, рандомизированное одноцентровое исследование. 64 новорожденных (34 подключены к 20-минутной СРАР, 30 — к свободному потоку кислорода)	Потребность госпитализации в ОРИТН	Частота госпитализаций в ОРИТН в группе применения СРАР была ниже, чем у детей, получившими свободный поток кислорода

Примечание. СРАР — Constant Positive Airway Pressure — спонтанное дыхание с постоянным положительным давлением в конце выдоха; ОРИТН — отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных; ТТН — транзиторное тахипноэ новорожденных.

путях [50]. Применение высокопоточных назальных канюль снижает вероятность развития синдрома утечки воздуха [49]. На основании результатов мета-анализа, выполненного D. Wilkinson и соавт. [43], в который вошли 5 исследований (896 новорожденных), сделан вывод, что применение назальных канюль HFNC снижает частоту развития пневмоторакса. Продолжительность пребывания в стационаре детей, получавших респираторную поддержку методом HFNC, была меньше, чем у новорожденных, подключенных к СРАР [43]. Не менее важное преимущество метода состоит в том, что после экс-

тубации назальных канюль HFNC риск травмы носа и развития пневмоторакса ниже, чем при применении назального СРАР [34, 43, 51].

Лекарственная терапия респираторных расстройств у поздних недоношенных

В литературе в последние годы появляется все больше рекомендаций по лечению респираторных расстройств у поздних недоношенных детей с использованием неинвазивных методов респираторной поддержки наряду с введением препаратов сурфактанта по показаниям [16, 19, 40]. Для при-

нения решения о введении сурфактанта следует ориентироваться на уровень фракции кислорода во вдыхаемой воздушно-кислородной смеси (FiO_2). Согласно Европейскому консенсусу по ведению респираторного дистресс-синдрома от 2022 г. показанием к введению сурфактанта служит $\text{FiO}_2 > 0,30$ при давлении $\text{CPAP} \geq 6$ см водн. ст. [34]. Нужно отметить, что в Европейском консенсусе от 2022 г. приводятся данные в основном двух исследований NEOBS и SurfOn [17, 52]. В недавнем исследовании SurfOn, сравнивающем исходы ранней терапии сурфактантом и выжидательной тактики при респираторном дистрессе у 1552 детей с гестационным возрастом от 34^{0/7} до 38^{6/7} нед, демонстрируется значительная эффективность ранней терапии сурфактантом в виде снижения частоты респираторных заболеваний и уменьшения срока продолжительности лечения в стационаре на 2 дня и более [52]. Применение сурфактанта у поздних недоношенных и доношенных детей с респираторным дистресс-синдромом снижает смертность, риск развития синдрома утечки воздуха и легочной гипертензии, а также уменьшает продолжительность респираторной поддержки [53].

При выборе способа введения сурфактанта важно оценить его доступность и риски. Если ранее детям, рожденным в период умеренной и поздней недоношенности, рекомендовалось введение сурфактанта методом INSURE (Intubation–Surfactant–Extubation — интубация, введение сурфактанта, экстубация) то в последние несколько лет появилось больше работ, рекомендующих введение сурфактанта методом LISA (less invasive surfactant administration — менее инвазивное введение сурфактанта без предварительной интубации) [17, 34, 52]. В Бельгии большинство врачей-неонатологов выбирают менее инвазивный подход LISA, однако в случае необходимости повторного введения сурфактанта 45,6% респондентов вводят вторую дозу только после интубации и вентиляции легких по методу INSURE [52]. По результатам недавнего исследования NEOBS, опубликованного в 2021 г., эндотрахеальное введение сурфактанта методом LISA более предпочтительно (поскольку снижает частоту развития осложнений, связанных с респираторными расстройствами), чем метод INSURE [17, 34]. Метод LISA также рекомендуется использовать при лечении респираторного дистресс-синдрома по данным Европейского консенсуса от 2022 г. [34].

В современной неонатологии, помимо применения сурфактанта, рекомендуются и другие лекарственные средства для улучшения прогнозов и поддержания состояния новорожденного с респираторными расстройствами. К основным группам препаратов относятся бета-адреномиметики (например, салбутамол и адреналин), постнатальные кортикостероиды, диуретики [54, 55]. Данные Кокрановского обзора, проведенного в 2021 г., оценивающие

применение салбутамол у доношенных и поздних недоношенных детей, свидетельствуют о сокращении длительности респираторных расстройств при транзитном тахипноэ. Однако накопленные данные пока не подтверждают положительных результатов применения салбутамол на частоту использования инвазивной вентиляции. В этом аспекте данные об эффективности адреналина и постнатальных кортикостероидов также пока неубедительны [18]. Несколько исследований показали, что кортикостероиды могут снизить частоту развития респираторного дистресс-синдрома и потребность в реанимационных мероприятиях у поздних недоношенных детей [56]. Другие же исследования доказывают, что терапия кортикостероидами может оказывать негативное влияние на развитие нервной системы у поздних недоношенных [56–58].

Заключение

В структуре преждевременно родившихся детей поздние недоношенные новорожденные занимают ведущее место. Поздние недоношенные отличаются от доношенных новорожденных частотой и структурой заболеваемости, показателями смертности и, что очень важно, неблагоприятными долгосрочными исходами. Уже с первых минут жизни поздние недоношенные нуждаются в пристальном внимании: часто развивающаяся асфиксия, дыхательные нарушения приводят к необходимости реанимационных мероприятий. Перенесенная гипоксия и реанимационные мероприятия служат предикторами нарушений нейropsychического развития.

О целесообразности дородовой стероидной профилактики респираторных нарушений в медицинском мировом сообществе еще нет единого мнения. Последние международные рекомендации призывают к отказу от антенатального применения стероидов с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома на сроке гестации более 34 нед, аргументируя преобладанием вреда над пользой. Вопрос пренатальной стероидной профилактики, направленной на предупреждение транзитного тахипноэ новорожденных, также остается открытым.

Один ведущих факторов успешного выхаживания поздних недоношенных — правильно организованная респираторная поддержка. Современные исследования доказывают предпочтительность неинвазивных методов респираторной терапии у поздних недоношенных детей. «Золотым стандартом» в настоящее время признана CPAP -терапия, однако появляется много убедительных данных об эффективности и безопасности метода HFNC . Что касается метода продленного вдоха, то вопрос о безопасности остается открытым, в настоящее время рекомендуется не более чем однократное его применение в сочетании с методом CPAP . Высокопоточные назальные канюли в последнем консенсусе рекомендуются

как альтернатива СРАР. В комплексе с неинвазивной респираторной поддержкой большую эффективность показала терапия препаратами сурфактанта. Предпочтительным методом введения сурфактанта признана методика LISA. Прогноз респираторных расстройств у поздних недоношенных улучшается при раннем введении сурфактанта: снижается риск развития синдрома утечки воздуха и легочной гипертензии, а также уменьшается продолжительность респираторной поддержки. Кроме того, проводятся работы по изучению возможности применения салбутамола, адреналина, постнатальных стероидов

для улучшения ранних и поздних неонатальных исходов респираторных заболеваний у поздних недоношенных.

Важная задача состоит в уменьшении частоты преждевременных родов. Тенденция к ежегодному увеличению числа рождений на сроках гестации 34^{0/7}–36^{6/7} нед определяет необходимость совершенствования методов терапии и выхаживания этих детей. Лечение и профилактика респираторных расстройств и гипоксии имеет огромное значение в предотвращении неблагоприятных исходов у поздних недоношенных детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Сахарова Е.С., Кешисиян Е.А., Алямовская Г.А. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 1. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(3): 15–19. [Sakharova E.S., Keshishian E.S., Alyamovskaya G.A. Premature birth problem in modern stage of medical science development. Part 1. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62(3): 15–19. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–15–19
- Софронова Л.Н., Федорова Л.А., Кянксеп А.Н., Шеварева Е.А., Ялфимова Е.А. Поздние недоношенные — группа высокого риска ранних и отдаленных осложнений. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2018; 97(1): 131–140. [Sofronova L.N., Fedorova L.A., Kyanksep A.N., Shevareva E.A., Yalfimova E.A. Late preterm — a group of high risk of early and distant complications. Pediatriya im. G.N. Speranskogo 2018; 97(1): 131–140. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X-2018–97–1–131–140
- Киосов А.Ф. Поздние недоношенные дети: эпидемиологические аспекты, заболеваемость, тактика ведения. Доктор.Ру. 2019; 9(164): 19–24. [Kiosov A.F. Late Preterm Infants: Epidemiological Aspects, Morbidity, and Approaches to Medical Management. Doctor.Ru. 2019; 9(164): 19–24. (in Russ.)] DOI: 10.31550/1727–2378–2019–164–9–19–24
- Phillips R.M., Goldstein M., Hougland K., Nandyal R., Pizzica A., Santa-Donato A. et al. Multidisciplinary guidelines for the care of late preterm infants. J Perinatol 2013; 33 (Suppl 2): S5–22. DOI: 10.1038/jp.2013.53
- Яхьева-Онихимовская Д.А., Сенькевич О.А., Широкова А.С., Обухова Г.Г. Психофизическое развитие, содержание нейроспецифической энолазы и стресс-реализующих гормонов у «поздних недоношенных» детей в возрасте 4–6 лет. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии 2018; 4: 11–14. [Yahieva-Onikhimovskaya D.A., Senkevich O.A., Shirokova A.S., Obukhova G.G. Neuro-cognitive development, the level of neuronspecific enolase and stress hormones in «late preterm» infants aged 4–6 years. Vestnik neurologii, psichiatrii i neirokhirurgii 2018; 4: 11–15. (in Russ.)]
- Correia C., Rocha G., Flor-de-Lima F., Guimarães H. Respiratory morbidity in late preterm infants. Minerva Pediatr 2018; 70(4): 345–354. DOI: 10.23736/S0026 4946.16.04580–1
- Любшиус А. Поздний недоношенный: проблемы и вызовы. Status praesens. Педиатрия и неонатология. 2017; 1(36): 27–32. [Lyubshis A. Late preterm infants: issues and challenges. Status praesens. Status praesens. Pediatriya i neonatologiya 2017; 1(36): 27–32. (in Russ.)]
- Huff K., Rose R.S., Engle W.A. Late Preterm Infants: Morbidities, Mortality, and Management Recommendations. Pediatr Clin North Am 2019; 66(2): 387–402. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.12.008
- Jiang S., Lyu Y., Ye X.Y., Monterrosa L., Shah P.S., Lee S.K. et al. Intensity of delivery room resuscitation and neonatal outcomes in infants born at 33 to 36 weeks' gestation. J Perinatol 2016; 36(2): 100–105. DOI: 10.1038/jp.2015.156
- Тимофеева Л.А., Куртбая А.Р., Дегтярев Д.Н., Шарафутдинова Д.Р., Цой Т.А., Карпетян А.О. и др. Поздние недоношенные дети: насколько они нуждаются в специализированной медицинской помощи? Неонатология. Новости. Мнения. Обучение 2016; 4: 94–101. [Timofeeva L.A., Kirtbaya A.R., Degtyarev D.N., Sharafutdinova D.R., Tsoi T.A., Karapetyan A.O. et al. Late preterm infants: do they require neonatal intensive care or not? Neonatologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie 2016; 4: 94–101. (in Russ.)]
- Boyle J.D., Boyle E.M. Born just a few weeks early: does it matter? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013; 98(1): F85–88. DOI: 10.1136/archdischild-2011–300535
- Smith L.J., McKay K.O., van Asperen P.P., Selvadurai H., Fitzgerald D.A. Normal development of the lung and premature birth. Paediatr Respir Rev 2010; 11(3): 135–142. DOI: 10.1016/j.prrv.2009.12.006
- Mitchell N.A., Grimbly C., Rosolowsky E.T., O'Reilly M., Yaskina M., Cheung P.Y., Schmölzer G.M. Incidence and Risk Factors for Hypoglycemia During Fetal-to-Neonatal Transition in Premature Infants. Front Pediatr 2020; 8: 34. DOI: 10.3389/fped.2020.00034
- Adamkin D.H. Neonatal hypoglycemia. Semin Fetal Neonatal Med 2017; 22(1): 36–41. DOI: 10.1016/j.siny.2016.08.007
- Puopolo K.M., Benitz W.E., Zaoutis T.E.; Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Management of Neonates Born at ≤34 6/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. Pediatrics 2018; 142(6): e20182896. DOI: 10.1542/peds.2018–2896
- Hamilton B.E., Martin J.A., Osterman M.J.K., Division of Vital Statistics, National Center for Health Statistics. Births: Provisional Data for 2020. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. National Vital Statistics System NCHS reports: <https://www.cdc.gov/nchs/products/index.htm> / Ссылка активна на 11.06.2023.
- Debillon T., Tournoux P., Guellec I., Jarreau P.H., Flament C. Respiratory distress management in moderate and late preterm infants: The NEOBS Study. Arch Pediatr 2021; 28(5): 392–397. DOI: 10.1016/j.arcped.2021.03.010
- Bruschettini M., Hassan K.O., Romantsik O., Banzi R., Calevo M.G., Moresco L. Interventions for the management of transient tachypnoea of the newborn — an overview of systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev 2022; 2(2): CD013563. DOI: 10.1002/14651858.CD013563.pub2
- Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Жесткова М.А., Крешинская И.В., Ашерова И.К., Украинцев С.Е. и др.

- Неонатальная пульмонология: Монография. Под ред. Д.Ю. Овсянникова. Москва, 2022; 168. [Ovsyannikov D.Yu., Boytsova E.V., Zhestkova M.A., Krsheminskaya I.V., Asherova I.K., Ukraintsev S.E. et al. Neonatal pulmonology: Monograph. Ed. D.Yu. Ovsyannikov. Moscow, 2022; 168. (in Russ.)]
20. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Te Pas A. et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome — 2019 Update. *Neonatology* 2019; 115(4): 432–450. DOI: 10.1159/000499361
 21. Mitha A., Chen R., Altman M., Johansson S., Stephansson O., Bolk J. Neonatal Morbidities in Infants Born Late Preterm at 35–36 Weeks of Gestation: A Swedish Nationwide Population-based Study. *J Pediatr* 2021; 233: 43–50.e5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.02.066
 22. Consortium on Safe Labor, Hibbard J.U., Wilkins I., Sun L., Gregory K., Haberman S., Hoffman M. et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *AMA*. 2010;304(4):419–425. DOI: 10.1001/jama.2010.1015
 23. Steurer M.A., Jelliffe-Pawlowski L.L., Baer R.J., Partridge J.C., Rogers E.E., Keller R.L. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Late Preterm and Term Infants in California. *Pediatrics* 2017; 139(1): e20161165. DOI: 10.1542/peds.2016–1165
 24. Jain L., Eaton D.C. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006; 30(1): 34–43. DOI: 10.1053/j.semperi.2006.01.006
 25. Nair J., Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol* 2014; 38(2): 78–91. DOI: 10.1053/j.semperi.2013.11.004
 26. Colin A.A., McEvoy C., Castile R.G. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2010; 126(1): 115–128. DOI: 10.1542/peds.2009–1381
 27. Groom K.M. Antenatal corticosteroids after 34 weeks' gestation: Do we have the evidence? *Semin Fetal Neonatal Med* 2019; 24(3): 189–196. DOI: 10.1016/j.siny.2019.03.001
 28. Gulersen M., Gyamfi-Bannerman C., Greenman M., Lenchner E., Rochelson B., Bornstein E. Time interval from late preterm antenatal corticosteroid administration to delivery and the impact on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2021; 3(5): 100426. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2021.100426
 29. Arimi Y., Zamani N., Shariat M., Dalili H. The effects of betamethasone on clinical outcome of the late preterm neonates born between 34 and 36 weeks of gestation. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021; 21(1): 774. DOI: 10.1186/s12884-021-04246-x
 30. Gyamfi-Bannerman C., Thom E.A., Blackwell S.C., Tita A.T., Reddy U.M., Saade G.R. et al.; NICHD Maternal–Fetal Medicine Units Network. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2016; 374 (14): 1311–1320. DOI: 10.1056/NEJMoal516783
 31. McKinzie A.H., Yang Z., Teal E., Daggy J.K., Tepper R.S., Quinney S.K. et al. Are newborn outcomes different for term babies who were exposed to antenatal corticosteroids? *Am J Obstet Gynecol* 2021; 225(5): 536.e1–536.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.04.251
 32. Schmitz T., Doret-Dion M., Sentilhes L., Parant O., Claris O., Renesme L. et al.; BETADOSE trial study group; Groupe de Recherche en Obstétrique et Gynécologie. Neonatal outcomes for women at risk of preterm delivery given half dose versus full dose of antenatal betamethasone: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2022; 400(10352): 592–604. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01535-5
 33. WHO ACTION Trials Collaborators. Antenatal dexamethasone for late preterm birth: A multi-centre, two-arm, parallel, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *EClinicalMedicine* 2022; 44: 101285. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101285
 34. Sweet D.G., Carnielli V.P., Greisen G., Hallman M., Klebermass-Schrehof K., Ozek E. et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology* 2023; 120: 3–23. DOI: 10.1159/000528914
 35. Karnati S., Kollikonda S., Abu-Shaweesh J. Late preterm infants — Changing trends and continuing challenges. *J Pediatr Adolesc Med* 2020; 7(1): 36–44. DOI: 10.1016/j.jpam.2020.02.006
 36. Liu J. Lung ultrasonography for the diagnosis of neonatal lung disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(8): 856–861. DOI: 10.3109/14767058.2013.844125
 37. Rea G., Sperandio M., Di Serafino M., Vallone G., Tomà P. Neonatal and pediatric thoracic ultrasonography. *J Ultrasound* 2019; 22(2): 121–130. DOI: 10.1007/s40477-019-00357-6
 38. Mazmanyany P., Kerobyany V., Shankar-Aguilera S., Yousef N., De Luca D. Introduction of point-of-care neonatal lung ultrasound in a developing country. *Eur J Pediatr* 2020; 179(7): 1131–1137. DOI: 10.1007/s00431-020-03603-w
 39. Sharma D., Farahbakhsh N. Role of chest ultrasound in neonatal lung disease: a review of current evidences. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32(2): 310–316. DOI: 10.1080/14767058.2017.1376317
 40. Cattarossi L. Lung Ultrasound (LUS) and neonatal respiratory distress. *Ital J Pediatr* 2015; 41(Suppl 2): A13. DOI: 10.1186/1824-7288-41-S2-A13
 41. Ионов О.В., Киртбая А.Р., Балашова Е.Н., Косинова Т.А., Рындин А.Ю., Зубков В.В., и др. Результаты внедрения протокола стабилизации глубоководношенных новорожденных в родильном зале, включающего использование по показаниям продленного вдоха в комбинации с методом СРАР. *Неонатология. Новости. Мнения. Обсуждение* 2019; 2(24): 33–41. [Ionov O.V., Kirtbaya A.R., Balashova E.N., Kosinova T.A., Ryndin A.Yu., Zubkov V.V. et al. The results of the implementation of the stabilization protocol for very preterm infants newborns in the delivery room, including the use of prolonged inspiration in combination with the CPAP method. *Neonatologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie* 2019; 2(24): 33–41. (in Russ.)] DOI: 10.24411/2308-2402-2019-12002
 42. Osman A.M., El-Farrash R.A., Mohammed E.H. Early rescue Neopuff for infants with transient tachypnea of newborn: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 32: 597–603. DOI: 10.1080/14767058.2017.1387531
 43. Wilkinson D., Andersen C., O'Donnell C.P., De Paoli A.G., Manley B.J. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2(2): CD006405. DOI: 10.1002/14651858.CD006405.pub3
 44. Smithhart W., Wyckoff M.H., Kapadia V., Jaleel M., Kakilaya V., Brown L.S. et al. Delivery Room Continuous Positive Airway Pressure and Pneumothorax. *Pediatrics* 2019; 144(3): e20190756. DOI: 10.1542/peds.2019-0756
 45. Konstantelos D., Ifllaender S., Dinger J., Burkhardt W., Rüdigger M. Analyzing support of postnatal transition in term infants after c-section. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 225. DOI: 10.1186/1471-2393-14-225
 46. Celebi M.Y., Alan S., Kahvecioglu D., Cakir U., Yildiz D. et al. Impact of Prophylactic Continuous Positive Airway Pressure on Transient Tachypnea of the Newborn and Neonatal Intensive Care Admission in Newborns Delivered by Elective Cesarean Section. *Am J Perinatol* 2016; 33(1): 99–106. DOI: 10.1055/s-0035-1560041
 47. Mercadante D., Colnaghi M., Polimeni V., Ghezzi E., Fumagalli M., Consonni D., Mosca F. Sustained lung inflation in late preterm infants: a randomized controlled trial. *J Perinatol* 2016; 36(6): 443–447. DOI: 10.1038/jp.2015.222
 48. Dumpa V., Bhandari V. Non-Invasive Ventilatory Strategies to Decrease Bronchopulmonary Dysplasia-Where Are We

- in 2021? *Children (Basel)* 2021; 8(2): 132. DOI: 10.3390/chLildren8020132L
49. Мазманиян П.А., Даракчян М.А., Керопян В.В. Назальные канюли с высоким потоком при лечении дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных с гестационным возрастом >34 недель. *Неонатология. Новости. Мнения. Обучение* 2013; 2(2): 39–42. [Mazmanyanyan P.A., Darakchyan M.A., Keropyan V.V. Nasal cannulas with high flow in the treatment of respiratory disorders in premature newborns with gestational age >34 weeks. *Neonatologiya. Novosti. Mneniya. Obucheniye* 2013; 2(2): 39–42. (in Russ.)]
 50. Mazmanyanyan P., Mirzoyan E., Pinkham M., Tatkov S. Effect of cannula size on oxygen saturation during nasal high flow therapy in newborns. *Eur Respir J* 2022; 60: 4456. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.4456
 51. Mazmanyanyan P., Mellor K., Doré C.J., Modi N. A randomised controlled trial of flow driver and bubble continuous positive airway pressure in preterm infants in a resource-limited setting. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101(1): F16–20. DOI: 10.1136/archdischild-2015–308464
 52. Boyle E.M., Roehr C.C. Optimising the management of respiratory distress in late preterm and early term babies. *Infant* 2022; 18(4): 137–141.
 53. Cornette L., Mulder A., Debeer A., Malfilâtre G., Rigo V., Cools F., Danhaive O. Surfactant use in late preterm infants: a survey among Belgian neonatologists. *Eur J Pediatr* 2021; 180(3): 885–892. DOI: 10.1007/s00431–020–03806–1
 54. Cannavò L., Perrone S., Viola V., Marseglia L., Di Rosa G., Gitto E. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. *Int J Mol Sci* 2021; 22(22): 12504. DOI: 10.3390/ijms222212504
 55. Gupta N., Bruschettini M., Chawla D. Fluid restriction in the management of transient tachypnea of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 2(2): CD011466. DOI: 10.1002/14651858.CD011466.pub2
 56. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2(2): CD000065. DOI: 10.1002/14651858.CD000065
 57. Halliday H.L., Ehrenkranz R.A., Doyle L.W. Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2(1): CD001146. DOI: 10.1002/14651858.CD001146.pub2
 58. Halliday H.L., Ehrenkranz R.A., Doyle L.W. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2(1): CD001145. DOI: 10.1002/14651858.CD001145.pub2.

Поступила: 16.05.23

Received on: 2023.05.16

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Анализ РНК как перспективное направление диагностики в нефрологии

С.Л. Морозов^{1,2}, В.П. Пахомова², В.Ю. Воинова¹, В.В. Длин¹¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

RNA analysis as a promising area of diagnostics in nephrology

S.L. Morozov^{1,2}, V.P. Pakhomova², V.Yu. Voinova^{1,2}, V.V. Dlin¹¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В настоящее время традиционные диагностические инструменты не отвечают современным запросам. Методы молекулярной диагностики не только дополняют традиционные методы исследования, но и дают понимание с точки зрения молекулярной патофизиологии. Анализ матричной РНК — новая область, которая может произвести революцию в диагностике и лечении заболеваний почек. Изучение мРНК может быть применимо для диагностики и классифицирования заболеваний почек, прогнозирования прогрессирования нефропатий, контроля эффективности лечения и разработки современных подходов к терапии. Будучи новой областью, анализ мРНК сталкивается с рядом проблем и ограничений, однако с развитием технологий методика становится более доступной для применения в клинической практике.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, мРНК, экспрессия, биомаркеры, транскриптомика.

Для цитирования: Морозов С.Л., Пахомова В.П., Воинова В.Ю., Длин В.В. Анализ РНК как перспективное направление диагностики в нефрологии. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(4): 24–31. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-24-31

Today, medicine is at a stage when traditional diagnostic tools no longer meet current needs, which has led to the rapid development of molecular diagnostic methods that not only complement traditional research methods but also provide insight from the point of view of molecular pathophysiology. mRNA analysis is a new field that could revolutionize the diagnosis and treatment of kidney disease. The study of mRNA can be used for diagnosing and classifying kidney diseases, predicting the progression of nephropathies, monitoring the effectiveness of treatment, and developing modern approaches to therapy. As a new field, mRNA analysis faces a number of challenges and limitations, but as technology advances, the technique becomes more accessible for clinical use.

Key words: children, nephrotic syndrome, mRNA, expression, biomarkers, transcriptomics.

For citation: Morozov S.L., Pakhomova V.P., Voinova V.Yu., Dlin V.V. RNA analysis as a promising area of diagnostics in nephrology. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(4): 24–31 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-24-31

Развитие современной медицины находится на том этапе, когда традиционные диагностические инструменты уже не отвечают ее запросам. Это

© Коллектив авторов, 2023

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

Пахомова Виктория Павловна — лаборант-исследователь лаборатории клинической геномики и биоинформатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0009-0006-1646-8427

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., зам. дир. по трансляционной медицине, гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8491-0228

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., рук. отдела наследственных и приобретенных болезней почек им. проф. М.С. Игнатовой, зам. дир. по научной работе в педиатрии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0942-0103.

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

привело к стремительному развитию методов молекулярной диагностики, которые не только дополняют традиционные методы исследования, но и дают понимание механизмов заболеваний с точки зрения молекулярной патофизиологии [1]. Широкое внедрение в клиническую практику технологии секвенирования играет одну из ключевых ролей в диагностике многих заболеваний, однако накопление как клинического, так и лабораторного опыта вызывает необходимость более детального изучения патологии на постгеномном уровне, в том числе изучения динамических продуктов, таких как РНК [1, 2].

Проблемы современных диагностических подходов к заболеваниям почек

Заболевания почек — одна из наиболее распространенных и угрожающих жизни групп заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2019 г. от заболеваний почек умерли 1,3 млн человек [3]. Данная статистика обусловлена множеством факторов, из которых основные — сложность патофизиологических механизмов заболеваний

почек и низкая эффективность доступных диагностических инструментов.

На протяжении многих лет используются различные подходы для поиска потенциальных «идеальных» биомаркеров, позволяющих обеспечить раннюю и точную диагностику заболеваний почек. Однако существующие классические диагностические методы, такие как анализы мочи, крови, нефробиопсия, компьютерная томография и другие, основаны на клинико-лабораторной и морфологической оценке и, несмотря на свои преимущества, характеризуются ограниченной чувствительностью и специфичностью, а также неспособностью объяснить патофизиологический механизм заболевания [4–6]. В числе главных проблем классических диагностических методов в нефрологии можно выделить то, что многие хронические болезни почек, например диабетическая нефропатия, гломерулонефрит, наследственные нефропатии, обычно демонстрируют типичный клинический симптомокомплекс лишь на поздних стадиях, когда отмечается снижение функции почек, которое, как правило, необратимо [7, 8].

В частности, при диагностике хронической болезни почек одним из референтных методов является определение уровня креатинина в сыворотке крови, однако диагностически значимое увеличение его концентрации происходит при повреждении 40–50% паренхимы почек [6, 9]. Поздняя диагностика хронической болезни почек особенно характерна для пациентов с атипичной или стертой клинической картиной заболевания. Один из ярких примеров — частая поздняя диагностика диабетической нефропатии. Известно, что на ранних стадиях диабетическая нефропатия протекает бессимптомно и единственным маркером ее развития служит появление микроальбуминурии (>30 мг/сут). Однако замечено, что примерно у 30% пациентов с диабетической нефропатией этот симптом регрессирует и использование указанной методики в качестве основного скринингового теста затрудняет своевременную постановку диагноза у пациентов этой группы. Это увеличивает риск развития ранних осложнений, в том числе прогрессирования диабетической нефропатии вплоть до развития хронической почечной недостаточности [9, 10].

Наиболее существенный недостаток морфологических и клинических методов диагностики в том, что они не всегда позволяют точно определить причину заболевания и степень повреждения почек, а это может затруднить выбор наиболее эффективного лечения. В частности, распространенные методы клинико-лабораторной диагностики, такие как анализ крови и мочи, предоставляют лишь косвенные данные об изменениях в почках и не всегда могут быть информативны для понимания конкретных причин отклонений в показателях. Кроме того, получаемые результаты могут зависеть от влияния

других факторов. Например, уровень креатинина в сыворотке крови зависит от большого количества условий, среди которых возраст, раса, диета, сопутствующие заболевания и другие факторы, которые могут и усложнить интерпретацию данных [11].

Наиболее информативным методом диагностики заболеваний почек признано морфологическое исследование биоптата [12, 13]. При ряде нефрологических заболеваний нефробиопсия является «золотым стандартом», однако, несмотря на преимущества, существует масса ограничений для ее использования. Следует помнить, что биопсия относится к инвазивным методикам, которые чреваты серьезными осложнениями для пациента. Так, в метаанализе С.Д. Varnell и соавт. (2019) [14], проведенном на основе 23 исследований, выполнена статистическая обработка данных об осложнениях 5504 чрескожных биопсий почки под контролем ультразвука. В результате установлено, что в ходе биопсии у 11–18% больных развилась гематома, 0,9% больных нуждались в переливании крови и в 0,7% случаев требовались дополнительные медицинские вмешательства, в том числе оперативные [14]. Кроме того, сама методика имеет высокую стоимость и большой список противопоказаний, в связи с чем может быть доступной не для всех пациентов.

По этим причинам возникает необходимость разработки и интеграции в клиническую практику современных диагностических методов для выявления ранних стадий нефропатий, которые будут высокоинформативны и вместе с тем безопасны для пациентов. Одно из перспективных направлений, потенциально отвечающих данным критериям, — молекулярная диагностика, методы которой могут помочь не только определить конкретную причину заболевания, но также и прогнозировать его возможный исход и предложить эффективное лечение. Особый интерес в данной сфере представляют такие направления, как транскриптомика, протеомика и метаболомика, так как они позволяют оценить текущее состояние организма и могут зафиксировать молекулярные изменения в тканях почек на ранних стадиях заболевания.

Возможности молекулярной диагностики

Достижения в области молекулярной биологии за последние годы способствовали смещению тенденций современной медицины в сторону молекулярной диагностики и внедрению ее методик в повседневную клиническую практику. С помощью молекулярных методов появилась возможность ставить более точные диагнозы, прогнозировать течение заболевания, а также подбирать индивидуальные стратегии лечения для каждого пациента.

Методы молекулярной диагностики характеризуются универсальностью, высокой чувствительностью и специфичностью, высокой скоростью

получения результатов и возможностью автоматизации, что также снижает вероятность ошибок. Молекулярная диагностика также играет важную роль в понимании патогенеза заболеваний и способствует переходу к персонализированной медицине [2, 5, 7, 8]. Системное исследование генотипа и фенотипа может дать более полное представление о механизмах развития патологий, например изучение генетических нарушений клеточных органелл, таких как реснички, может дать представление о патогенезе цилиопатий [8, 15].

Молекулярная диагностика представляет собой группу методов, основанных на анализе молекулярных маркеров, в качестве которых могут выступать молекулы ДНК, РНК и белков. Эти методы позволяют обнаруживать генетические изменения, связанные с различными заболеваниями, включая онкологические, инфекционные и генетические нарушения. В отличие от морфоклинических исследований, которые основаны на визуальном анализе тканей и клеток и на анализе физиологических показателей, молекулярная диагностика позволяет получать более точную информацию о состоянии организма путем выявления конкретных генетических маркеров, которые могут быть связаны с определенными заболеваниями, а также о наличии определенных генетических предрасположенностей.

Молекулярная диагностика включает группу наук, также известных как «омики»: геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика и другие. Особый интерес представляет транскриптомика — область молекулярной биологии, которая исследует РНК, производимые клеткой в определенный момент времени, и таким образом позволяет сформировать профили экспрессии генов, т.е. определить, какие гены активны в данной клетке или ткани. Особенность экспрессии генов конкретного пациента может влиять на клиническое течение болезни, следовательно, транскриптомика открывает возможность применять индивидуальные подходы. Под область исследования транскриптомики включены все РНК-транскрипты организма: как кодирующие, так и не кодирующие. В нашей работе мы более подробно рассмотрим роль матричной РНК (мРНК) — молекулы, непосредственно демонстрирующей, какие гены экспрессируются в данный момент, так как она демонстрирует многообещающие результаты в выяснении молекулярных механизмов, лежащих в основе заболеваний почек [2].

Матричная РНК — это кодирующая молекула-посредник, которая отвечает за перевод генетической информации из ДНК в белки, и анализ мРНК может дать информацию не только о наличии предрасположенностей, но и о том, какие гены активны или неактивны при определенном заболевании или состоянии [16–18]. Используя анализ мРНК, возможно идентифицировать изменения в экспрессии, которые

могут быть связаны с повреждениями почек до того, как они станут заметными при использовании других тестов, что делает мРНК перспективным биомаркером [2]. Дополнительное преимущество заключается в возможности использования в качестве анализируемого материала не только непосредственно ткани почек, но и непочечные материалы, такие как периферическая кровь, моча. Это позволяет повысить точность диагностики без применения инвазивных методик. Например, образцы мРНК можно получить из клеток, содержащихся в моче, при этом, в отличие от исследования белков мочи, такие факторы, как протеинурия и канальцевая реабсорбция, оказывают сравнительно малое влияние на содержание мРНК [19, 20].

Данный метод позволяет обнаружить мРНК, кодирующую такие белки, как перфорин, гранзим В, интегрин (CD103), интерферон-С, TIM-3, гранулизин и другие, которые могут служить диагностическими маркерами острого отторжения почечного аллотрансплантата. Некоторые из маркеров, такие как гранулизин, позволяют еще на ранних стадиях диагностировать отторжение почечного аллотрансплантата, до повышения уровня креатинина в сыворотке крови, а такие маркеры, как CXCL-10 и CXCL-9, могут прогнозировать эпизод отторжения примерно за неделю до его начала [19, 21, 22].

Методы анализа мРНК также могут быть использованы для выявления предрасположенности к определенным нефропатиям и прогнозирования течения заболевания, что позволяет своевременно принимать профилактические меры. В частности, такие методы могут быть применены для диагностики и мониторинга состояния почечных трансплантатов. В своем исследовании W. Zhang и соавт. (2019) [23], наблюдая за пациентами с субклиническим острым клеточным отторжением почечного трансплантата через 3 мес после трансплантации, определили набор из 17 генов в клетках периферической крови, экспрессия которых коррелировала с субклиническим отторжением трансплантата. На основе этого набора генов была разработана диагностическая панель для анализа экспрессии мРНК заинтересованных генов, с помощью которой возможно определить иммунопатологический процесс в трансплантате задолго до того, как отреагирует креатинин сыворотки крови. Представленная диагностическая система на основе анализа мРНК продемонстрировала высокую чувствительность и воспроизводимость, что делает его высокоточным методом для мониторинга состояния трансплантата и выявления пациентов, склонных к острому отторжению и возможной потере трансплантата в будущем. Более того, этот метод позволяет наблюдать за трансплантатом без необходимости биопсии и до того, как появятся функциональные признаки повреждения [23].

Информация об экспрессии генов также полезна для понимания патогенеза заболевания и дальнейшей

разработки стратегии лечения. Анализ мРНК имеет большой потенциал в нефрологии, так как позволяет идентифицировать генные профили и особенности экспрессии, которые могут помочь в диагностике и лечении различных заболеваний почек.

Одним из крупнейших исследований в сфере молекулярной нефропатологии была работа K.I. Woroniecka и соавт. (2011) [24], посвященная анализу изменений транскриптов при диабетической нефропатии. В ходе изучения экспрессии генов в изолированных клубочках было замечено, что при диабетической нефропатии происходит выраженное (в 4–9 раз) снижение экспрессии генов, специфичных для подоцитов, таких как *NPHS1*, *NPHS2*, *SYNPO*, *WT1*, *PLCE1*, *PDXL*, *PLA2R1* и *VEGF*. Эти данные свидетельствуют о критической роли потери подоцитов в развитии диабетической нефропатии [24].

В ряде других транскриптомных исследований, также посвященных диабетической нефропатии, замечено, что при этом заболевании повышается экспрессия цитокинов, в частности CCL5 (RANTES), IL-6, TNF- α и CCL2 (MCP-1). Предполагается, что указанное явление может быть связано с чрезмерной активацией транскрипционного фактора NF- κ B (ядерный фактор «каппа-би»; nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) и сигнального пути JAK/STAT (янус-киназа — JAK/преобразователь сигнала и активатор транскрипционных белков — STAT), и может усугубляться эпигенетическими факторами. Дополнительные исследования обнаружили, что ингибирование CCL2 (C-C motif ligand 2) защищает от развития диабетической нефропатии в моделях животных с сахарным диабетом [10].

Транскриптомика также позволила продвинуться в изучении патогенеза аутоиммунных патологий. Известно, что нарушение соотношения субпопуляций Т-хелперов, в частности Th1/Th2, может приводить к аутоиммунным повреждениям почек. Исследования экспрессии мРНК TIM-3 — негативного регулятора Th1 — показали, что снижение экспрессии белка ведет к нарушению этого баланса, и это может свидетельствовать о потенциальной роли TIM-3 не только как биомаркера, но и как терапевтической мишени при аутоиммунных нефропатиях, например мембранозной нефропатии [25].

При оценке особенностей экспрессии генов иммунной системы при стероид-резистентном нефротическом синдроме была показана достоверно низкая экспрессия мРНК генов *KIR Inhibiting Subgroup 1*; *KIR Inhibiting Subgroup 2* и *KIR3*. Семейство генов *KIR* представляет трансмембранные гликопротеиды, локализованные на плазматической мембране, участвующие в образовании NK-клеток и Т-лимфоцитов, и взаимодействует с молекулами лейкоцитарного антигена человека (HLA) I класса, который экспрессируется на ядерных клетках всех типов. Снижение экспрессии генов семейства транс-

мембранных гликопротеинов, которые взаимодействуют с молекулами первого класса лейкоцитарного антигена человека (HLA I), может лежать в основе патогенеза стероид-резистентного нефротического синдрома и определять тяжесть его течения [26].

Анализ мРНК важен не только для постановки диагноза, но и для определения конкретного подтипа и особенностей патогенеза заболевания. В упомянутой ранее работе K.I. Woroniecka и соавт. (2011) [24] отмечена повышенная экспрессия транскриптов генов, связанных с воспалением и фиброзом, таких как *IGH* (в 14 раз), *C3* (в 6 раз), *COL1A2* (в 6 раз), *CXCL6* (в 5 раз) и *COL6A3* (в 4,6 раза). Это особенно интересно в контексте того, что диабетическая нефропатия считается невоспалительным заболеванием. Хотя наличие воспалительных маркеров, например C3 компонента комплемента, в клубочках было описано и ранее, тогда считалось, что белок пассивно захватывается пораженными клубочками. Однако данные по экспрессии компонентов комплемента в клубочках показывают, что C3 синтезируется локально. Следует отметить, что данное явление характерно только для 50–60% случаев, тем не менее оно коррелирует со степенью выраженности гломерулосклероза и вероятностью прогрессирования диабетической нефропатии, что ставит необходимость выделения новой подгруппы пациентов с данными патогенетическими особенностями [24].

В последнее время в клиническую медицину стали активно внедряться принципы фармакогеномики, благодаря которым посредством анализа экспрессии мРНК возможно предположить, какие результаты и эффекты принесет тот или иной вариант терапии для конкретного пациента, что может использоваться для определения наилучшего плана лечения. Такой подход может повысить эффективность лечения при минимизации нежелательных явлений.

Одна из актуальных проблем в медицине и, в частности, в нефрологии — резистентность к стероидным препаратам. D.M. Youssef и соавт. (2011) [27] провели исследование уровней экспрессии гена *MDR1* и растворимого рецептора интерлейкина-2 человека (sIL2R) в лимфоцитах детей с нефротическим синдромом, которые получали терапию кортикостероидами. У пациентов со стероидрезистентным синдромом было выявлено достоверное повышение уровня sIL2R и экспрессии гена *MDR1* по сравнению со стероидчувствительными пациентами, что подтверждает роль *MDR1* в патогенезе стероидрезистентности и свидетельствует о его потенциальной роли в качестве биомаркера нечувствительности к данной терапии [27].

Те же данные получены в исследовании С.Л. Морозова и соавт. (2021) [28], в котором продемонстрировано, что уровень экспрессии гена *ABCB1* у пациентов со стероидрезистентным вариантом нефротического синдрома был достоверно выше,

чем у пациентов, которые были чувствительны к стероидной терапии. Вместе с тем выявлены достоверные различия экспрессии *ABCB1* между стероидзависимыми и стероидчувствительными вариантами нефротического синдрома. В клинической практике больные со стероидзависимым нефротическим синдромом часто дают рецидивы заболевания на фоне отмены преднизолона, что, вероятнее всего, объясняется быстрой элиминацией преднизолона и в дальнейшем требует пересмотра схемы терапии.

Еще одно исследование на чувствительность к глюкокортикоидам проведено R. Donn и соавт. [29]. Глюкокортикоиды — эффективные иммуномодуляторы, однако ответ на данную терапию, в частности частота и характер побочных эффектов, зависит от индивидуальных особенностей пациента. Некоторые побочные эффекты, например остеопороз, могут привести к клинически значимым осложнениям. Чтобы определить генетические основы чувствительности, 100 здоровых добровольцев на основании дексаметазоновой пробы были распределены на наиболее чувствительных к глюкокортикоидам и наиболее устойчивых к ним. После анализа экспрессии было идентифицировано 98 генов, потенциально связанных с регуляцией глюкокортикоидов, среди которых особый интерес вызвал *BMPRII*. Продукт гена *BMPRII* служит модулятором передачи сигналов глюкокортикоидов, и при дополнительном изучении показана возможность использования транскриптов данного гена в качестве прогнозирования стероидчувствительности [29].

В целом за последние несколько лет транскриптомика проявила себя важным инструментом в клинической практике, и анализ мРНК постепенно выходит на передний рубеж научных и медицинских исследований, в том числе в области диагностики.

Перспективы и развитие метода анализа мРНК

Развитие методов анализа мРНК открывает новые возможности персонализированного подхода к изучению патологии на различных уровнях взаимодействия. Перспективы и возможности развития методов транскриптомики для нефропатологии весьма значительны. Как показано ранее, использование анализа мРНК в нефрологии может привести к разработке новых методов диагностики и лечения заболеваний почек, а также помочь в более глубоком понимании молекулярных механизмов, лежащих в их основе. Более широкое использование транскриптомики в клинической практике также может привести к улучшению диагностики и лечения заболеваний почек, что может значительно улучшить качество жизни пациентов и снизить затраты на здравоохранение.

Однако следует отметить, что эти методы все еще находятся в стадии разработки и усовершенствования и имеют ограничения, поэтому, несмотря на все преимущества, в настоящее время анализ мРНК

не может заменить полностью классические исследования. Комбинирование различных методов позволяет провести более точную диагностику и определить оптимальное лечение для пациента.

Одно из основных ограничений методов молекулярной диагностики в настоящее время — их высокая стоимость и сложность. Многие методы обуславливают необходимость специализированного оборудования и работы высококвалифицированных специалистов, что может быть недоступно для некоторых лабораторий и клиник. Некоторые методы могут давать ложноположительные или ложноотрицательные результаты. Например, такие методы, как секвенирование РНК, требуют обратной транскрипции РНК до кДНК, в ходе которой могут возникать ошибки в последовательности нуклеотидов, что может привести к неправильной интерпретации данных.

Еще одно ограничение состоит в необходимости использования качественных образцов биоматериала. При анализе мРНК необходимо использовать высококачественную РНК, что может представлять сложности при работе с тканями после долгого хранения или воздействия сторонних факторов, таких как температура. Одна из основных проблем выделения РНК заключается в том, что ее молекулы очень чувствительны к деградации рибонуклеазами. Неправильное хранение и оттаивание замороженного материала приводят к разрушению РНК [30].

Более того, не во всех исследованиях можно ориентироваться исключительно на транскриптомику: существуют данные, что только 1/3 белков с измененной экспрессией имеет соответствующие изменения на уровне мРНК [11]. Дополнительное применение методов протеомики и использование белковых биомаркеров позволит более точно отражать реальные биологические процессы, поэтому для достижения объективного результата рекомендуется использовать комбинации различных методов.

Тем не менее в будущем методы транскриптомики могут стать еще более точными и эффективными. С развитием технологий анализа экспрессии генов, а также анализа больших данных (big-data) станет возможным проводить более детальное исследование экспрессии в различных биоматериалах, а возможность автоматизации процессов приведет к снижению вероятности ошибок и повышению скорости исследований.

Потенциальный интерес, в частности, представляют методы машинного обучения и искусственного интеллекта, которые можно будет применить для анализа данных транскриптомики. Использование подобных технологий может значительно ускорить анализ данных и снизить стоимость методик. В последние годы интерес к технологиям глубокого обучения (deep learning) существенно вырос, и уже сейчас разрабатываются и интегрируются инструменты, способные обрабатывать большие данные и определять сложные

взаимосвязи. Так, в 2021 г. X. Shao и соавт. [31] представили высокопроизводительный предварительно обученный инструмент scDeepSort для определения клеточного типа при транскриптомике отдельных клеток методом scRNA-seq.

Помимо одиночных изменений мРНК, перспективным подходом представляется идентификация полных транскрипционных сетей, включающих различные транскрипционные факторы, промоторы, микроРНК и другие регуляторные элементы. Изучение коэкспрессии генов может помочь понять, какие гены работают вместе в определенных процессах и функциях клеток. Это позволяет выявлять новые биологические пути и механизмы, которые ранее не были известны, а также идентифицировать потенциальные терапевтические мишени. Совместно регулируемые гены могут быть связаны с несколькими клеточными путями, и анализ транскрипционных сетей может помочь определить их общий функциональный контекст. Такой подход представляется оправданным, поскольку дифференциальная экспрессия генов проявляет себя в первую очередь на транскриптомном уровне [16]. Для построения транскрипционных сетей также важно более детальное изучение роли микроРНК, так как одна микроРНК связывается с несколькими мРНК и соответственно одна мРНК может регулироваться несколькими микроРНК, что формирует сложную регуляторную сеть [31]. Эффекты изменения профиля экспрессии могут быть связаны как с отдельной микроРНК, так и со всей совокупностью микроРНК, влияющих на конкретную мРНК, и понимание всей системы взаимодействий в транскриптомике позволит более точно интерпретировать результаты молекулярных анализов [32].

В настоящее время существует большое количество инструментов и методов для изучения транскриптомики и оценки экспрессии генов, к которым относят микрочипы, секвенирование РНК (RNA-seq), количественную полимеразную цепную реакцию (a real-time polymerase chain reaction qPCR) и др. Эти инструменты и методики постоянно улучшаются и развиваются, что также способствует прогрессу в сфере исследования мРНК и интеграции данного метода в клиническую практику.

В последние годы перспективным инструментом для исследования экспрессии показала себя технология nCounter от компании Nanostring technologies, которая также была представлена на Банфской конференции по патологии аллотрансплантатов [33]. Технология использует надежный мультиплексный количественный анализ транскриптов практически любых типов образцов: кровь, лизаты, замороженные ткани, FFPE и т.д. Система построена на модификации технологии ДНК-микрочипов с использованием метода меченых мишеней флуоресцентными метками с уникальными цветовыми штрих-кодами и их

последующей детекцией. Метки имеют особое строение, состоящее из молекулярных зондов двух типов: таргетный (захватывающий) и репортерный (флуоресцирующий), причем основное преимущество этой технологии заключается в возможности использовать различные типы молекулярных мишеней: как ДНК, так и РНК и белков [2]. Одно из главных преимуществ этого метода по сравнению с существующими платформами экспрессии генов состоит в отсутствии этапов амплификации и обратной транскрипции, которые вносят изменчивость и повышают частоту ошибок. Кроме того, метод характеризуется высокой производительностью и чувствительностью, объединяя преимущества qPCR и NGS (next generation sequencing) [2, 33]. Наконец, Nanostring — относительно простой в использовании и высокоавтоматизированный метод, который не требует особой подготовки и занимает всего несколько минут рабочего времени. Это делает его доступным для широкого круга исследователей и позволяет быстро получать результаты исследований.

В нефрологии технология Nanostring используется для транскриптомных исследований почечных тканей и клеток, периферической крови и других материалов. Это позволяет выявлять изменения в экспрессии генов при различных заболеваниях почек, таких как гломерулонефрит, диабетическая нефропатия и др. На Банфской конференции была представлена расширенная нефрологическая панель В-НОТ, которая включает 770 генов, связанных с отторжением, толерантностью, вирусными инфекциями, иммунными реакциями и др. [33]. Эта панель протестирована в исследовании и подтверждена ее потенциальная возможность не только определить отторжение трансплантата, но и дифференцировать антителоопосредованное отторжение от Т-клеточного. Таким образом, технология Nanostring — эффективный инструмент для исследования механизмов развития заболеваний почек и может помочь в разработке новых методов диагностики и лечения.

Заключение

Активное развитие методов молекулярной диагностики заболеваний почек открывает большой раздел медицины, который можно назвать молекулярной нефропатологией. Дальнейшее изучение заболеваний почек с позиции молекулярной биологии позволит понять патогенез многих заболеваний и решить ряд проблем с позиций персонализированной терапии, которая учитывает индивидуальные особенности пациента.

Анализ мРНК — это новая область, которая может произвести революцию в диагностике и лечении заболеваний почек. Изучение мРНК может быть применимо для диагностики и классифицирования заболеваний почек, прогнозирования прогрессиру-

вания нефропатий, контроля эффективности лечения и разработки современных подходов к терапии. Будучи новой областью, анализ мРНК сталкивается с рядом проблем и ограничений, однако с развитием технологий методика становится более доступной для применения в клинической практике. В частности, новая технология Nanostring совместила в себе такие преимущества, как скорость, точность, высокую производительность и автоматизацию, показав себя как крайне эффективный инструмент для анализа экспрессии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Морозов С.Л., Длин В.В., Сухоруков В.С., Воронкова А.С. Молекулярная нефропатология: новые возможности диагностики заболеваний почек. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(3): 32–36. [Morozov S.L., Dlin V.V., Sukhorukov V.S., Voronkova A.S. Molecular nephropathology: new possibilities for diagnosing kidney diseases. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2017; 62(3): 32–36. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–32–36
2. Морозов С.Л., Воронкова А.С., Длин В.В., Туркина Т.И., Сухоруков В.С. Анализ экспрессии генов по технологии nCounter Nanostring в медицинских исследованиях: опыт использования у детей с нефротическим синдромом. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64(1): 110–115. [Morozov S.L., Voronkova A.S., Dlin V.V., Turkina T.I., Sukhorukov V.S. Analysis of gene expression using nCounter Nanostring technology in medical research: experience of use in children with nephrotic syndrome. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2019; 64(1): 110–115. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–1–110–115
3. Neuen B.L., Bello A.K., Levin A., Lunney M., Osman M.A., Ye F. et al. National health policies and strategies for addressing chronic kidney disease: Data from the International Society of Nephrology Global Kidney Health Atlas. PLOS Glob Public Health 2023; 3(2): e0001467. DOI: 10.1371/journal.pgph.0001467
4. Морозов С.Л., Аксенова М.Е. Первичный нефротический синдром у детей. Перспективы персонализированной терапии. Практическая Медицина 2018; (8): 39–42. [Morozov S.L., Aksenova M.E. Primary nephrotic syndrome in children. Prospects for personalized therapy. Prakticheskaya Meditsina 2018; 8: 39–42. (in Russ.)]
5. Игнатова М.С., Длин В.В. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(6): 29–44. [Ignatova M.S., Dlin V.V. Nephrotic syndrome: past, present and future. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2017; 62(6): 29–44. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–29–44
6. Liu K-Z., Tian G., Ko A.C.-T., Geissler M., Brassard D., Veres T. Detection of renal biomarkers in chronic kidney disease using microfluidics: progress, challenges and opportunities. Biomed Microdevices 2020; 22(2): 29. DOI: 10.1007/s10544–020–00484–6
7. Длин В.В., Морозов С.Л. Персонализированная терапия в детской нефрологии: проблемы и перспективы. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 66(2): 6–12. [Dlin V.V., Morozov S.L. Personalized therapy in pediatric nephrology: problems and prospects. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2021; 66(2): 6–12. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–6–12
8. Игнатова М.С., Морозов С.Л., Крыганова Т.А., Шенцева Д.В., Назарова Н.Ф., Конькова Н.Е. et al. Современные представления о врожденных аномалиях органов мочевой системы (синдром САКУТ) у детей. Клиническая нефрология 2013; 2: 58–64. [Ignatova M.S., Morozov S.L., Kryganova T.A., Shentseva D.V., Nazarova N.F., Konkova N.E. et al. Modern ideas about congenital anomalies of the urinary system (CAKUT syndrome) in children. Klinicheskaya nefrologiya 2013; 2: 58–64. (in Russ.)]
9. Mizdrak M., Kumrić M., Kurir T.T., Božić J. Emerging biomarkers for early detection of chronic kidney disease. JPM 2022; 12(4): 548. DOI: 10.3390/jpm12040548
10. Reidy K., Kang H.M., Hostetter T., Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. J Clin Invest 2014; 124(6): 2333–2340. DOI: 10.1172/JCI72271.
11. Yan Z., Wang G., Shi X. Advances in the progression and prognosis Biomarkers of chronic kidney disease. Front Pharmacol 2021; 12: 785375. DOI: 10.3389/fphar.2021.785375
12. Длин В.В., Морозов С.Л. Нефротический синдром: возможна ли персонализированная терапия? Обзор. Педиатрия. Восточная Европа 2023; 11(1): 65–76. [Dlin V.V., Morozov S.L. Nephrotic syndrome: Is personalized therapy possible? Review. Pediatriya. Vostochnaya Evropa 2023; 11(1): 65–76. (in Russ.)] DOI: 10.34883/PI.2023.11.1.007
13. Морозов С.Л., Коваль Н.Ю., Столяревич Е.С., Пирозиева О.Р., Лепяева Т.В., Никишина Т.А. и др. Волчаночный нефрит как актуальная проблема педиатрической нефрологии. Клинический пример люпус нефрита I класса у ребенка с нефротическим синдромом. Практическая Медицина 2022; 20(2): 13–19. [Morozov S.L., Koval N.Yu., Stolyarevich E.S., Piruzieva O.R., Lepaeva T.V., Nikishina T.A. et al. Lupus nephritis as an actual problem of pediatric nephrology. A clinical example of class I lupus nephritis in a child with nephrotic syndrome. Prakticheskaya meditsina 2022; 20(2): 13–19. (in Russ.)]
14. Varnell C.D., Stone H.K., Welge J.A. Bleeding complications after pediatric kidney biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. CJASN. 2019; 14(1): 57–65. DOI: 10.2215/CJN.05890518
15. Floege J., Mak R.H., Molitoris B.A., Remuzzi G., Ronco P. Nephrology research — the past, present and future. Nat Rev Nephrol 2015; 11(11): 677–687. DOI: 10.1038/nrneph.2015.152
16. Molecular biology of the cell. 5th ed. Editor: B. Alberts New York: Garland Science; 2008: 1392.
17. Crick F.H. The genetic code—yesterday, today, and tomorrow. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1966; 31: 1–9.
18. Moore M.J., Proudfoot N.J. Pre-mRNA processing reaches back to transcription and ahead to translation. Cell 2009; 136(4): 688–700. DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.001
19. Van De Vrie M., Deegens J.K., Eikmans M., Van Der Vlag J., Hilbrands L.B. Urinary MicroRNA as Biomarker in Renal Transplantation. Am J Transplant 2017; 17(5): 1160–1166. DOI: 10.1111/ajt.14082

20. Li B., Hartono C., Ding R., Sharma V.K., Ramaswamy R., Qian B. et al. Noninvasive diagnosis of renal-allograft rejection by measurement of messenger RNA for perforin and granzyme B in urine. *N Engl J Med* 2001; 344(13): 947–954. DOI: 10.1056/NEJM200103293441301
21. Mas V.R., Dumur C.I., Scian M.J., Gehrau R.C., Maluf D.G. MicroRNAs as biomarkers in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13(1): 11–19. DOI: 10.1111/j.1600–6143.2012.04313.x
22. Ilflingseder J., Reindl-Schwaighofer R., Sunzenauer J., Kainz A., Heinzl A., Mayer B. et al. MicroRNAs in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30(6): 910–917. DOI: 10.1093/ndt/gfu280
23. Zhang W., Yi Z., Keung K.L., Shang H., Wei C., Cravedi P. et al. A peripheral blood gene expression signature to diagnose subclinical acute rejection. *JASN [Internet]* 2019; 30(8): 1481–1494. DOI: 10.1681/ASN.2018111098
24. Woroniecka K.I., Park A.S.D., Mohtat D., Thomas D.B., Pullman J.M., Susztak K. Transcriptome analysis of human diabetic kidney disease. *Diabetes* 2011; 60(9): 2354–2369. DOI: 10.2337/db10–1181
25. Kalantari S., Nafar M. A comprehensive narrative review of diagnostic biomarkers in human primary membranous nephropathy. *Biomark Med* 2017; 11(9): 781–797. DOI: 10.2217/bmm-2017–0081
26. Морозов С.Л. Особенности экспрессии генов иммунной системы при стероидрезистентном нефротическом синдроме. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(4): 221–222. [Morozov S.L. Peculiarities of immune system gene expression in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2018; 63(4): 221–222. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065-congress-2018
27. Youssef D.M., Elbehidy R.M., Abdelhalim H.S., Amr G.E. Soluble interleukine-2 receptor and MDR1 gene expression levels as inflammatory biomarkers for prediction of steroid response in children with nephrotic syndrome. *Iran J Kidney Dis* 2011; 5(3): 154–161.
28. Морозов С.Л., Воронкова А.С., Длин В.В. Значение экспрессии гена *ABCB1* у детей с идиопатическим нефротическим синдромом. *Нефрология* 2021; 25(1): 83–89. [Morozov S.L., Voronkova A.S., Dlin V.V. Significance of *ABCB1* gene expression in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Nefrologiya* 2021; 25(1): 83–89. (in Russ.)] DOI: 10.36485/1561–6274–2021–25–1–83–89
29. Donn R., Berry A., Stevens A., Farrow S., Betts J., Stevens R. et al. Use of gene expression profiling to identify a novel glucocorticoid sensitivity determining gene, *BMPRII*. *FASEB J* 2007; 21(2): 402–414. DOI: 10.1096/fj.06–7236com
30. Eikmans M., Baelde H.J., De Heer E., Bruijn J.A. Messenger RNA assessment in clinical nephrology: perspectives and progress of methodology. *Nephrol Dialys Transplant* 2005; 20(12): 2598–2601. DOI: 10.1093/ndt/gfi176
31. Shao O., Yang H., Zhuang X., Liao J., Yang P., Cheng J. et al. scDeepSort: a pre-trained cell-type annotation method for single-cell transcriptomics using deep learning with a weighted graph neural network. *Nucleic Acids Res* 2021; 49(21): e122–e122. DOI: 10.1093/nar/gkab775
32. Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Кутырина И.М. Современные представления о роли микроРНК при диабетической нефропатии: потенциальные биомаркеры и мишени таргетной терапии. *Сахарный диабет* 2017; 20(1): 42–50. [Kamyshova E.S., Bobkova I.N., Kutyrina I.M. Modern ideas about the role of microRNAs in diabetic nephropathy: potential biomarkers and targets for targeted therapy. *Saharnyi diabet* 2017; 20(1): 42–50. (in Russ.)] DOI: 10.14341/DM8237
33. Mengel M., Loupy A., Haas M., Roufosse C., Naesens M., Aklonis E. et al. Banff 2019 Meeting Report: Molecular diagnostics in solid organ transplantation—Consensus for the Banff Human Organ Transplant (B-HOT) gene panel and open source multicenter validation. *Am J Transplant* 2020; 20(9): 2305–2317. DOI: 10.1111/ajt.16059

Поступила: 17.05.23

Received on: 2023.05.17

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

The work was supported by the State Assignment «Clinical and molecular genetic criteria for predicting the effectiveness of steroid and immunosuppressive therapy for primary nephrotic syndrome in children» No. 200080056

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Клиническая адаптация и состояние врожденного и гуморального иммунитета у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, получавших орофарингеальное введение молозива

Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, А.А. Маханек, Д.А. Абакарова, П.А. Кадочникова, С.В. Бычкова, А.В. Устюжанин, К.П. Шакирова

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Clinical adaptation and the state of innate and humoral immunity of premature infants with extremely low body weight who received oropharyngeal administration of colostrum

G.N. Chistyakova, I.I. Remizova, A.A. Makhaneck, D.A. Abakarova, P.A. Kadochnikova, S.V. Bychkova, A.V. Ustyuzhanin, K.P. Shakirova

Ural Scientific Research Institute of Maternity and Child Care, Yekaterinburg, Russia

Грудное молоко — оптимальный продукт питания недоношенных детей. Однако тяжелое состояние недоношенных новорожденных обуславливает необходимость проведения комплекса первичной реанимационной помощи в условиях родильного блока, что делает невозможным осуществление раннего прикладывания к груди и начала грудного вскармливания. В настоящее время неонатальным сообществом активно обсуждается вопрос об иммунных эффектах альтернативного метода орофарингеального введения молозива на адаптацию ребенка в условиях внеутробного существования.

Цель исследования. Оценка клинических исходов, состояния моноцитарного звена иммунитета, продукции sIgA в копрофильтратах у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, получавших молозиво в первые часы жизни.

Материалы и методы. Обследованы 39 недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, получавших орофарингеальное введение молозива. Методом проточной лазерной цитофлуориметрии определяли экспрессию моноцитов CD14+CD282+, CD14+CD284+, CD14+HLA-DR, CD14+CD64+, CD14+CD11b+, CD14+CD11c+ и фагоцитарную способность мононуклеаров в сыворотке крови. Концентрацию секреторного IgA оценивали в копрофильтратах.

Результаты. У недоношенных детей, не получавших молозиво орофарингеально, отмечалось повышение лейкоцитарного фагоцитоза, уровня экспрессии моноцитов, что было обусловлено повышенной инфекционной заболеваемостью. Мукозальный иммунитет детей, получавших молозиво, характеризовался повышенной концентрацией секреторного IgA.

Заключение. У детей, получавших орофарингеальное введение молозива, наблюдаются более быстрая коррекция транзиторной гипогликемии после рождения, меньшая продолжительность парентерального питания, большая масса тела к моменту выписки, снижение частоты развития инфекционной патологии.

Ключевые слова: недоношенные дети, орофарингеальное введение молозива, иммунитет.

Для цитирования: Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Маханек А.А., Абакарова Д.А., Кадочникова П.А., Бычкова С.В., Устюжанин А.В., Шакирова К.П. Клиническая адаптация и состояние врожденного и гуморального иммунитета у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, получавших орофарингеальное введение молозива. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(4): 32–38. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–4–32–38

Breast milk is the optimal food for premature infants. However, the serious condition of premature newborns requires a complex of primary resuscitation care in the maternity unit, which makes it impossible to carry out early attachment to the breast and start breastfeeding. Currently, the neonatal community is actively discussing the immune effects of an alternative method of oropharyngeal administration of colostrum on the child's adaptation to extrauterine existence.

Purpose. To assess the clinical outcomes, the state of the monocytic immunity, the production of sIgA in coprofiltrates in premature infants with extremely low body weight who received colostrum in the first hours of life.

Material and methods. 39 premature infants with extremely low body weight who received oropharyngeal administration of colostrum were examined. The expression of CD14+CD282+, CD14+CD284+, CD14+HLA-DR, CD14+CD64+, CD14+CD11b+, CD14+CD11c+ monocytes and the phagocytic ability of mononuclear cells in blood serum were determined by laser flow cytometry. The secretory IgA concentration was assessed in coprofiltrates.

Results. In premature infants who did not receive oropharyngeal colostrum, there was an increase in leukocyte phagocytosis, the level of monocyte expression, which was due to an increased infectious morbidity. Mucosal immunity of children who received colostrum was characterized by an increased concentration of secretory IgA.

Conclusion. It was found that children who received oropharyngeal administration of colostrum have a faster correction of transient hypoglycemia after birth, a shorter duration of parenteral nutrition, greater body weight at the time of discharge, and a decrease in the incidence of infectious pathology.

Key words: newborn infants, extremely low birth weight, immunity, oropharyngeal colostrum.

For citation: Chistyakova G.N., Remizova I.I., Makhaneck A.A., Abakarova D.A., Kadochnikova P.A., Bychkova S.V., Ustyuzhanin A.V., Shakirova K.P. Clinical adaptation and the state of innate and humoral immunity of premature babies with extremely low body weight who received oropharyngeal administration of colostrum. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68(4): 32–38 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–4–32–38

Важное значение для развития и состояния здоровья новорожденных имеет грудное молоко, которое влияет на всю дальнейшую жизнь ребенка. Отсрочка грудного вскармливания во времени (от 2 до 23 ч) увеличивает риск летального исхода детей в первый месяц жизни в 1,3 раза [1]. Кроме питательных веществ, грудное молоко содержит большое количество иммунных составляющих (секреторный IgA, лактоферрин, факторы роста, лизоцим, цитокины — интерферон- α , интерферон- γ , интерлейкины IL-2, IL-6, IL-1b, лизоцим, муцин, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), которые участвуют в запуске реакций врожденного иммунитета [2–4].

Молозиво — первый секрет, который синтезируется молочными железами женщины в первые дни после родов. Содержание иммунологических компонентов в молозиве женщин, родивших раньше срока, выше, что обуславливается более поздним закрытием эпителиальных соединений желез и представляет собой своеобразный защитно-компенсаторный механизм для недоношенных детей [5–8]. Иммунные факторы молозива поглощаются слизистой оболочкой ротовой полости, активируют иммунную систему кишечника посредством мукозассоциированной лимфоидной ткани. Здесь одним из ключевых защитных факторов от инвазии микроорганизмов служит

секреторный иммуноглобулин A (sIgA), который контактирует с мукозассоциированной лимфоидной тканью и индуцирует гуморальные адаптивные иммунные ответы [9].

В связи с этим грудное молоко признано оптимальным продуктом питания недоношенных и больных детей, находящихся в неонатальных подразделениях. Однако тяжелое состояние недоношенных детей при рождении обуславливает необходимость проведения комплекса первичной реанимационной помощи в условиях родильного блока, что делает невозможным осуществление раннего прикладывания к груди и начала грудного вскармливания. На протяжении последнего десятилетия зарубежными исследователями обсуждается вопрос об иммунных эффектах альтернативного метода орофарингеального введения молозива на адаптацию ребенка в условиях внеутробного существования.

В пилотном исследовании N.A. Rodriguez и соавт. (2010) [10] продемонстрировано изменение концентраций sIgA и лактоферрина в моче и трахеобронхиальном аспирате у новорожденных, получавших молозиво начиная с 48 ч жизни в начале исследования и спустя 2 нед, однако значительное варьирование показателей и малая выборка не позволили авторам выявить статистически значимых различий [10]. Спустя несколько лет при проведении аналогичного исследования другими учеными продемонстрированы сниженное содержание провоспалительного цитокина IL-1 β и увеличение продукции секреторного IgA в слюне и моче, а также повышение концентрации лактоферрина в моче у новорожденных, получавших орофарингеальное введение молозива [11, 12]. Ожидалось, что использование этого метода окажет положительное влияние на клинические постнатальные исходы у недоношенных новорожденных, однако имеющиеся в литературе данные, касающиеся снижения частоты развития инфекционно-воспалительных заболеваний (сепсис, пневмония, неспецифический энтероколит), весьма противоречивы, что и определило цель настоящей работы.

Цель исследования: оценка клинических исходов, состояния моноцитарного звена иммунитета, продукции sIgA в копрофильтратах у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, получавших молозиво в первые часы жизни.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено обследование 39 недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела, которые были разделены на 2 группы: 1-ю группу (основную) составили 19 детей, получавшие при рождении молозиво методом орофарингеального введения; 2-ю группу (группу сравнения) — 20 новорожденных, не получавших молозиво. Критерии включения: недоношенные новорожденные со сроком гестации 24–27 нед 6 дней включительно.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Чистякова Гузель Нуховна — д.м.н., проф., рук. отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0002–0852–6766 e-mail: chistyakovagn@niiomm.ru

Ремизова Ирина Ивановна — к.б.н., ст. науч. сотр. отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0002–4238–4642

Маханек Анна Алексеевна — мл. науч. сотр. отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0002–2834–6754

Абакарова Диана Арсеновна — мл. науч. сотр. отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста, врач-неонатолог Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0002–2900–4422

Кадочникова Полина Андреевна — очный асп., врач-неонатолог Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0002–1116–3214

Бычкова Светлана Владимировна — к.м.н., вед. науч. сотр. организационно-методического отдела Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0002–8892–7585

Устюжанин Александр Владимирович — к.м.н., вед. науч. сотр. отделения иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0001–8521–7652

Шакирова Ксения Павловна — к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, аспирант Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества, ORCID: 0000–0001–8183–0089

620028 Екатеринбург, ул. Репина д. 1

Критерии исключения: новорожденные с различными генетическими аномалиями, врожденными пороками развития, от матерей с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, с гемолитической болезнью новорожденного. Роды проходили на базе ФГБУ «Уральский НИИ охраны материнства и младенчества» Минздрава России. Исследование одобрено локальным этическим комитетом института. От всех женщин получено информированное согласие на использование биологического материала их детей в научных целях.

Оценку уровня глюкозы в сыворотке крови осуществляли глюкозооксидазным методом (в пуповинной крови, через 4 и 6 ч после рождения), С-реактивного белка — методом иммунотурбидиметрии (через 12 ч после рождения), общего белка — биуретовым методом на 1-е сутки жизни. Концентрацию секреторного IgA (sIgA) оценивали в копрофильтратах — на 7–10-е сутки жизни и в постконцептуальном возрасте (ПКВ) 37–40 нед, в молозиве и грудном молоке — на 1-е и 7–10-е сутки жизни с использованием тест-систем Immundiagnostik (Германия).

Уровень экспрессии моноцитов (CD14+CD282+, CD14+CD284+, CD14+HLA-DR, CD14+CD64+, CD14+CD11b+, CD14+CD11c+) и фагоцитарную способность мононуклеаров в пуповинной крови и ПКВ 37–40 нед определяли с помощью проточной лазерной цитофлуориметрии на анализаторе FACS Calibur (Becton Dickinson, США) с использованием наборов моноклональных антител того же производителя и реагентов Phagotest (Glycotop, Германия).

Бактериологическое исследование кала осуществляли культуральным методом на 1–3, 5–7, 30-е сутки жизни и в ПКВ 37–40 нед в соответствии с приказом Министерства здравоохранения СССР №535 от 22 апреля 1985 года «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Дисбактериоз и микробиологические нарушения кишечника устанавливали на основании приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации №231 от 09.06.2003 г. «Об утверждении отраслевого стандарта. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

Орофарингеальное введение молозива проводили запатентованным нами способом (патент на изобретение RU 2709258 C1, 17.12.2019). Непосредственное сцеживание молозива из молочных желез осуществляли в операционно-родовом блоке после рождения ребенка. Перед манипуляцией обработку рук выполняли с правилами асептики и антисептики. Манипуляцию проводил неонатолог. Молозиво вводили через 30–40 мин после рождения ребенка и проведения необходимого комплекса первичной реанимационной помощи. Сцеженное молозиво вводили в ротовую полость ребенка вдоль слизистой оболочки правой и левой щеки по направлению к ротоглотке с помощью одноразовой стерильной пипетки в объеме по 0,35 мл (7 капель) с каждой стороны в течение 2 мин. Повторное сцеживание молозива проводили по месту нахождения женщины в той же последовательности, и вводили ребенку молозиво в течение первых 6 ч жизни в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2016, IBM SPSS Statistics 23.0. Для качественных признаков указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, для проверки статистических гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот использовали критерии χ^2 -квадрат и Фишера. Количественные показатели представляли в виде медианы (*Me*), нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го перцентилей, P25 и P75). При сравнении групп использовали непараметрический критерий *U* Манна–Уитни. Уровень значимости (*p*) принимали равным или менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Все новорожденные, включенные в исследование, были сопоставимы по способу родоразрешения (более 90% детей обеих групп были рождены путем кесарева сечения), гестационному возрасту ($27 \pm 0,94$ и $26,5 \pm 1,08$ нед; $p > 0,05$), антропометрическим показателям (табл. 1).

После рождения дети из оперативно-родового блока поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Тяжелое состояние при рождении было обусловлено наличием респираторного дистресс-синдрома, который реги-

Таблица 1. Антропометрические показатели обследованных детей ($M \pm SD$)

Table 1. Anthropometric indicators of children ($M \pm SD$)

Показатель	1-я группа ($n=19$), получали молозиво	2-я группа ($n=20$), не получали молозиво
Масса, г	$816 \pm 178,64$	$896,5 \pm 79,58$
Длина, см	$33,8 \pm 2,74$	$34,9 \pm 1,85$
Окружность головы, см	$24,6 \pm 1,95$	$25,6 \pm 1,50$
Окружность груди, см	$22,2 \pm 2,52$	$23,0 \pm 2,4$

Примечание. $p > 0,05$ для всех сравнений.

стрировался у всех детей. В 68,4 и 60% случаев новорожденные соответственно 1-й и 2-й групп нуждались в искусственной вентиляции — ИВЛ ($p>0,05$). Респираторная поддержка СРАР (Continuous Positive Airway Pressure, постоянное положительное давление в дыхательных путях) проводилась 42,1 и 40% ($p>0,05$) соответственно в основной группе и группе сравнения. Препараты сурфактанта вводили всем новорожденным на этапе операционно-родового блока.

При исследовании уровня общего белка при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных до начала проведения парентерального питания статистически значимых различий между исследуемыми группами детей не выявлено ($42,08\pm9,12$ и $41,30\pm5,44$ г/л; $p>0,05$). Согласно данным литературы у недоношенных детей, особенно с экстремально низкой массой тела, регистрируется дефицит запасов гликогена при рождении, который расходуется за счет анаэробного гликолиза; следовательно, для предотвращения гипогликемии необходимо устойчивое потребление экзогенной глюкозы [13, 14]. После двукратного введения молозива у недоношенных детей наблюдалось увеличение концентрации глюкозы, уровень которой статистически значимо превышал показатели группы сравнения (табл. 2).

Необходимо отметить, что содержание глюкозы у новорожденных, получавших молозиво, восстанавливалось значительно быстрее — через 4 и 6 ч концентрация статистически значимо повышалась (см. табл. 2). У детей 2-й группы увеличение концентрации глюкозы регистрировалось только через 6 ч ($p<0,001$). Уровень С-реактивного белка, свидетельствующий о наличии воспалительного процесса, через 12 ч после рождения у детей основной группы был в 1,5 раза ниже, чем у детей группы сравнения: $6,5$ [4,4; 22,9] против $9,82$ [3,8; 38,8] г/л ($p=0,04$).

Достоверных различий между группами по частоте неврологических нарушений, риска реализации бронхолегочной дисплазии и ретинопатии новорожденных с экстремально низкой массой тела также не установлено. В динамике периода наблюдения и к моменту выписки из стационара (ПКВ 37–40 нед) у недоношенных детей сформировалось гипоксическое поражение центральной нервной

системы (ЦНС) различной степени тяжести, обусловленное морфофункциональной незрелостью сосудистой сети. Тяжелая церебральная ишемия наблюдалась у 86% детей основной группы и 70% детей группы сравнения ($p>0,05$), перивентрикулярные кровоизлияния различной степени тяжести — у 68 и 50% у детей соответственно ($p>0,05$). Частота бронхолегочной дисплазии, которая составила 62% в основной группе и 57% в группе сравнения, была сопоставима ($p>0,05$), ретинопатия диагностировалась у всех детей. Продолжительность респираторной поддержки в группах не различалась и составляла в 1-й и 2-й группах соответственно $12,3\pm10,6$ и $11,4\pm10,78$ сут на ИВЛ, $7,4\pm8,92$ и $4,5\pm2,08$ сут на СРАР-терапии. Длительность пребывания детей обеих групп в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ($23,8\pm13,07$ и $21\pm11,12$ сут) и суммарная продолжительность пребывания в стационаре ($67,5\pm34,19$ и $66,9\pm16$ сут) статистически значимо не различались.

Тем не менее инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная (P39.9.) пневмония и дисбиоз толстой кишки в раннем периоде адаптации диагностировались у новорожденных, получавших молозиво, достоверно реже. При анализе инфекционной патологии на 7–10-е сутки жизни установлено, что в группе детей, получавших молозиво орофарингеально, выявлено меньшее число случаев инфекции, специфичной для перинатального периода (47,4% против 85% в группе сравнения; $p=0,019$), неонатальной пневмонии (26,3% против 50%; $p=0,025$), сепсиса (0 против 20%; $p=0,04$). При бактериологическом исследовании на 7-е сутки жизни дисбиотические нарушения кишечника III степени у новорожденных 2-й группы наблюдались в 2 раза чаще (21% против 50% во 2-й группе; $p=0,048$), к ПКВ 38–40 нед частота выявления дисбиоза в группах не различалась (74% в 1-й группе и 80% во 2-й).

Полученные нами данные по частоте развития инфекционных заболеваний согласуются с результатами J. Lee и соавт. (2015) [9], которые продемонстрировали, что орофарингеальное введение молозива начиная с 48 ч жизни ребенка и по достижении возраста 96 ч в 2 раза снижает частоту развития клинического сепсиса

Таблица 2. Уровень глюкозы в крови у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при применении метода орофарингеального введения молозива

Table 2. Blood glucose level in premature infants with extremely low body weight when using the method of oropharyngeal administration of colostrum

Уровень глюкозы, ммоль/л	Группа		p
	1-я (n=19), получали молозиво	2-я (n=20), не получали молозиво	
В пуповинной крови	$2,78\pm0,33$	$2,53\pm0,13$	—
Через 4 ч после рождения	$3,48\pm0,26$	$2,59\pm0,09$	$p_{1-2}<0,001$
Через 6 ч после рождения	$3,73\pm0,34$	$2,72\pm0,08$	$p_{1-2}<0,0015$

Примечание. Данные представлены в виде $M\pm SD$.

(50% против 92%; $p=0,003$). На тенденцию к снижению частоты развития подтвержденного сепсиса указывают также данные метаанализа А. Ма и соавт. [12]. Те же авторы отмечают значительное уменьшение числа случаев пневмонии, ассоциированной с ИВЛ.

В противоположность этому результаты других исследований свидетельствуют об отсутствии существенных различий по частоте возникновения клинического и подтвержденного сепсиса, пневмонии [13–15]. Противоречивость результатов исследования, возможно, обусловлена временным промежутком использования данного метода, кратностью введения молозива, различным гестационным возрастом недоношенных детей.

К концу раннего неонатального периода большинство недоношенных детей находились на грудном вскармливании, несколько чаще материнское молоко получали дети 1-й группы (74% против 60%; $p>0,05$), в ПКВ 37–40 нед только 30% женщин 1-й группы продолжали естественное вскармливание, тогда как все дети 2-й группы находились на искусственном либо смешанном вскармливании (32% против 100%; $p=0,006$). В основной группе детей длительность парентерального питания была короче, чем у детей группы сравнения, что свидетельствует о более быстром достижении полного объема энтерального вскармливания ($41\pm 12,48$ сут против $52\pm 14,79$ сут; $p=0,03$), о чем также свидетельствуют результаты других зарубежных авторов [15, 16]. Необходимо отметить, что у детей основной группы определялась большая масса тела при выписке: $2563,2\pm 415,57$ г против $2243,77\pm 246,54$ г ($p=0,035$).

Значительную роль в защите новорожденного от инфекции играет пассивный гуморальный иммунитет. У недоношенных детей протективный иммунитет обеспечивает секреторный IgA (sIgA), который ребенок начинает получать постнатально только с молозивом и грудным молоком. В настоящем исследовании продемонстрировано, что при одинаковом содержании sIgA в грудном молоке матерей обеих групп (40,93 (3,75–168,89) и 40,02 (2,96–183,58) г/л на 1-е сутки, 2,1 (1,48–4,9) и 1,72 (1,4–2,24) г/л на 7–10-е сутки жизни), концентрация его в копрофильтратах у детей, получавших молозиво, превышала показатели детей 2-й группы на 7–10-е сутки: 2,24 [0,88; 5,4] и 0,78 [0,25; 1,1] г/л соответственно ($p=0,008$) и на 30-е сутки жизни: 11,31 [7,29; 18,37] и 5,18 [0,81; 14,64] г/л соответственно ($p=0,032$).

При корреляционном анализе в группе детей, не получавших молозиво, отмечались отрицательная корреляция между содержанием sIgA в копрофильтратах в раннем неонатальном периоде и частотой развития пневмонии ($r=-0,30$; $p=0,02$) и положительная взаимосвязь между содержанием sIgA на 7–10-е сутки жизни и кокковой микрофлорой ($r=0,28$; $p=0,03$), которая выделялась в этот же период. Кроме того, выявлены отрицательная корреляция между

концентрацией sIgA в ПКВ 37–40 нед и содержанием *Escherichia coli* ($r=-0,42$; $p=0,038$) и положительная — с *Klebsiella oxytoca* в копрофильтратах к ПКВ 37–40-й неделе ($r=0,38$; $p=0,009$). В группе детей, получавших молозиво, обнаружены положительные корреляции между содержанием sIgA в грудном молоке и колонизацией кишечника условно-патогенными микроорганизмами по данным анализа копрофильтратов на 7-е сутки жизни ($r=0,32$; $p=0,033$), а также условно-патогенными микроорганизмами на 7-е сутки жизни и содержанием sIgA в копрофильтратах в возрасте 37–40 нед ($r=0,37$; $p=0,038$).

Вирусные и бактериальные патогены — одни из основных факторов, влияющих на изменение показателей врожденного иммунитета, в частности на уровень экспрессии Toll-рецепторов во внутриутробном и постнатальном периодах развития. В ряде случаев это позволяет рассматривать указанные рецепторы как ранние маркеры инфекции [17, 18]. По результатам исследования пуповинной крови нами не установлено статистически значимых различий по относительному количеству активированных моноцитов (табл. 3). Тем не менее к ПКВ 38–40 нед у детей основной группы наблюдалось повышенное содержание моноцитов CD14+CD282+, молекул адгезии (CD14+CD11c+) и популяции клеток CD14+HLA-DR+. Это указывает на существующую или перенесенную инфекцию и подтверждается повышенной частотой развития инфекционно-воспалительных заболеваний, регистрируемой у этих детей [19, 20].

Аналогичная картина наблюдалась и при оценке лейкоцитарного фагоцитоза: количество фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов при рождении у детей с экстремально низкой массой тела не различалось, а к ПКВ 37–40 нед у новорожденных, не получавших молозиво, достоверно увеличивалось, превышая показатели детей 1-й группы (табл. 4). Установлены отрицательные взаимосвязи между пневмонией и экспрессией маркеров активации моноцитов CD14+CD64+ ($r=-0,39$; $p=0,005$) и CD14+HLA-DR+ ($r=-0,29$; $p=0,030$) периферической крови в ПКВ 37–40 нед, инфекцией, специфичной для перинатального периода, и HLA-DR ($r=-0,45$; $p=0,001$), а также отрицательные корреляции относительного числа фагоцитирующих моноцитов с неонатальной пневмонией ($r=-0,32$; $p=0,010$) и перинатальной инфекцией ($r=-0,35$; $p=0,008$).

Отсутствие достоверных различий в показателях врожденного иммунитета у детей, получавших молозиво с рождения, возможно, обусловлено протективными свойствами грудного молока, связанного с большим количеством растворимых Toll-подобных рецепторов (sTLR), растворимого sCD14, гликопротеинов, мелких пептидов и олигосахаридов, способных ингибировать пути передачи сигналов TLR и иммунную активацию [20]. Результаты исследования Е. Мартин-Álvarez и соавт. (2020) [15]

Таблица 3. Уровень экспрессии маркеров активации моноцитов в пуповинной и периферической крови у детей с экстремально низкой массой тела при применении метода орофарингеального введения молозива

Table 3. Expression level of monocyte activation markers in umbilical cord and peripheral blood in children with extreme low body weight when using the method of oropharyngeal colostrum administration

Показатель, %	1-е сутки жизни (пуповинная кровь)		ПКВ 37–40 нед (периферическая кровь)	
	1-я группа (n=19)	2-я группа (n=20)	1-я группа (n=19)	2-я группа (n=20)
Моноциты	12,5 [9,25; 17,0]	11,0 [8,0; 15,0]	9,0 [7,0; 11,5]*	12 [9,0; 14,5]
CD14+CD282+	48,0 [30,5; 69,0]	38,0 [25,0; 51,0]	68,5 [62,8; 77,8] $p_{1-2}=0,035$	79,0 [68,5; 85,5]**
CD14+CD284+	31,0 [23,25; 39,0]	35,0 [25,0; 55,0]	33,0 [22,5; 44]	29,1 [18,5; 60]
CD14+CD64+	51,0 [40,0; 68,5]	48,5 [27,5; 66,5]	65,0 [45,5; 76,5]* $p_{1-2}=0,04$	71,5 [59,5; 81]**
CD14+CD11b+	50,0 [38,5; 65,5]	48,0 [34,0; 63,0]	74,5 [66,0; 83,0]*	76 [66,25; 84]**
CD14+CD11c+	52,0 [35,5; 73,0]	68,0 [44,0; 71,5]	72 [65; 82,5]* $p_{1-2}=0,017$	84,5 [77,5; 88,0]**
CD14+HLA-DR+	58,0 [32,5; 68,0]	46,0 [32,0; 51,0]	73,5 [64,5; 80,3]* $p_{1-2}=0,018$	83,0 [74,0; 87,5]**

Примечание. Данные представлены в виде МЕ [P25; P75]. * — $p < 0,05$ — для различий в пуповинной и периферической крови у новорожденных 1-й группы; ** — $p < 0,05$ — для различий в пуповинной и периферической крови у новорожденных 2-й группы.

Таблица 4. Фагоцитарная активность моноцитов и гранулоцитов у детей с экстремально низкой массой тела при применении метода орофарингеального введения молозива

Table 4. Phagocytic activity of monocytes and granulocytes in children with extreme low body weight when using the method of oropharyngeal administration of colostrum

Фаготест, %	1-е сутки жизни (пуповинная кровь)		ПКВ 37–40 нед (периферическая кровь)		
	1-я группа (n=19)	2-я группа (n=20)	1-я группа (n=19)	2-я группа (n=20)	p_{1-2}
Гранулоциты	47,5 [35,0; 55,0]	46,0 [39,0; 63,0]	50 [37,28; 59,94]	63,65 [56,2; 70,8]*	0,010
Моноциты	50,0 [37,5; 67,0]	55,23 [41,0; 70,0]	61,8 [45,59; 70,71]	72,2 [62,3; 81,8]*	0,003

Примечание. Данные представлены в виде МЕ [P25; P75]. * — $p < 0,05$ — для различий в пуповинной и периферической крови у новорожденных 2-й группы.

подтверждают, что раннее введение молозива орофарингеальным методом уменьшает провоспалительное состояние новорожденных, в частности снижает продукцию IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ [15].

Выводы

1. У недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, получавших орофарингеальное введение молозива, наблюдаются более быстрая коррекция транзиторной гипогликемии после рождения, меньшая продолжительность парентерального питания, большая масса тела к моменту выписки. В раннем периоде адаптации отмечается снижение частоты

развития инфекций, специфичных для перинатального периода, сепсиса, пневмонии.

2. Мукозальный иммунитет у детей, получавших молозиво, характеризуется повышенной концентрацией секреторного IgA на всем протяжении периода наблюдения.

3. Повышение лейкоцитарного фагоцитоза (гранулоцитов и моноцитов), уровня экспрессии клеток CD14+CD64+, CD14+CD11b+, CD14+CD11c+ и CD14+HLA-DR+ в ПКВ 37–40 нед у недоношенных детей, не получавших молозиво орофарингеально, обусловлено повышенной частотой развития инфекционно-воспалительных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Unicef. Capture the Moment — Early initiation of breastfeeding: The best start for every newborn. New York, 2018; 8–9. <https://www.unicef.org/eca/media/4256/file/Capture-the-moment-EIBF-report.pdf> / Ссылка активна на 27.06.2023.
- Байбарина Е.Н., Дегтярева Д.Н., Широкова В.И. Методическое письмо. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Москва; Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2011; 7 [Baybarina E.N., Degtyareva D.N., Shirokova V.I. Methodical letter. Intensive care and nursing principles for children with extremely low and very low birth weight. Moscow; Ministry of Health of the Russian Federation, 2011; 7. (in Russ.)]
- Rodriguez N.A., Maximo V., Erika C. C., Chihsung E., Caplan M. S., Caplan W.S. Oropharyngeal administration of mother's colostrum, health outcomes of premature infants: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2015; 16(453): 2–14. DOI: 10.1186/s13063–015–0969–6

4. *Brandtzaeg P.* The secretory immunoglobulin system: Regulation and biological significance. Focusing on human mammary glands. *Adv Exp Med Biol* 2002; 503: 1–16. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.11.014
5. *Gephart S.M., Michelle W.* Colostrum as oral immune therapy to promote neonatal health. *Adv Neonatal Care* 2014; 14(1): 44–51. DOI: 10.1186/s13063-015-0969-6
6. *Montagne P., Cuillière M., Cuillière L., Molé C., Béné M., Faure G. et al.* Faure Immunological and nutritional composition of human milk in relation to prematurity and mother's parity during the first 2 weeks of lactation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29(1): 75–80. DOI: 10.1097/00005176-199907000-00018.
7. *Байракова А.Л., Воропаева Е.А., Афанасьева С.С.* Роль и биологическое значение толл-подобных рецепторов в антиинфекционной резистентности организма. *Вестник Росс. Акад. мед. наук* 2008; 1: 45–55. [*Bayrakova A.L., Voropaeva E.A., Afanas'eva S.S.* The role and biological significance of toll-like receptors in the anti-infective resistance of the body. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 2008; 1: 45–55. (in Russ.)]
8. *Rodriguez N.A. Meier P.P., Maureen W.G., Janice M. Z., Janet L., Fogget L.* A pilot study to determine the safety and feasibility of oropharyngeal administration of own mother's colostrum to extremely low-birth-weight infants. *Adv Neonatal Care* 2010; 10(4): 206–212. DOI: 10.1097/ANC.0b013e3181e94133
9. *Lee J., Kim H.S., Jung Y.H., Choi K.Y., Seung H. S., Ee-Kyung K. et al.* Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT. *Pediatrics* 2015; 135(2): 357–366. DOI: 10.1542/peds.2014–2004. PubMed PMID: 25624376
10. *Glass K.M., Greecher C.P., Doheny K.K.* Oropharyngeal Administration of Colostrum Increases Salivary Secretory IgA Levels in Very Low-Birth-Weight Infants. *Am J Perinatol* 2017; 34(14): 1389–1395. DOI: 10.1055/s-0037-1603655
11. *Иванов Д.О., Шабалов Н.П., Петренко Ю.В.* Диагностика гликогликемии у новорожденных (клинические рекомендации). Москва; Министерство здравоохранения российской федерации, 2015; 58. [*Ivanov D.O., Shabalov N.P., Petrenko Yu.V.* Diagnosis of glycoglycemia in newborns (clinical guidelines). Moscow; Ministry of Health of the Russian Federation 2015; 58. (in Russ.)].
12. *Ma A., Yang J., Li Y., Zhang X., Kang Y.* Oropharyngeal colostrum therapy reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Res* 2021; 89(1): 54–62. DOI: 10.1038/s41390-020-0854-1
13. *Zhang Y., Ji F., Hu X., Cao Y., Latour J.M.* Oropharyngeal Colostrum Administration in Very Low Birth Weight Infants: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18(9): 869–875. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001221
14. *Abd-Elgawad M., Eldegle H., Khashaba M., Nasef N.* Oropharyngeal Administration of Mother's Milk Prior to Gavage Feeding in Preterm Infants: A Pilot Randomized Control Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020; 44(1): 92–104. DOI:10.1002/jpen.1601
15. *Martín-Álvarez E., Díaz-Castro J., Peña-Caballero M., Ser-rano-López L., Moreno-Fernández J., Sánchez-Martínez B. et al.* Oropharyngeal Colostrum Positively Modulates the Inflammatory Response in Preterm Neonates. *Nutrients* 2020; 12(2): 413. DOI: 10.3390/nu12020413
16. *Tao J., Mao J., Yang J., Su Y.* Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74: 1122–1131. DOI: 10.1038/s41430-019-0552-4
17. *Толстомятова М.А., Буслаева Г.А., Козлов И.Г.* Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционных заболеваний у новорожденных. *Педиатрия* 2009; 1(87): 115–120. [*Tolstopyatova M.A., Buslaeva G.A., Kozlov I.G.* The role of innate immunity receptors in the development of infectious diseases in newborns. *Pediatrics* 2009; 1(87): 115–120. (in Russ.)]
18. *Ковальчук Л.В., Свитич О.А., Ганковская Л.В., Мирониченкова А.М., Ганковский В.А.* Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2012; 2: 147–153. [*Kovalchuk L.V., Svitich O.A., Gankovskaya L.V., Mironichenkova A.M., Gankovsky V.A.* The role of Toll-like receptors in the pathogenesis of human infectious diseases. *Kursk scientific and practical bulletin «Chelovek i ego zdorov'ye»* 2012; 2: 147–153. (in Russ.)]
19. *Lu P., Sodhi C.P., Hackam D.J.* Toll-like receptor regulation of intestinal development and inflammation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pathophysiology* 2014; 21: 81–93. DOI: 10.1016/j.pathophys.2013.11.007.
20. *Ying Y. H., Lawlor N.T., Newburg S.D.* The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose modulates CD14 expression in human enterocytes, thereby attenuating LPS-induced inflammation. *Newburg Adv Nutr* 2016; 7(1): 102–111. DOI: 10.3945/an.115.010090

Поступила: 09.06.23

Received on: 2023.06.23

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Особенности когнитивного и социокоммуникативного развития детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела в возрасте 24–36 мес жизни. Темпы развития или патология?

Е.С. Кешишян, Е.С. Сахарова

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

Cognitive development and social communication of premature low and extremely low weight at birth at age 24–36 month of life. Is it normal or pathology?

E.S. Keshishian, E.S. Sakharova

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

В статье представлены к обсуждению данные об особенностях прироста психомоторных навыков и, в частности, когнитивного и речевого развития у детей, родившихся на малых сроках беременности (менее 28 нед), в период 24–48 мес жизни. При ретроспективном анализе, проведенном у 50 детей в возрасте 5–7 лет, показано, что у 42 (84%) из них когнитивное и речевое развитие было значительно замедлено в возрасте 24–36 мес жизни, но в последующем отмечался «скачок» в развитии, позволивший им сравняться с доношенными сверстниками к этому возрасту, с сохранением особенностей поведения, не нарушающих их социальную интеграцию. Обсуждается вопрос о несоответствии условных нормативов развития скорригированному возрасту и необходимости разработки новых подходов к оценке развития и прогноза у детей этой группы. На малой выборке показано, что дети с «задержкой когнитивного развития», но в дальнейшем демонстрирующие благоприятный исход, не имели геномных нарушений и соответственно не нуждаются во включении в диагностический поиск методов оценки генома. В алгоритме показаний кроме нарушения когнитивного развития в возрасте старше 3 лет должны быть дополнительные маркеры, такие как пороки развития, неблагоприятное течение специфических заболеваний, связанных с недоношенностью (ретинопатия, бронхолегочная дисплазия, несоответствие предполагаемой причине тяжести неврологического дефекта).

Ключевые слова: недоношенные дети с низкой и экстремально низкой массой тела, психомоторное развитие, расстройства аутистического спектра, геном.

Для цитирования: Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Особенности когнитивного и социокоммуникативного развития детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела в возрасте 24–36 мес жизни. Темпы развития или патология? Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(4): 39–45. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-39-45

The article presents data to discuss the peculiarities of the growth of psychomotor skills and, in particular, cognitive and speech development in children born at early pregnancy less than 28 weeks over the period of 24–48 months of life. A retrospective analysis of 50 children aged 5–7 years showed that for 42 of them (84%) cognitive and speech development was significantly delayed at 24–36 months of life, with a subsequent «jump» in development that allowed them by this age to catch up with full-term babies, though preserving peculiarities of behavior, that did not interfere with their social integration. The inconsistency of conditional developmental norms with the adjusted age and the need to develop new approaches to the assessment of development and prognosis for this group of children are discussed here. It is shown on a small sample that children with «delayed cognitive development,» but subsequently demonstrating a favorable outcome, had no genomic abnormalities and, accordingly, do not require the inclusion of genomic evaluation methods in the diagnostic search. In the algorithm of indications, besides impaired cognitive development at the age of more than 3 years, there should be additional markers, such as malformations, unfavorable course of specific diseases associated with prematurity (retinopathy, BPD, mismatch of the assumed reason for the severity of neurological defects).

Key words: Premature infants with low and extremely low body weight, psychomotor development, autism spectrum disorders, genome.

For citation: Keshishian E.S., Sakharova E.S. Cognitive development and social communication of premature low and extremely low weight at birth at age 24–36 month of life. Is it normal or pathology? Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(4): 39–45 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-39-45

© Кешишян Е.С., Сахарова Е.С., 2023

Адрес для корреспонденции: Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6268-7782 e-mail: ekeshishian@list.ru

Сахарова Елена Станиславовна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-2675-230X 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Революционное развитие и успехи неонатологии в последние годы позволили изменить установочные цели с «сохранения жизни новорожденного ребенка» к «сохранению качества жизни ребенка», со «снижения неонатальной смертности» к «снижению инвалидности с детства» [1, 2]. Для реализации этих целей сделано немало, и прежде всего за счет качественного улучшения неонатальной помощи, что привело к значительному снижению частоты тяжелых форм ретинопатии и, соответственно, слепоты среди

недоношенных детей, тяжелых форм дыхательной и сердечной недостаточности на фоне бронхолегочной дисплазии, некоторой тенденции к уменьшению частоты тяжелых форм перинатальных поражений нервной системы в виде тяжелых форм внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции. Важную роль в улучшении показателей здоровья среди недоношенных детей играют и специализированные центры по их дальнейшему постнеонатальному амбулаторному ведению.

Хотя в настоящее время нет регламентирующих, в частности финансовых документов, определяющих работу служб «последующего наблюдения детей, родившихся недоношенными», понимание необходимости выделения их в отдельную диспансерную группу, сложности их ведения, множественность патологий и проблем, требующих коррекции и индивидуального подбора методик реабилитации, настойчивость неонатологов, педиатров, неврологов в доказательствах необходимости отдельной службы амбулаторного наблюдения и лечения этих детей заставляют руководителей региональных департаментов здравоохранения, главных врачей перинатальных центров и крупных областных больниц изыскивать средства на развитие и поддержку специализированных отделений/центров по наблюдению, лечению, реабилитации недоношенных детей на амбулаторном этапе [1, 2]. В большинстве случаев эти центры организуются под эгидой и при активном участии научных центров — научных институтов, кафедр педиатрии и неонатологии, так как прежде всего требуется выработка совершенно новых научных подходов к оценке их состояния в целом, соматического и неврологического статуса, показателей развития и прироста навыков по различным линиям развития, а также обоснованность коррекционных мероприятий — по срокам, показаниям, препаратам [2, 3].

Достигнуты значительные улучшения в вопросах вскармливания, ведения бронхолегочной дисплазии, даже в условиях пролонгированной кислородной зависимости, коррекции легочной гипертензии, анемии и метаболических нарушений, иммуно- и вакцинопрофилактики у этих детей. Понимаемые тенденции в решении этих задач высветили новые проблемы, которые приобретают особую важность в формировании и оценке качества жизни этих детей: это вопросы их когнитивного и социально-коммуникационного развития.

Прирост психомоторных навыков на первом году жизни для любого грудного ребенка в определенной степени служит кумулятивным показателем его здоровья, так как отражает процессы развития нервной системы во всем многообразии: взаимосвязи между различными центрами коркового вещества, подкоркового, корко-подкоркового, связи с периферической нервной системой, регуляторными функциями и т.д. Установлено, что на первом году

жизни на формирование навыка влияет все в организме ребенка, не только процессы в самой нервной системе, но и соматическое неблагополучие, метаболические дефициты и стрессорные внешние факторы, к которым младенец не менее чувствителен, чем более взрослые дети [4]. Для доношенных детей нормативные варианты прироста психомоторных навыков хорошо изучены и известны, однако напрямую приравнять к ним недоношенного ребенка невозможно [5]. В первые годы выхаживания недоношенных детей эта мысль была спорной, и поэтому все недоношенные дети на первом году жизни имели тот или иной неврологический диагноз, получали большой объем различных препаратов, так как врачи старались «подогнать» их в рамки доношенного ребенка. По мере увеличения числа выживающих детей, родившихся на сроке гестации 28–32 нед, а также концентрации этих детей для наблюдения и ведения появились сначала впечатление, а позже научное исследование и обоснование однотипности развития в рамках определенного гестационного срока рождения ребенка (в отсутствие органического поражения центральной нервной системы — ЦНС) и отличия от такого у доношенных младенцев.

Центр коррекции развития детей раннего возраста организован в 1987 г. при поддержке Ю.Е. Вельтищева в МНИИ педиатрии и детской хирургии (в настоящее время НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева) и был одним из первых в стране по изучению и разработке методологии ведения, наблюдения, лечения, определения первоочередной задачи для коррекции и реабилитации недоношенных детей в новом периоде развития неонатологии — широком внедрении искусственной вентиляции легких, кардиотонических средств, парентерального питания, мониторинга и т.д., позволивших выхаживать детей, ранее погибавших в неонатальном периоде. Организация Центра на базе научно-исследовательского института дала возможность не только оказывать практическую помощь детям и их семьям, но и проводить комплексное изучение особенностей компенсации различных патологических процессов, берущих начало в перинатальном периоде или возникающих постнатально. Главной заслугой работы Центра был анализ развития этих детей и попытки определить некоторые нормативы развития, относительно которых можно было бы выявлять патологию. Это позволяет дифференцированно подходить к необходимости медикаментозного лечения, назначения физических и физиотерапевтических методик, памятуя об очень высоком риске декомпенсации при повышенной нагрузке у этих детей, особенно при сочетании с соматическими проблемами.

В этот период появляется в научной литературе и позже широко входит в практику термин «скорректированный возраст» или «скорректированный воз-

раст» (написание определяется «калькированным» переводом с английского языка) — фактический возраст ребенка минус недостающие недели его рождения до 40 нед гестации. Основным идеологическим посылом была достаточно простая мысль о том, что мозг ребенка должен пройти этапы развития постнатально, которые он «не успел» пройти внутриутробно. У детей, рожденных на сроке гестации более 28–30 нед, это оказалось очень удобным инструментом оценки. Другими словами, в этой гестационной группе (30–37 нед гестации) относительно скорригированного возраста дети, продемонстрировавшие благоприятный исход, развивались аналогично доношенным детям. Это также был удобный инструмент в руках педиатра и невролога по дифференциации нормы и патологии развития, подходам к терапии и физической реабилитации. Основой был выбор шкалы оценки прироста навыков с учетом линий развития. Мы в Центре пользуемся шкалой КАТ/КЛАМС, однако выбор шкалы может быть любой. Имеют значение доказанная чувствительность результатов, их повторяемость, однотипность тестирования, быстрота и легкость выполнения в рамках комплексного осмотра ребенка при риске его утомления, что ограничивает достоверность результата [4, 6].

После 2012 г. и перехода на новые критерии живорождения, увеличения числа выживающих, значительно более сложных с точки зрения реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела, появились новые сложности с оценкой развития этих детей и примерных нормативов. Мозг детей, рожденных на сроке менее 28 нед гестации и тем более на сроке 23–25 нед, имеет столь большой период внеутробного развития, при этом к анатомическому и структурному дефициту присоединяются тяжесть неонатальной адаптации, множественность терапевтических воздействий, в том числе болевых, угнетающих мозговую активность для проведения искусственно вентиляции легких, интоксикации при присоединении инфекции и т.д., что «дозревание» ни в коей мере не происходит к 40 нед постконцептуального возраста. Пока не разработаны условные «нормативы» развития для этих детей, и мы можем лишь опираться на оценку тенденций в поступательности прироста навыков.

При этом встает вопрос: «а что есть так часто используемый нами термин «исход развития»? Конечно, с учетом того, что наиболее ярко проявляющийся и определяющий инвалидность с детства — детский церебральный паралич, то самой большой радостью для нас и семьи является недоношенный ребенок, который пришел в отделение или кабинет врача сам и который руками берет игрушки, другими словами, при сохранной моторной функции, независимо от того, насколько интенсивными были реабилитационно/реабилитационные мероприятия, которые позволили этого достигнуть. У детей, рожденных

на сроке менее 28 нед, обычно мы видим это после 18 мес фактического возраста, а чаще всего к 24 мес. В эти сроки мы хотим увидеть у ребенка «скачок» в развитии и его когнитивной функции, и социально-коммуникационной.

В литературе есть много указаний на высокую частоту расстройств аутистического спектра и умственной отсталости или сочетания высокой интеллектуальности с коммуникационно-социальными нарушениями (синдром Аспергера) у недоношенных детей и с явным валлообразным нарастанием этих нарушений при снижении гестационного возраста [7–11]. Наш анализ поведенческих реакций у детей до 36 мес показал аналогичную закономерность. Наблюдение ряда этих детей в более позднем возрасте (в 5, 7 лет) выявил разные варианты дальнейшей динамики: внезапный «скачок» в развитии и сравнение с доношенными сверстниками по коммуникационно-социальной и когнитивной функции и отсутствие такого «скачка» и реализацией расстройств аутистического спектра или нарастанием когнитивного дефицита [11–15]. Предполагаемыми причинами неблагоприятного когнитивного развития и особенностей коммуникационного поведения могут быть следующие:

- 1) пери/интранатальное гипоксическое поражение мозга с последующим нарушением архитектуры формирующегося серого вещества;
- 2) пери/интранатальное гипоксическое поражение мозга с последующим нарушением образования серого вещества;
- 3) внутриутробное инфицирование ребенка с вялотекущим энцефалитическим процессом (например, цитомегаловирусным);
- 4) генетически обусловленная недоношенность с формированием умственной отсталости;
- 5) «незрелость» мозга с особыми темпами «дозревания».

К сожалению, относительно понятия «незрелость» у нас нет никаких подтверждений, только понимание, что какие-то неизвестные в настоящее время науке биохимические процессы в мозге недоношенного ребенка могут происходить разными темпами у разных детей.

Цель исследования: установить варианты формирования когнитивных и социокоммуникативных навыков у детей, родившихся на сроке гестации менее 28 нед (с малой и экстремально малой массой тела) к возрасту 24–36 мес жизни и определить значение в возникающих отклонениях генетических факторов.

Характеристика детей и методы исследования

Мы поставили перед собой следующие крупные задачи.

Задача 1: на когорте детей, наблюдавшихся в Центре коррекции развития недоношенных детей в НИКИ педиатрии, оценить уровень их когнитив-

ного и речевого развития в возрасте 5 и 7 лет. Оценку проводили более углубленную, используя не только шкалу КАТ/КЛАМС, но и шкалу Гриффитс и чарт-лист для скрининговой оценки в целях выявления расстройств аутистического спектра.

Критерием отбора детей было:

- отсутствие у них в неонатальном анамнезе тяжелого органического поражения ЦНС (внутрижелудочковые кровоизлияния, кистозная форма перивентрикулярной лейкомаляции);

- гестационный возраст при рождении 28 нед и менее;

- постоянное наблюдение в Центре и к 24 мес фактической жизни ребенка демонстрация благополучия в виде самостоятельной ходьбы, интереса к игрушкам, наличия лепета и формирование ролевой игры, т.е. их возраст развития соответствовал примерно 12–14 мес по шкале КАТ/КЛАМС (которую мы использовали как стандарт осмотра недоношенного ребенка).

Мы отобрали 50 таких детей, родившихся в 2015–2018 гг., и на этой группе совместно с неврологами, медицинским психологом, психиатром и логопедом оценили следующее:

- их уровень по 7 линиям развития — когнитивное, речевое, коммуникационное, ролевые игры, социально-коммуникационная функция, мелкая и крупная моторика;

- по опросу родителей старались выявить сроки начала речи, игровой, ролевой деятельности, контактов с другими детьми и родителями, реакции на обращенную речь;

- обращаемость родителей к педиатру и неврологу в связи с волнениями по поводу предполагаемых особенностей их развития.

Задача 2: провести проспективное исследование на когорте детей, родившихся в 2019–2022 гг., с оценкой прироста навыков по шкале КАТ/КЛАМС и выделению группы детей, которые демонстрировали уже на 1–2-м году жизни диссоциацию между условной нормой формирования моторной функции и отставанием в когнитивной и речевой функции. Всего было 30 таких детей.

Кроме клинического анализа, мы провели исследование на выявление малых аномалий генома (микроделеции, микродупликации). Исследование проводили методом молекулярного кариотипирования высокого разрешения (технология arrayCGH или серийная сравнительная геномная гибридизация высокого разрешения) с биоинформатическим анализом на чипах Affymetrix (CytoScan HD) для SNP (single polymorphism)/олигонуклеотидного анализа CNV (вариации числа копий ДНК), хромосомных (геномных) аномалий, эпигенетических мутаций, потери гетерозиготности в соответствии с ранее описанными протоколами [16–18]. Кроме того, 10 детям было проведено полногеномное сканирование

несбалансированных хромосомных микроаномалий с использованием молекулярного кариотипирования на ДНК-микроматрицах (данная часть работы проводилась в рамках госзадания «Роль геномной нестабильности в этиологии и патогенезе недифференцированных форм умственной отсталости». Фрагмент — выявление значимости геномной нестабильности у детей, родившихся недоношенными, в формировании умственной отсталости и нарушении поведения и коммуникации, в отсутствие данных, подтверждающих тяжелое органическое поражение ЦНС. У 10 детей с клинически значимым нарушением развития была проведена магнитно-резонансная томография для выявления возможных структурных аномалий.

Полученные нами данные не могут считаться окончательными, особенно по результатам специальных обследований, а могут быть лишь темой для дальнейших исследований, накопления данных и обсуждения результатов.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 50 детей, которые были тестированы в возрасте 5–7 лет, у 3 (6%) были несомненные симптомы расстройств аутистического спектра, ограничивающие возможность их общеобразовательного обучения, и это очень большой процент относительно популяционных исследований, даже с учетом повсеместного роста распространенности аутизма. При магнитно-резонансной томографии получены только резидуальные изменения, характерные для недоношенных детей; при электроэнцефалографии не выявлено изменений; нейроспецифические белки были в пределах нормы; проведенное полногеномное секвенирование не установило отклонений от нормы. Эти результаты, конечно, сугубо индивидуальны для конкретных детей и не являются обобщающими, не исключают необходимость обследования таких детей для выявления нарушений по аналогии со всеми детьми с аутизмом.

У 5 (10%) детей практически не было отличий по уровню развития и поведения от средней нормы. Дети с удовольствием проходили тесты, активно включались в игру. Они проходили постоянную абилитацию в виде занятий с логопедом, нейропсихологом, занятий лечебной физкультурой, посещали детский сад. Понимаемая (импрессивная) речь начинала формироваться в 18–20 мес, экспрессивная речь формировалась с 20–24 мес и к 36 мес дети говорили, как их доношенные сверстники. Хотя к 24 мес уровень их развития соответствовал 12–16 мес по шкале КАТ/КЛАМС, в дальнейшем прирост функций происходил со значительным опережением. Этим пятерым детям было по 7 лет, и они были готовы по их познавательному развитию, умению читать, складывать, решать простые ассоциативные задачи к обучению в общеобразовательной школе.

У 42 (84%) детей были установлены особенности поведения. Родители 10 из них указывали, что в возрасте 30–40 мес жизни их очень тревожила медленно формирующаяся речь, создавалось впечатление, что дети как бы не откликаются на свое имя, что они очень медленно обучаются, не различают размеры, формы, цвета, не слушают книжки, очень консервативны в еде, отказываются жевать. Родители обращались с этими жалобами к врачам — неврологам и психиатрам, и во всех случаях им ставился диагноз расстройства аутистического типа, следствие перинатального поражения ЦНС. Эти дети получали курсы нейрометаболической терапии. Однако с возраста 36 мес жизни происходили «скачок» в развитии и быстрый прирост умений и возможностей, что в целом определило социальность этих детей. Остальные родители выказывали удивление и трудности в ответах на вопросы об умениях их детей в возрасте 36–60 мес жизни. Они были настолько рады, что дети моторно сохранны, что другие особенности их поведения не вызывали тревоги. В то же время это означает, что указанные особенности не были столь выраженными, чтобы вызывать тревогу родителей, воспитателей в детском саду и врачей. Основными поведенческими характеристиками в разной степени выраженности были чрезмерная возбудимость, гиперподвижность, рассеивание внимания, склонность к истерикам, трудности засыпания, прерывистый сон, детские страхи, трудности запоминания, медленные формирования ассоциаций, сложности запоминания и сосредоточения. Практически у всех детей имелись речевые нарушения обратимого характера, но требующие логопедической коррекции, занятий с педагогом-дефектологом.

Таким образом, наши данные подтвердили следующее:

- высокая частота формирования расстройств аутистического спектра у недоношенных детей, независимо от тяжести органического поражения ЦНС, и причина остаются столь же неясными, как и в общей когорте детей с аутизмом;

- критическим периодом в плане познавательного и речевого развития у детей, родившихся на ранних сроках гестации, является возраст 18–36 мес, когда у детей имеются признаки, которые могут быть симптомами расстройств аутистического спектра или отражением темпа «созревания» мозга глубоко-недоношенного ребенка. В этот период наиболее важны не установка диагноза, которую лучше отсрочить после 36 мес жизни, а проведение соответствующей реабилитации — занятия с педагогом, логопедом, нейропсихологом, нейрометаболическая поддержка, что может полностью скорректировать нарушения и перевести их в разряд социально незначимых особенностей поведения.

Недоношенные дети, родившиеся на ранних сроках гестации, менее 28 недель, требуют тестирования

в 5 лет и в 7 лет перед школой для принятия решения о возрасте начала обучения. Большинству из них требуются медико-педагогические методы коррекции — занятия с педагогом-дефектологом, логопедом, нейропсихологом, развитие мелкой и крупной моторики, т.е. направление в специализированные Центры ранней помощи.

Необходимы консультирование родителей и разъяснение им важности оценки когнитивной составляющей развития, обучение занятиям с ребенком.

Наши выводы были подтверждены более длительным проспективным наблюдением детей. Из 30 детей у 2 мы наблюдали очень быструю динамику прироста функций после 12 мес фактической жизни, и к 24 мес они имели абсолютно равномерное развитие по всем линиям. Один ребенок продемонстрировал выраженное нарушение умственного развития, тенденцию к микроцефалии, крайне слабую обучаемость при сохранной моторной функции. Ребенок был рожден на сроке 24 нед с массой при рождении 520 г, перенес крайне сложный период адаптации, с пролонгированной СРАР-терапией, тяжелым и персистирующим течением пневмонита, язвенно-некротическим энтероколитом 1–2-й степени, у него сформировалась бронхолегочная дисплазия, однако с быстрым купированием дыхательной недостаточности. Ребенок был выписан домой в 4 мес жизни (40-я неделя постконцептуального возраста) и наблюдался в Центре, где проводились лечения бронхолегочной дисплазии, контроль ретинопатии, метаболическая коррекция кальциевого дефицита, лечение анемии, иммуно- и вакцинопрофилактика, коррекция и индивидуальный подбор вскармливания. В динамике у ребенка не определялось клинически значимое органическое поражение ЦНС. После 12 мес фактического возраста появилась хорошая прибавка навыков, у ребенка не реализовались судорожный синдром и детский церебральный паралич, он начал самостоятельно ходить в 26 мес жизни. Однако в дальнейшем мы не наблюдали прибавки в когнитивном и речевом развитии. При обследовании и проведении у ребенка полногеномного секвенирования выявить микроаномалии генома установить не удалось.

У остальных детей особенности прироста когнитивных и социально-коммуникационных навыков соответствовали данным, полученным нами при ретроспективном анализе. У 10 детей этой группы были проведены исследования методом молекулярного кариотипирования высокого разрешения.

Лишь у 1 ребенка обнаружены делеции в участках 14q32.2q32.33 и 14q31.31q32.33, затрагивающие 6,25 млн пар нуклеотидов и 4,83 млн пар нуклеотидов соответственно, а также мозаичная дупликация 14q32.13q32.2 (4,53 млн пар нуклеотидов), затрагивающая 38 генов, и регулярная дупликация 14q32.2 (1,87 млн пар нуклеотидов) с вовлечением 24 генов.

Однако выявленные нарушения в геноме трактуются как неизвестные, с неясной патогенностью и значимость этих результатов оценить трудно, тем более что в процессе дальнейшего наблюдения этот ребенок не продемонстрировал значимых клинических отличий в развитии.

Для сравнения укажем, что в предшествующем нашем исследовании группы 22 недоношенных детей, которые имели особо тяжелое течение неонатального периода, злокачественное течение ретинопатии, длительные рецидивирующие инфекции, тяжелую бронхолегочную дисплазию, формирование тяжелых форм перивентрикулярной лейкомаляции и на этом фоне значимое нарушение развития с формированием умственной отсталости, у 19 (83%) были диагностированы различные структурные хромосомные микроаномалии. Среди них — делеции и дупликации размером более 5 млн пар нуклеотидов, микроделеции и микродупликации размером 0,5–3 млн пар нуклеотидов, CNV и инtragenные перестройки, связанные с фенотипическими проявлениями. Таким образом, нами не установлена роль нарушений генома, хромосомной нестабильности в специфической ситуации формирования когнитивного развития недоношенных детей, что позволяет предполагать возможно условно физиологический темп формирования когнитивного и речевого развития этих детей со значительным несоответствием скорректированному возрасту.

Заключение

Таким образом, нами установлено, что динамика прироста психомоторных навыков у недоношенных детей, родившихся на сроке менее 28 нед беременности, не соответствует понятию скорректированного возраста и требует разработки специальных условных нормативов для оценки и прогнозирования исходов. В отсутствие тяжелого органического поражения ЦНС моторная функция у этих детей опережает формирование когнитивной, речевой и социально-коммуникативной функции. Наиболее сложен для оценки возраст детей между 24 и 36 мес жизни, когда их поведение соответствует критериям предположения о формировании расстройств аутистического спектра. Этот период требует специального

научного изучения в плане терапии, занятий с ребенком, определения клинически наиболее значимых симптомов, указывающих или позволяющих прогнозировать дальнейшее неблагополучие. «Скачок» в развитии наступает в возрасте после 36 мес и в дальнейшем происходит значительно более быстрыми темпами, позволяющими таким детям к 4–5 годам сравняться с доношенными сверстниками при сохранении особенностей поведения, не нарушающих их социальность, но требующих оценки их готовности к школьному обучению.

Причины формирования когнитивных и социально-коммуникативных изменений остаются неисследованными. Наши данные показывают, что проведение генетического анализа в стандарте обследования, скорее всего, не имеет смысла в связи с малой информативностью результатов и сложностью и дороговизной самого исследования. В генетическом обследовании нуждаются дети с аномалиями развития, глубокой умственной отсталостью, несоответствующе тяжелым течением заболеваний, связанных с недоношенностью, низкой компенсаторной способностью, что в совокупности может быть связано с нарушением генома. Одним из перспективных направлений в изучении развития мозга недоношенного ребенка и выявлении причин замедленного когнитивного развития может быть исследование нейроспецифических белков, которые могут отражать не только уровень повреждения мозга, но и замедленное его формирование.

Приведенные в статье данные, безусловно, не являются окончательными и абсолютно доказанными в связи с небольшой выборкой для анализа. Скорее, мы преследовали цель привлечь внимание специалистов педиатров, работающих с недоношенными детьми, неврологов и психиатров к более тонкой оценке особенностей поведения и развития детей, родившихся на малых сроках гестации, особенно в возрасте 2–3 лет, дифференцированному подходу к постановке психиатрического диагноза, который у этих детей требует особо длительного динамического наблюдения, а также необходимости разработки научно обоснованных методик помощи, прежде всего специализированной медико-педагогической.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Володин Н.Н., Кешишян Е.С., Панкратьева Л.Л., Мостовой А.В., Овсянников Д.Ю., Карпова А.Л., и др. Стратегия отечественной неонатологии: вызовы настоящего и взгляд в будущее. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2022; 101(1): 8–21. [Volodin N.N., Keshishyan E.S., Pankratieva L.L., Mostovoy A.V., Ovsyanikov D.Yu., Karpova A.L. et al. Strategy of native neonatology: challenges of the present and a look into the future. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2022; 101(1): 8–21. (in Russ.)]
2. Кешишян Е.С., Беляева И.А., Петрова А.С., Федорова Л.А., Ледяйкина Л.В., Малюткина Л.В. и др. Формирование системы динамического наблюдения за детьми, рожденными раньше срока, как важная стратегия по снижению инвалидности и улучшения качества их жизни. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2023; 102(1): 12–17. [Keshishyan E.S., Belyaeva I.A., Petrova A.S., Fedorova L.A., Ledyaykina L.V., Malyutina L.V. et al. Formation of a system of dynamic monitoring of children born prematurely, as an important strategy to reduce disability and improve their

- quality of life. *Pediatrics*. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2023; 102 (1): 12–17. (in Russ.)]
3. Кешишян Е.С., Сахарова Е.С., Алямовская Г.А. Современные формы организации лечебно-профилактической помощи детям, родившимся недоношенными, в Российской Федерации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(5): 6–15. [Keshishyan E.S., Sakharova E.S., Alyamovskaya G.A. Modern forms of organization of medical and preventive support of premature infants in Russian Federation. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2017; 62(5): 6–15. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-6-15
 4. Кешишян Е.С., Сахарова Е.С., Алямовская Г.А. Оценка психомоторного развития ребенка раннего возраста в практике педиатра. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 104. [Keshishyan E.S., Sakharova E.S., Alyamovskaya G.A. Assessment of the psychomotor development of a young child in the practice of a pediatrician. М.: GJeOTAR-Media, 2020; 104. (in Russ.)]
 5. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Принципы организации помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 59(1): 40–45. [Sakharova E.S., Keshishyan E.S. Principles in the organization of care to premature infants in the postneonatal period. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2014; 59(1): 40–45. (in Russ.)]
 6. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А., Зиборова М.И. Организация отделений последующего наблюдения в постнеонатальном периоде детей, родившихся недоношенными. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016; 61(1): 80–89. [Sakharova E.S., Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A., Ziborova M.I. To set up further premature infant follow-up units in the postnatal period. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(1): 80–89. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-1-80-89
 7. O’Nions E., Wolke D., Johnson S., Kennedy E. Preterm birth: Educational and mental health outcomes. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2021; 26(3): 750–759. DOI: 10.1177/13591045211006754
 8. Happé F., Frith U. Annual research review: Towards a developmental neuroscience of atypical social cognition. *J Child Psychol Psychiatry* 2014; 55(6): 553–557. DOI: 10.1111/JCPP.12162
 9. Кешишян Е.С., Зиборова М.И., Сахарова Е.С. Недоношенный ребенок и оценка его возможностей для школьного обучения к 7-летнему возрасту (роль междисциплинарного подхода). *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2022; 67(6): 7–13. [Keshishyan E.S., Ziborova M.I., Sakharova E.S. Premature children and assessment of their capability for school education by 7 years of age (the role of interdisciplinary approach. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2022; 67(6): 7–13. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-7-13
 10. Nosarti C., Murray R.M., Hack M. Neurodevelopmental outcomes of preterm birth from childhood to adult life. Cambridge University Press, 2010; 277.
 11. Alterman N., Johnson S., Carson C., Petrou S., Rivero-Arias O., Kurinczuk J.J. et al. Gestational age at birth and child special educational needs: a UK representative birth cohort study. *Arch Dis Child* 2021; 106(9): 842–848. DOI: 10.1136/ARCHDISCHILD-2020-320213
 12. Lowe J.R., Fuller J.F., Do B.T., Vohr B.R., Das A., Hintz S.R. et al. Behavioral problems are associated with cognitive and language scores in toddlers born extremely preterm. *Early Hum Dev* 2019; 128: 48–54. DOI: 10.1016/J.EARLHUMDEV.2018.11.007
 13. Allotey J., Zamora J., Cheong-See F., Kalidindi M., Arroyo-Manzano D., Asztalos E. et al. Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm: A metaanalysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG* 2018; 125(1): 16–25. DOI: 10.1111/1471-0528.14832
 14. Brydges C.R., French N., Landes J.K., Reid C.L., Campbell C., Anderson M. Cognitive outcomes in children and adolescents born very preterm: A meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2018; 60(5): 452–468. DOI: 10.1111/DMCN.13685
 15. Švandová L., Práček R., Vňuková M., Práčková H., Anders M., Bob P. et al. Cognitive and Socioemotional Development at 5 and 9 Years of Age of Children Born with Very Low Birth Weight and Extremely Low Birth Weight in the Czech Republic. *Med Sci Monit* 2022; 28: e935784. DOI: 10.12659/MSM.935784
 16. Kloosterman W.P., Hochstenbach R. Deciphering the pathogenic consequences of chromosomal aberrations in human genetic disease. *Mol Cytogenet* 2014; 7(100): 5.
 17. Кешишян Е.С., Алямовская Г.А., Сахарова Е.С., Ворсанова С.Г., Демидова И.А., Куринная О.С. и др. Алгоритм диагностического поиска при нарушении формирования познавательных функций у детей, родившихся недоношенными. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(6): 39–44. [Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A., Sakharova E.S., Vorsanova S.G., Demidova I.A., Kurinnaya O.S. et al. Algorithm of diagnostics of cognitive functions development violation in children born extremely premature. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2019; 64(6): 39–44. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-39-44
 18. Karmiloff-Smith A., D’Souza D., Dekker T.M., Van Herwegen J., Xu F., Rodic M., Ansari D. Genetic and environmental vulnerabilities in children with neurodevelopmental disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109 (Suppl 2): 17261–17265. DOI: 10.1073/PNAS.1121087109

Поступила: 20.05.23

Received on: 2023.05.20

Работа проводилась в рамках госзадания «Роль генетической нестабильности в этиологии и патогенезе недифференцированных форм умственной отсталости». Фрагмент — выявление значимости геномной нестабильности у детей, родившихся недоношенными, в формировании умственной отсталости и нарушении поведения и коммуникации, при отсутствии данных за тяжелое органическое поражение ЦНС.

The work was carried out within the framework of the State Assignment «The role of genomic instability in the etiology and pathogenesis of undifferentiated forms of mental retardation». Fragment — revealing the significance of genomic instability in children born prematurely in the formation of mental retardation and impaired behavior and communication, in the absence of data for severe organic damage to the central nervous system.

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.

Формирование пострурального контроля у детей первого года жизни с нарушением моторного развития, родившихся на разных сроках гестации

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

ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия

Formation of postural control in infants of the first year of life with impaired motor development, born at different gestation periods

T.V. Samsonova, V.A. Krivonogov, S.B. Nazarov, Yu.A. Rylskaya

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

Формирование пострурального контроля — сложный физиологический процесс, который служит основой для развития двигательных функций. Подходы к оценке пострурального контроля и особенности его формирования у детей первого года жизни изучены недостаточно.

Цель исследования. Выявление особенностей формирования пострурального контроля у детей первого года жизни с последствиями перинатального поражения ЦНС в виде нарушения моторного развития, родившихся на разных сроках гестации. Материалы и методы. Обследованы 120 детей первого года жизни с нарушением моторного развития и 16 детей без неврологической патологии. В зависимости от срока гестации при рождении дети с нарушением моторного развития были разделены на 4 подгруппы по 30 детей в каждой: 1-я — доношенные, 2-я — глубоконедоношенные, 3-я — умеренно недоношенные, 4-я — поздние недоношенные дети. В 3–4 мес календарного возраста у доношенных и скорректированного у недоношенных детей проведено обследование, включавшее оценку неврологического статуса, клиническую оценку пострурального контроля и компьютерную стабилометрию.

Результаты. У детей первого года жизни с последствиями перинатального поражения ЦНС в виде нарушения моторного развития, родившихся на разных сроках гестации, отмечается нарушение формирования пострурального контроля. Выявленные у них поструральные нарушения могут быть связаны с изменением мышечного тонуса и нарушением сенсомоторной интеграции.

Заключение. Дальнейшие исследования позволят разработать объективные критерии диагностики поструральных нарушений у детей первого года жизни в зависимости от гестационного возраста при рождении, что будет способствовать своевременному началу проведения лечебно-абилитационных мероприятий, снижению частоты и тяжести инвалидирующих последствий перинатального поражения ЦНС.

Ключевые слова: дети первого года жизни, недоношенные дети, нарушение моторного развития, поструральный контроль, перинатальное поражение центральной нервной системы.

Для цитирования: Самсонова Т.В., Кривоногов В.А., Назаров С.Б., Рыльская Ю.А. Формирование пострурального контроля у детей первого года жизни с нарушением моторного развития, родившихся на разных сроках гестации. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(4): 46–51. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–4–46–51

The postural control development is a complex physiological process, which is the basis for the development of motor functions. Approaches to the assessment of postural control and the features of its formation in infants of the first year of life have not been studied enough.

Purpose. To reveal the features of postural control development in infants of the first year of life with the consequences of perinatal lesions of the central nervous system in the form of impaired motor development, born at different gestational ages.

Material and methods. We examined 120 infants of the first year of life with impaired motor development and 16 infants without neurological pathology. Infants with impaired motor development were divided into 4 subgroups: 1 ($n=30$) — full-term, 2 ($n=30$) — very preterm, 3 ($n=30$) — moderately preterm, 4 ($n=30$) — late premature children depending on their gestational age at birth. The examination was conducted at 3–4 months of calendar age in full-term and corrected in premature infants and included an assessment of the neurological status, a clinical assessment of postural control, and computer stabilometry.

Results. Violation of postural control was found in infants of the first year of life with the consequences of perinatal lesions of the central nervous system in the form of impaired motor development, born at different gestational ages. These postural disorders may be associated with changes in muscle tone and impaired sensorimotor integration.

Conclusion. Further research will enable the development of objective criteria for diagnosing postural disorders in infants of the first year of life, depending on the gestational age at birth. This will contribute to the timely start of treatment and rehabilitation measures, reducing the frequency and severity of disabling consequences of perinatal lesions of the central nervous system.

Key words: infants of the first year of life, premature infants, impaired motor development, postural control, perinatal lesions of the central nervous system.

For citation: Samsonova T.V., Krivonogov V.A., Nazarov S.B., Rylskaya Yu.A. Formation of postural control in infants of the first year of life with impaired motor development, born at different gestation periods. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(4): 46–51 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–4–46–51

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире рождается около 15 млн недоношенных детей [1]. Они имеют высокий риск перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) [2, 3]. Одним из наиболее

важных последствий перинатального поражения ЦНС у детей первого года жизни является нарушение моторного развития, сопряженное с нарушением формирования пострурального контроля [4]. Постуральный контроль — способность поддержи-

вать и управлять общим центром массы тела в пределах опорной поверхности без падения и выполнять желаемые действия, не теряя при этом равновесия [5]. Процесс формирования постурального контроля начинается с момента первого воздействия гравитационного поля Земли на ребенка сразу после рождения и наиболее активно протекает до 6–7 лет [6]. Для оценки постуральных нарушений в практическом здравоохранении используются различные клинические шкалы и функциональные методы исследования, ведущий из которых — компьютерная стабилометрия, адаптированная в настоящее время к применению у детей первого года жизни [7–9]. Несмотря на большой интерес исследователей к данной теме, подходы к оценке постурального контроля и особенности его формирования у детей первого года жизни изучены недостаточно.

Цель исследования: выявление особенностей формирования постурального контроля у детей первого года жизни с последствиями перинатального поражения ЦНС в виде нарушения моторного развития, родившихся на разных сроках гестации.

Характеристика детей и методы исследования

На базе отделения медицинской реабилитации детей с нарушением функций ЦНС Ивановского НИИ материнства и детства обследованы 136 детей первого года жизни, 120 из которых перенесли перинатальное поражение ЦНС и имели нарушение моторного развития. В зависимости от срока гестации при рождении дети были разделены на 4 подгруппы по 30 в каждой: 1-я — доношенные; 2-я — глубоконедоношенные гестационного возраста 31 нед и менее; 3-я — умеренно недоношенные гестационного возраста 32–34 нед; 4-я — поздние недоношенные дети гестационного возраста 35–36 нед. Контрольную группу составили 16 здоровых доношенных детей. Все дети были обследованы в 3–4 мес календарного (для доношенных) или скорректированного (для недоношенных) возраста. Неврологическое обследование проведено по общепринятой

методике. Для клинической оценки постурального контроля использовали шкалу сегментарной оценки контроля туловища (Segmental Assessment of Trunk Control, SatCo), характеризующую способность детей к контролю постурального баланса в 6 сегментах туловища, представленных головой, верхнегрудным, среднегрудным, нижнегрудным, верхним поясничным и нижним поясничным сегментами, а также способность к полному контролю положения туловища в позе сидя [10]. В каждом из указанных сегментов тела оценивали статический, активный и реактивный (поддержание или восстановление контроля туловища после потери равновесия, вызванной резким толчком) виды постурального контроля. Исследование проводили в цефалокаудальном направлении. Способность к контролю баланса в каждом из указанных сегментов оценивали 1 баллом. Для каждого вида постурального контроля вычислялась сумма баллов, в соответствии со значением которой оценивался уровень контролируемого сегмента туловища.

Для параклинической оценки постурального контроля применяли компьютерную стабилометрию. Ее проводили по разработанной нами методике в положении пациента в антигравитационной позе лежа на животе с опорой на предплечья или ладони на стабилометрическом компьютеризированном комплексе «Стабило-МБН». Он включал платформу с высокой чувствительностью для малой массы тела (с дополнительным применением утяжелителя), что позволило проводить компьютерную стабилометрию у детей первого года жизни [11]. Автоматически производилась регистрация 45 стабилометрических показателей. При статистическом анализе определяли показатели, по которым пациенты с нарушением моторного развития отличались от детей контрольной группы. Всего было выделено 11 показателей, рассматриваемых нами в дальнейшем:

- параметры спектра частот колебаний центра давления для вертикальной плоскости (амплитуда 1-го максимума спектра по вертикальной составляющей ($XaZ1$, кг), амплитуда 2-го максимума спектра по вертикальной составляющей ($XaZ2$, кг), амплитуда 3-го максимума спектра по вертикальной составляющей ($XaZ3$, кг), частота 1-го максимума спектра по вертикальной составляющей ($XfZ1$, Гц), частота 2-го максимума спектра по вертикальной составляющей ($XfZ2$, Гц), частота 3-го максимума спектра по вертикальной составляющей ($XfZ3$, Гц);
- площадь статокинезиограммы 95 ($s95$, мм²);
- длина эллипса статокинезиограммы ($Le95$, мм);
- отношение длины статокинезиограммы к ее площади ($LFS95$, 1/мм);
- отношение длины эллипса статокинезиограммы к его ширине ($Le-We$, ед), показатель стабильности ($Stab$, %).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета приклад-

© Коллектив авторов, 2023

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

ных программ Statistica 13.0. Проверку рядов данных на нормальность распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественное описание величин с нормальным распределением проведено с помощью средней арифметической величины и ошибки средней арифметической ($M \pm m$). В случае отличия распределения от нормального определяли количественные значения медианы и интерквартильного размаха (Me [25%; 75%]). Уровень статистической значимости между показателями выборок с нормальным распределением оценивали по критерию t Стьюдента. В случае если распределение отличалось от нормального, проводили оценку по критерию Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В клинической картине у детей исследуемых групп преобладали нарушения мышечного тонуса, задержка редукции безусловных рефлексов и формирования цепных симметричных рефлексов. Мышечная гипотония у умеренно недоношенных (57%) и поздних недоношенных детей (60%) диагностировалась чаще, чем у глубоконедоношенных ($p=0,039$ и $p=0,023$ соответственно), а мышечная гипертония чаще наблюдалась у глубоконедоношен-

ных (57%), чем у умеренно недоношенных (23%; $p=0,0094$), поздних недоношенных (20%; $p=0,046$) и доношенных пациентов (30%; $p=0,039$). Задержка угасания безусловных рефлексов у детей 2-й (77%), 3-й (83%) и 4-й (77%) подгрупп выявлялась чаще, чем у пациентов 1-й подгруппы (63%; $p=0,0027$, $p<0,001$ и $p=0,0027$ соответственно). Цепные симметричные рефлексы формировались с задержкой у 25 (83%) глубоконедоношенных, 23 (77%) умеренно недоношенных, 23 (77%) поздних недоношенных и 26 (87%) доношенных пациентов ($p>0,05$ при межгрупповых сравнениях).

Балльная оценка всех видов постурального контроля по шкале сегментарной оценки контроля туловища у недоношенных и доношенных пациентов с нарушением моторного развития была ниже, чем у детей контрольной группы. Это соответствовало более высокому расположению сегмента туловища, в котором дети могли поддерживать статический, активный и реактивный виды постурального контроля ($p<0,001$ при межгрупповых сравнениях). Межгрупповых различий при сравнении показателей детей с нарушением моторного развития не отмечено (табл. 1).

Полученные результаты могут быть связаны с недостаточным контролем головы в вертикальном

Таблица 1. Показатели шкалы сегментарной оценки контроля туловища (SatCo) у детей исследуемых групп

Table 1. Indicators of the scale of Segmental Assessment of Trunk Control (SatCo) in children of the studied groups

Группа	Вид постурального контроля	Оценка, баллы (Me [UQ; LQ])	Контролируемый сегмент туловища
Доношенные дети ($n=30$)	Статический	4 [3; 4] ^{1*}	Нижний грудной
	Активный	3 [2; 3] ^{1*}	Средний грудной
	Реактивный	3 [2; 3] ^{1*}	Средний грудной
Глубоко недоношенные дети ($n=30$)	Статический	4 [3; 4] ^{1*}	Нижний грудной
	Активный	3 [2; 3] ^{1*}	Средний грудной
	Реактивный	2 [2; 3] ^{1*}	Верхний грудной
Умеренно недоношенные дети ($n=30$)	Статический	4 [3; 4] ^{1*}	Нижний грудной
	Активный	3 [2; 3] ^{1*}	Средний грудной
	Реактивный	3 [2; 3] ^{1*}	Средний грудной
Поздние недоношенные дети ($n=30$)	Статический	4 [4; 4] ^{1*}	Нижний грудной
	Активный	3 [3; 3] ^{1*}	Средний грудной
	Реактивный	3 [2; 3] ^{1*}	Средний грудной
Контрольная ($n=16$)	Статический	5 [5; 5]	Верхний поясничный
	Активный	4 [4; 4]	Нижний грудной
	Реактивный	4 [3; 4]	Нижний грудной

Примечание. ¹ — уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями в контрольной группе; * — $p<0,001$.

положении, обусловленным изменением мышечного тонуса и нарушением сенсомоторной интеграции у детей, перенесших перинатальное поражение ЦНС. По данным зарубежных исследователей, при сравнительной оценке показателей формирования постурального контроля на первом году жизни у доношенных и недоношенных детей разного гестационного возраста без неврологической патологии различий в 4 мес календарного возраста для доношенных и скорректированного для недоношенных пациентов не получено [12, 13]. Это может свидетельствовать о том, что постуральные нарушения у детей данного возраста не сопряжены с гестационным возрастом, а обусловлены наличием и выраженностью перинатального поражения головного мозга.

При анализе результатов компьютерной стабилометрии установлено, что по ряду стабилометрических показателей (Le95, LFS95, Le-We, S95, Stab, XaZ3) имелись различия между всеми исследуемыми подгруппами с контрольной группой (табл. 2). Так, длина эллипса статокинезиограммы у пациентов 1, 2, 3 и 4-й подгрупп была больше, чем у детей контрольной группы ($p=0,004$, $p=0,003$, $p=0,01$ и $p=0,006$ соответственно). Площадь статокинезиограммы у доношенных, глубоконедоношенных, умеренно недоношенных и поздних недоношенных пациентов с нарушением моторного развития также была

больше, чем у детей контрольной группы ($p=0,01$, $p=0,04$, $p=0,02$ и $p=0,01$ соответственно). Показатель стабильности и отношение длины статокинезиограммы к ее площади у детей 1, 2, 3 и 4-й подгрупп был ниже, чем у детей контрольной группы ($p=0,01$, $p=0,01$, $p=0,03$, $p=0,01$ для первого показателя и $p=0,001$, $p=0,02$, $p=0,04$, $p=0,002$ для второго соответственно). Отношение длины эллипса к ширине у доношенных, глубоконедоношенных, умеренно недоношенных и поздних недоношенных пациентов с нарушением моторного развития было больше, чем у детей контрольной группы ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ и $p=0,002$ соответственно). Амплитуда 3-го максимума спектра у пациентов 1, 2, 3 и 4-й подгрупп была выше, чем у детей контрольной группы ($p=0,007$, $p=0,01$, $p=0,03$ и $p=0,003$ соответственно).

По ряду параметров спектра частот колебаний центра давления для вертикальной плоскости (XaZ1, XaZ2, XfZ1, XfZ2, XfZ3) имелись различия между отдельными подгруппами пациентов с нарушением моторного развития и детьми контрольной группы. Амплитуда 2-го максимума спектра была выше, а частота 1-го максимума спектра — ниже у детей 1, 2 и 3-й подгрупп, чем у детей контрольной группы ($p=0,02$, $p=0,03$ и $p=0,01$; $p=0,02$, $p=0,01$ и $p=0,02$ соответственно). Частота 2-го максимума спектра у доношенных и глубоконедоношенных пациентов

Таблица 2. Показатели компьютерной стабилометрии у детей исследуемых групп

Table 2. Indicators of computer stabilometry in children of the studied groups

Показатель	Доношенные дети (n=30)	Глубоконедоношенные дети (n=30)	Умеренно недоношенные дети (n=30)	Поздние недоношенные дети (n=30)	Контрольная группа (n=16)
XaZ1, кг	0,02 [0,02; 0,04]	0,025 [0,02; 0,09] ^{1*}	0,02 [0,01; 0,04]	0,03 [0,01; 0,06]	0,02 [0,01; 0,025]
XaZ2, кг	0,02 [0,02; 0,03] ^{1*}	0,02 [0,01; 0,07] ^{1*}	0,02 [0,01; 0,04]	0,03 [0,01; 0,06] ^{1*}	0,015 [0,01; 0,02]
XaZ3, кг	0,02 [0,01; 0,03] ^{1*}	0,02 [0,01; 0,05] ^{1*}	0,02 [0,01; 0,03] ^{1*}	0,025 [0,01; 0,05] ^{1*}	0,01 [0,01; 0,02]
XfZ1, Гц	2,28 [0,15; 3,10] ^{1*}	2,45 [0,10; 3,10] ^{1*}	2,23 [0,15; 3,50]	1,87 [0,15; 3,50] ^{1*}	3,20 [2,30; 4,00]
XfZ2, Гц	2,38 [0,20; 2,95] ^{1*}	1,70 [0,20; 3,10] ^{1*}	2,70 [0,30; 3,35]	2,60 [0,30; 3,85]	2,98 [2,35; 3,90]
XfZ3, Гц	3,00 [1,80; 3,60]	2,38 [0,45; 3,50] ^{1*}	2,35 [0,65; 3,95]	2,83 [0,40; 4,40]	3,45 [1,90; 4,97]
Le95, мм	25,16 [16,95; 30,75] ^{1*}	22,89 [17,36; 31,26] ^{1*}	24,70 [17,03; 39,87] ^{1*}	26,33 [17,14; 38,55] ^{1*}	15,93 [13,25; 20,02]
LFS95, 1/мм	3,37 [2,59; 5,19] ^{1*}	4,12 [2,35; 5,83] ^{1*}	3,88 [2,52; 8,03] ^{1*}	3,35 [1,94; 5,52] ^{1*}	6,11 [5,00; 7,03]
Le-We, ед	1,22 [1,10; 1,46] ^{1**}	1,38 [1,10; 1,54] ^{1**}	1,19 [1,08; 1,35] ^{1**}	1,16 [1,06; 1,36] ^{1*}	1,02 [1,00; 1,09]
s95, мм ²	373,82 [163,13; 511,31] ^{1*}	323,12 [163,61; 568,48] ^{1*}	403,01 [200,05; 846,25] ^{1*}	367,21 [202,11; 867,20] ^{1*}	181,03 [131,44; 309,35]
Stab, %	87,64 [84,89; 91,68] ^{1*}	87,68 [84,36; 91,47] ^{1*}	87,87 [80,41; 91,63] ^{1*}	87,07 [81,06; 91,58] ^{1*}	92,18 [89,71; 93,49]

Примечание. Данные представлены в виде (Me [UQ; LQ]). 1 — уровень статистической значимости различий результатов по сравнению с показателями в контрольной группе; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$.

была ниже, чем у детей контрольной группы ($p=0,03$ и $p=0,02$ соответственно). Показатели амплитуды 1-го максимума спектра по вертикальной составляющей и частоты 3-го максимума спектра различались только между глубоконедоношенными детьми с нарушением моторного развития и контрольной группой: первый был выше, а второй — ниже во 2-й подгруппе, чем у здоровых доношенных детей ($p=0,04$ и $p=0,01$ соответственно).

Различия, полученные при сравнении стабилметрических показателей у пациентов разного гестационного возраста с нарушением моторного развития и у детей контрольной группы, свидетельствуют о нарушении (задержке) формирования постурального контроля при освоении первых антигравитационных поз после перенесенного перинатального поражения ЦНС. В проведенном ранее исследовании нами показана информативность таких показателей, как длина эллипса статокинезиограммы, разность длин и ширины эллипса статокинезиограммы, стабильность и площадь статокинезиограммы для диагностики нарушения моторного развития у доношенных детей первого полугодия жизни [8]. Результаты этого исследования свидетельствуют о клинической значимости перечисленных показателей, а также отношения длины к площади статокинезиограммы для оценки формирования постурального контроля у детей с нарушением моторного развития, родившихся на разных сроках гестации. Полученные результаты можно объяснить преобладанием колебаний центра давления в одной из плоскостей у детей с нарушением моторного развития в отличие от здоровых, у которых эти колебания равномерно распределены в пространстве. Кроме того, в нашем исследовании получены различия при сравнении параметров спектра частот колебаний центра давления для вертикальной плоскости.

Как известно, эти показатели наиболее чувствительны к изменению функционирования мышц, участвующих в поддержании антигравитационных поз [14]. Эти данные литературы свидетельствуют в пользу того, что постуральные нарушения у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС в виде нарушения моторного развития прежде всего обусловлены изменением мышечного тонуса, а не гестационным возрастом при рождении.

Заключение

У детей первого года жизни с последствиями перинатального поражения ЦНС в виде нарушения моторного развития, родившихся на разных сроках гестации, отмечается нарушение формирования постурального контроля. Недостаточный контроль головы в вертикальном положении тела и при удержании антигравитационной позы лежа на животе с опорой на предплечья или ладони у детей с нарушением моторного развития может быть связан с изменением мышечного тонуса и нарушением сенсомоторной интеграции. Различия между отдельными подгруппами пациентов с нарушением моторного развития и детьми контрольной группы по ряду стабилметрических показателей свидетельствуют о перспективе дальнейшей разработки объективных критериев диагностики постуральных нарушений у детей первого года жизни, родившихся с разным гестационным возрастом. Это позволит разработать персонализированный подход к диагностике двигательных нарушений у детей в зависимости от гестационного возраста при рождении, что будет способствовать своевременному началу лечебно-абилитационных мероприятий, снижению частоты и тяжести инвалидизирующих последствий перинатального поражения ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Howson C.P., Kinney M.V., McDougall L., Lawn J.E. Born Too Soon: Preterm birth matters. *Reproductive Health* 2013; 10 (Suppl 1): S1. DOI: 10.1186/1742-4755-10-S1-S1
- Хан М.А., Петрова М.С., Дегтярева М.Г., Микитченко Н.А., Смотрина О.Ю., Шунгарова З.Х. Современные технологии физической реабилитации детей с перинатальным поражением центральной нервной системы. *Вестник восстановительной медицины* 2021; 20(4): 57–64. [Han M.A., Petrova M.S., Degtyareva M.G., Mikitchenko N.A., Smotrina O.Yu., SHungarova Z.H. Modern technologies of physical rehabilitation of children with perinatal lesions of the central nervous system. *Herald of Restorative Medicine. Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny* 2021; 20(4): 57–64. (in Russ.)] DOI: 10.38025/2078-1962-2021-20-4-57-64
- Бенис Н.А., Самсонова Т.В. Clinical and functional characteristics of preterm infants with extreme low and very low birth weight of different gestational ages. *Детская медицина Северо-Запада* 2012; 3(1): 26–29. [Benis N.A., Samsonova T.V. Clinical and functional characteristics of preterm infants with extreme low and very low birth weight of different gestational ages. *Detskaya meditsina Severo-Zapada* 2012; 3(1): 26–29. (in Russ.)]
- Павлюкова Е.В., Давыдова И.В., Лазуренко С.Б., Яцык Г.В., Конова О.М., Зими́на Е.П. Возможности профилактики и восстановительного лечения последствий перинатального поражения центральной нервной системы у недоношенных детей. *Педиатрическая фармакология* 2018; 15(2): 159–167. [Pavlyukova E.V., Davydova I.V., Lazurenko S.B., Yacyk G.V., Konova O.M., Zimina E.P. Possibilities of prevention and rehabilitation treatment of the consequences of perinatal lesions of the central nervous system in premature infants. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2018; 15(2): 159–167. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1872.
- Edo P.C., Ostariz E.S., Latorre M.S., Aparicio A.V. Postural control in adults. Influence of age and aerobic training. *Revista Española de Salud Pública* 2021; 95: 27 de enero e202101025.
- Adolph K.E., Franchak M. The development of motor behavior. *Wiley interdisciplinary reviews: cognitive science* 2017; 8(1–2): 10.1002/wcs.1430. DOI: 10.1002/wcs.1430

7. Скворцов Д.В. Объективная оценка поструральной функции. Вестник восстановительной медицины 2016; 74(4): 96–104. [Skvortsov D.V. Objective assessment of postural function. Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny 2016; 74(4): 96–104. (in Russ.)]
8. 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. The use of computer stabilometry to assess the effectiveness of medical habilitation of children of the first year of life with movement disorders. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2020; 65(4): 67–70. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–4–67–70
9. 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., Zemyanikin K.O., Nazarov S.B. Functional diagnostic of motor pathology in rehabilitation system of children with consequences of the nervous system perinatal injuries. Kurortnaya meditsina 2016; 2: 223–225. (in Russ.)]
10. Butler P.B., Saavedra S., Sofranac M., Jarvis S.E., Woollacott M.H. Refinement, reliability, and validity of the segmental assessment of trunk control. Pediatric Physical Therapy 2010; 22(3): 246–257. DOI: 10.1097/ PEP.0b013e3181e69490
11. 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
12. Pin T.W., Butler P.B., Cheung H.M., Shum S.L.F. Segmental Assessment of Trunk Control in infants from 4 to 9 months of age- a psychometric study. BMC Pediatrics 2018; 18(1):182. DOI: 10.1186/s12887–018–1153–4
13. 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
14. Скворцов Д.В. Диагностика двигательной патологии инструментальными методами: анализ походки, стабилометрия. М.: Т.М. Андреева, 2007; 640. [D.V. Skvortsov. Diagnosis of motor pathology by instrumental methods: gait analysis, stabilometry. M.: T.M. Andreeva, 2007; 640. (in Russ.)]

Поступила: 17.03.23

Received on: 2023.03.17

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.

Когнитивно-речевые нарушения у детей с врожденными пороками сердца в возрасте 5–7 лет

А.А. Румянцева¹, Л.Н. Игишева¹, В.А. Каменева², А.В. Шабалдин¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Россия

Cognitive speech disorders in children with congenital heart defects aged 5–7 years

A.A. Rumiantseva¹, L.N. Igisheva¹, V.A. Kameneva², A.V. Shabaldin¹

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

²Kemerovo State University, Kemerovo, Russia

Цель исследования. Выявление нарушений экспрессивной речи как проявления задержки нейрокognитивного развития детей с врожденными пороками сердца до и после оперативного вмешательства.

Материалы и методы. Обследованы 216 детей с врожденными пороками сердца, разделенные на группы по наличию отягчающих факторов семейного анамнеза (1-я группа, $n=71$) и без них (2-я группа, $n=145$) до оперативного вмешательства, через 1 и 2 года после радикальной коррекции в условиях искусственного кровообращения. У пациентов изучались анамнез, клиничко-гемодинамические особенности до и после операции, проводилась оценка умственного функционирования и диагностика экспрессивной речи.

Результаты. Предикторами нарушений нейрокognитивного статуса у детей с врожденными пороками сердца оказались степень сердечной недостаточности, наличие коморбидности и отягощенный семейный анамнез. Через 1 год после кардиохирургического вмешательства 76,3% детей оставались на среднем уровне умственного развития (большинство — во 2-й группе), а 23,6% — на низком и очень низком уровнях (больше характерно для 1-й группы); в 68% случаев в 1-й группе и в 57% случаев во 2-й группе отмечены общие нарушения экспрессивной речи. Через 2 года впервые наблюдался высокий уровень умственного функционирования (13,8% среди всех обследованных детей), а процент детей с общими нарушениями экспрессивной речи остался практически неизменным, тогда как в клиничко-гемодинамической картине отмечалась положительная динамика.

Заключение. Несмотря на восстановление клиничко-гемодинамической картины, у детей, прошедших радикальную коррекцию в условиях искусственного кровообращения, сохраняются низкие уровни умственного функционирования и нарушения экспрессивной речи в отдаленном послеоперационном периоде. В отсутствие своевременной коррекции это может обуславливать низкое качество жизни.

Ключевые слова: дети, врожденный порок сердца, HLADR, когнитивная лингвистика.

Для цитирования: Румянцева А.А., Игишева Л.Н., Каменева В.А., Шабалдин А.В. Когнитивно-речевые нарушения у детей с врожденными пороками сердца в возрасте 5–7 лет. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(4): 52–60. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-52-60

Purpose. To found out expressive speech disorders as a sign of neurocognitive development delay in children with congenital heart defects before and after surgery.

Material and methods: 216 children with congenital heart defects were divided into groups according to the presence (group 1, $n=71$) and absence (group 2, $n=145$) of family history confounding factors, and studied before surgery and in 1 and 2 years after definitive repair under cardiopulmonary bypass. The anamnesis, clinical and hemodynamic aspects were studied before and after surgery, mental status and expressive speech diagnostics were also performed.

Results. The predictors of neurocognitive impairment in children with congenital heart defects before surgery were identified: the level of heart failure, comorbidity, burdened family history. 76.3% of children had «average» level of neurocognitive development (more in group 2) in a year after surgical correction, while 23.6% had «low» and «very low» level (more in group 1); there were general expressive speech disorders in 68% children in group 1 and in 55% in group 2 among all children. «High» level of neurocognitive development was recorded in 2 years (13.8% among all children), while the number of children with general expressive speech disorders was approximately the same despite of positive dynamic of clinical and hemodynamic aspects.

Conclusion. There are «low» levels of neurocognitive development and expressive speech disorders in children with congenital heart defects in long term postoperative period despite of clinical and hemodynamic normalization. It can predict significant risks and poor quality of life in the absence of timely correction.

Key words: children, congenital heart defects, HLADR, cognitive linguistics.

For citation: Rumiantseva A.A., Igisheva L.N., Kameneva V.A., Shabaldin A.V. Cognitive speech disorders in children with congenital heart defects aged 5–7 years. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(4): 52–60 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-52-60

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Румянцева Александра Александровна — врач — детский кардиолог отделения кардиохирургии №2 Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000–0002–1352–2591

Игишева Людмила Николаевна — д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории пороков сердца Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000–0002–7102–3571.

Шабалдин Андрей Владимирович — д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории

клеточных технологий Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000–0002–6162–4808 e-mail: weit@mail.ru

650002 Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Каменева Вероника Александровна — д.фил.н., проф. кафедры педагогики и психологии Института образования Кемеровского государственного университета, ORCID: 0000–0001–8146–9721

650000 Кемерово, ул. Красная, д. 6

Среди всех пороков развития занимающие лидирующие позиции врожденные пороки сердца представляют собой важную медико-социальную проблему детской и подростковой кардиологии. Удельный вес врожденных пороков сердца среди пороков развития достигает 40%; за последние столетия отмечен рост распространенности врожденных пороков сердца [1]. Увеличение выживаемости детей с врожденными пороками сердца в настоящее время приводит к увеличению числа детей и подростков, которым проведена хирургическая коррекция порока, что привлекает большее внимание к изучению отдаленных результатов [2].

Радикальная операция на сердце служит основой комплексного лечения врожденных пороков сердца, так как максимально исправляет анатомические дефекты в сердечно-сосудистой системе. В то же время последующая медикаментозная терапия и реабилитация детей с врожденными пороками сердца позволяют компенсировать остаточные гемодинамические и функциональные нарушения в сердечно-сосудистой системе [3].

Существуют различные мнения по поводу нейропсихического здоровья детей, перенесших кардиохирургическое вмешательство. К.А. Mussato и соавт. (2015) [4] указывают на речевые нарушения после кардиохирургического вмешательства в 56% случаев, у 21% детей имеются нарушения когнитивной функции, а также ассоциации некоторых генетических и иммуногенетических маркеров с врожденными пороками сердца [4]. При этом немногочисленные работы, отражающие влияние как гемодинамических нарушений, возникающих из-за порока сердца, так и последствий кардиохирургического вмешательства, анестезиологического пособия для прогноза жизни вообще и на нейрокогнитивный статус в частности. Так, распространенность когнитивных нарушений у детей, перенесших кардиохирургическое вмешательство, недостаточно учтена.

Нейрокогнитивное развитие детей и подростков — мультидисциплинарная проблема педиатрии, неврологии, психологии, нейрофизиологии, психиатрии и многих других направлений науки [5]. Под когнитивными функциями принято понимать наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира [5]. В течение последних десятилетий прогноз исхода многих заболеваний состоит в оценке сохранности и работе по сохранению и дальнейшему развитию познавательных функций в процессе взросления ребенка [6].

Одна из главных когнитивных функций — речь. Под экспрессивной речью понимается то, какими коммуникативными средствами и как ребенок выражает свои повседневные желания, потребности и чувства. Понятие «расстройство экспрессивной речи» следует рассматривать комплексно как недостаток в языковых знаниях и трудности при обработки языкового материала [7].

К. Лимперопулос и соавт. считают [8], что аномалии развития нервной системы часто встречаются у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца и часто — перед операцией на открытом сердце. Эти проблемы, как указывают ученые, клинически недооцениваются. Помимо гипоксемии и тяжести самого порока, способных негативно влиять на нейро-развитие ребенка с врожденным пороком сердца, кардиохирургическая операция может негативно влиять на когнитивно-речевое развитие этих детей.

В научной литературе содержатся противоречивые данные о том, какой из факторов риска сильнее влияет на развитие неврологических нарушений у детей с врожденными пороками сердца. Так, по мнению И. Ли и соавт. [9], задержка неврологического развития у новорожденных с врожденными пороками сердца в основном связана с пренатальной травмой, а кардиохирургия может привести к легким повреждениям мозга после операции, которые, как свидетельствуют данные функциональной магнитно-резонансной томографии, восстанавливаются в течение короткого периода [9].

В настоящее время предпринимаются попытки зафиксировать, описать и систематизировать весь спектр нарушений в рецептивной и экспрессивной речи у детей с врожденными пороками сердца до и после хирургической коррекции. Как правило, в исследование включают пациентов до 3–4 лет, поскольку отклонения в освоении языка и развитии речевых навыков проявляются в возрасте 2 лет. Так, С. Фурдан и соавт. [10] подробно изучили речь у детей с врожденными пороками сердца в возрасте от 12 до 24 мес. В работе применялись третья версия шкалы Бейли (Bayley-III) для детей в возрасте 12 и 24 мес и опросники коммуникативного развития Макартура–Бейтса (MBCDI) для детей в возрасте 12, 18 и 24 мес [10]. В исследовании приняли участие 49 детей с врожденными пороками сердца. Оценки по рецептивной и экспрессивной языковым шкалам Бейли-III и MBCDI через 12 мес были ниже, чем у условно здоровой популяции, но через 18 и 24 мес сниженные оценки у детей были только по экспрессивной речи. По когнитивной шкале различий не обнаружено. По данным ученых, основные отличия наблюдались в экспрессивных речевых навыках, а глобальные отличия по когнитивным нарушениям у пациентов не фиксировались.

К сходным выводам пришли и Т. Тернер и соавт. [11], обобщив все доступные данные по речи детей в возрасте до 5 лет включительно с критическими врожденными пороками сердца, перенесших сложную кардиохирургическую операцию в возрасте менее 1 года, которые были опубликованы с 1990 по 2021 г. [11]. Ученые пришли к выводу, что дошкольники с критическими врожденными пороками сердца имеют значительно более низкие языковые способности по сравнению с общей популяцией и, возможно, у них экспрессивная языковая

сфера страдает в большей степени, чем рецептивные языковые навыки. Все это позволяет обсуждать как актуальность этих исследований, так и их фрагментарность, подчеркивая теоретическую и практическую значимость таких работ.

Цель исследования: выявить нарушения экспрессивной речи как проявление задержки нейрокогнитивного развития у детей с врожденными пороками сердца до и после оперативного вмешательства.

Характеристика детей и методы исследования

Настоящее исследование проведено на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» г. Кемерово в период 2017–2020 гг. и состояло из нескольких этапов. Все дети наблюдались с момента госпитализации — в раннем послеоперационном периоде и на амбулаторном этапе через 1 и 2 года после оперативного вмешательства. Дети были включены в исследование с письменного согласия родителей или иных законных представителей, одобренных локальным этическим комитетом.

На первом этапе исследования проводилось ретроспективное когортное исследование данных историй болезней детей, прошедших коррекцию порока в 2016 г. Использовали электронный регистр Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний по учету пациентов с врожденными пороками сердца (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2015660991, от 24 августа 2015 г.), «Медицинскую карту стационарного больного» (форма № 003/у), «Амбулаторную карту» (форма № 025/у). Все документы содержали данные о социальном статусе родителей, течении беременности и родоразрешении, коморбидности, особенностях вакциналь-

ного статуса ребенка, возрасте на момент операции, степени и функциональном классе хронической сердечной недостаточности, а также данные эхокардиографического исследования. В исследование были включены дети с врожденным пороком сердца, который требовал радикальной коррекции в условиях искусственного кровообращения. Пациенты с пороком сердца, требовавшим паллиативной или рентгенэндоваскулярной коррекции, а также дети с хромосомными и генетическими заболеваниями (установленными методом кариотипирования) были исключены из настоящего исследования.

Особое внимание уделялось изучению семейного анамнеза пациентов, поскольку именно эти данные легли в основу деления детей на группы. Учитывали такие факторы, как состав семьи, материально-бытовые условия проживания, конфликтные семьи (наличие членов семьи, страдающих каким-либо видом зависимости, находящихся в местах лишения свободы, конфликты на глазах ребенка). На основе анализа анамнеза жизни пациентов были сформированы две группы, за 100% принято 116 детей, вошедших в исследование на первом этапе (табл. 1). В 1-ю группу вошли 46 детей с перечисленнымиотягощающими факторами семейного анамнеза, 2-я группа состояла из 70 пациентов без таких факторов. До оперативного вмешательства как по клинико-гемодинамическим показателям, так и по коморбидности группы были однородны (см. табл. 1).

В дальнейшем все дети исследуемых групп прошли радикальную коррекцию в условиях искусственного кровообращения. Для оценки сложности операции использовали шкалу RACHS (Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery), которая позволяет оценить тяжесть порока сердца на основании сложности предстоящего оперативного вмешательства. Риск развития

Таблица 1. Распределение детей, отобранных на этапе ретроспективного исследования

Table 1. Distribution of children selected at the stage of the retrospective study

Тип врожденных пороков сердца	1-я группа (n=46)		2-я группа 2 (n=70)		p
	абс.	%	абс.	%	
Септальные дефекты	33	36	57	64	0,402
Тетрада Фалло	1	100	0	0	0,002
Атриовентрикулярная коммуникация	3	43	4	57	0,625
Коарктация аорты	4	100	0	0	0,004
Транспозиция магистральных сосудов	0	0	1	100	0,002
Частичный аномальный дренаж легочных вен	1	20	4	80	0,025
Недостаточность митрального и/или трикуспидального клапанов	2	66	1	44	0,125
Аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии	0	0	1	100	0,002
Трехпредсердное сердце	1	50	1	50	0,732
Стеноз аортального клапана	1	50	1	50	0,732
Коморбидность	16	36	45	64	0,012

осложнений в соответствии со шкалой RACHS в группах не различался: 38,8% детей 1-й группы и 61,2% детей 2-й группы имели риск категории RACHS-2, число детей с риском RACHS-3 в обеих группах было одинаковым и составило 50% ($p=0,732$).

На этом же этапе проводили оценку умственного функционирования детей ретроспективной группы через год после вмешательства с помощью опросника PEDsQL (Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales) и речевого статуса по методическому пособию Т.А. Фотековой и Т.В. Ахутиной, а именно оценку экспрессивной речи [12]. Полученные результаты позволяют выяснить, есть ли у ребенка нарушение речевого статуса, а именно общие нарушения речи (экспрессивной), задержка речевого (экспрессивного) развития либо таковые отклонения отсутствуют.

Одновременно с этим формировали проспективную группу детей, у которых также была выполнена оценка умственного функционирования и речевых навыков по вышеназванным методикам. Поскольку технологии диагностики по опроснику PedsQL и речевого статуса имеют возрастные ограничения, в полном объеме исследование удалось провести у 61 ребенка. По опроснику PedsQL проводилось тестирование родителей, самого ребенка, и врач также заполнял родительскую форму опросника. Значимых различий между оценками врача, родителя и пациента выявлено не было, коэффициенты корреляции Спирмена были значимыми и высокими для всех групп сравнения. Учитывая отсутствие статистически значимых различий, высокую степень корреляции ответов, ввели интегральный коэффициент умственного функционирования, по которому проводили дальнейшие исследования.

С целью проведения генетического анализа у всех детей были взяты образцы крови, проведено типирование полиморфных вариантов генов, которые ассоциированы с риском формирования врожденных пороков сердца (*CRELD1*, *GATA6*, *NOTCH1*), биотрансформации ксенобиотиков (*GSTP*, *CYP1A2*, *CYP1A1*), врожденного (*TREM1*) и адаптивного иммунитета (аллели: *HLADRB1**: 01; 03; 04; 07; 08; 09; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16; 17). Использована геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови; всего отобрано 20 полиморфных вариантов генов (SNP). Генотипирование осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием TaqMan зондов (Thermo Fisher Scientific США) на детектирующем амплификаторе Vii-ATM 7 RealTime PCR System (LifeTechnologies, США) (<https://www.snpedia.com/index.php/Rs>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs>).

Второй этап исследования был полностью проспективным и включал оценку умственного функционирования и речевых навыков детей в отдаленном послеоперационном периоде: через 1 и 2 года после вмешательства. Для получения более достоверных

результатов мы объединили ретроспективную и проспективную группы, в результате общая группа включила 216 детей.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью методов статистики в пакетах программ Statisticafor WINDOWS (StatSoft Inc, США). Версия 10.0 и MedCalc 17.5.3. на персональном компьютере. Применяли оценку количественных показателей (среднее значение, стандартная ошибка, тесты Колмогорова—Смирнова и Шапиро—Уилка, медиана, 25-й и 75-й перцентили [Q1; Q3], для сравнения использовали непараметрические методы (критерий *U* Манна—Уитни, критерий Вилкоксона). Применяли бинарную пошаговую логистическую регрессию и ROC-анализ.

Результаты

На первом этапе исследования была проведена оценка умственного функционирования у 216 детей в дооперационном периоде. При сравнительном анализе клинической картины двух исследуемых групп выявлено, что у большинства детей имела I степень сердечной недостаточности, II функциональный класс с одинаковым распределением в обеих группах, не отмечено различий и по показателю коморбидности (табл. 2). Различий по анализируемым данным семейного анамнеза также не выявлено.

Оценку речевого развития и уровень развития нейрокогнитивного статуса смогли выполнить в дооперационном периоде у 61 ребенка, у них был проведен логистический регрессионный анализ исследуемых данных. Значение умственного функционирования у детей с врожденными пороками сердца до хирургического лечения было положительно ассоциировано с наличием коморбидности и сердечной недостаточностью, а отрицательно — с факторами семейного анамнеза (табл. 3). Высокая степень сердечной недостаточности, наличие коморбидности в анамнезе, а такжеотягощенный семейный анамнез определяют низкий уровень умственного функционирования ребенка до операции на сердце.

Через год после перенесенной операции было проведено полное комплексное обследование пациентов по ранее разработанной программе: клинико-гемодинамическая картина, оценка умственного функционирования и речевых навыков. Через год после операции на сердце обе группы по коморбидности статистически значимо не отличались ($p=0,702$): сопутствующая/фоновая патология сохранялась у 20 (28%) пациентов из 1-й группы, у 32 (22%) из 2-й группы. Остаточные нарушения внутрисердечной гемодинамики сохранялись в 1-й группе у 17 (24%), во 2-й группе — у 26 (17,9%) детей и также не имели статистически значимых различий ($p=0,602$). Уменьшилось и число детей с выраженной сердечной недостаточностью: у 113 (61,5%) детей отсутствовали проявления сердечной недостаточ-

ности и все дети с III–IV функциональным классом перешли в I–II функциональный класс, при этом в обеих группах большинство детей — 52 (72,4%) и 113 (78%) в 1-й и 2-й группах соответственно приходилось на I функциональный класс.

Выявленные положительные клинико-гемодинамические тенденции не совпадали с данными, полученными при оценке умственного функционирования: через 1 год после оперативного вмешательства у 165 (76,3%) детей имелся средний уровень данного вида функционирования, в то время как 51 (23,6 %) ребенок не смог даже восстановить или улучшить навыки своего умственного развития, при этом статистически значимых различий между группами выявлено не было. Высокий уровень умственного функционирования не был отмечен ни у одного пациента.

Исследование экспрессивной речи у детей, прошедших радикальную коррекцию в условиях искусственного кровообращения, показало, что в обеих группах преобладали дети с общими нарушениями экспрессивной речи: 31 (68%) ребенок в 1-й группе и 40 (57%) детей — во 2-й группе. Это проявлялось низким уровнем моторной реализации высказывания, моторной алалией, не всегда правильным использованием падежей, склонений, предлогов и т.п. Задержка развития экспрессивной речи в равной степени встречалась у детей обеих групп:

11 (23%) пациентов в 1-й группе и 17 (24%) — во 2-й группе. Задержка речевого развития подразумевает грубое нарушение звукопроизношения, сформированности и грамматического строя речи, выраженное расстройство использования звуков и грамматических норм в конкретных предложениях. Отсутствие речевых нарушений чаще отмечалось во 2-й группе: у 13 детей (19%) против 11 (9%) пациентов в 1-й группе ($p < 0,05$; см. рисунок, а).

Поскольку через 1 год после оперативного вмешательства сохранились низкие уровни исследуемого показателя здоровья, отмечались общие нарушения экспрессивной речи либо задержка речевого развития, нами был проведен анализ факторов риска подобных отклонений. Статистически значимые ассоциации получены для умственного функционирования: статистически значимая положительная ассоциация была получена с осложненным послеоперационным периодом и генетическим маркером *HLADRB1*07*, а отрицательная взаимосвязь выявлена для таких факторов анамнеза, как отягощенный семейный анамнез и возраст на момент оперативного вмешательства (табл. 4).

Умственное функционирование определяли путем оценки памяти, внимания и способности ребенка воспринимать новые знания как в школе, так и детском саду. Эти функции были снижены через год после операции на сердце у детей с ранними по воз-

Таблица 2. Клинические особенности детей двух групп в дооперационном периоде

Table 2. Clinical features of children of two groups in the preoperative period

Показатель	1-я группа (n=71)		2-я группа (n=145)		p
	абс.	%	абс.	%	
СН I	47	66,2	100	68,96	0,685
СН IIa	21	29,58	37	25,34	0,710
СН IIб	3	4,22	8	5,7	0,685
ФК I	0	0	0	0	0,524
ФК II	56	78,8	117	80,6	0,632
ФК III	13	18,3	21	14,4	0,710
ФК IV	2	2,9	4	2,7	0,632
Коморбидность	35	49,2	86	59,3	0,702
Средний возраст на момент оперативного вмешательства, годы	3,8		4,1		0,931

Примечание. ФК — функциональный класс; СН — сердечная недостаточность.

Таблица 3. Предикторы и протекторы отклонений умственного функционирования до операции (представлены значимые показатели)

Table 3. Predictors and protectors of mental functioning abnormalities before surgery (significant indicators are presented)

Показатель	β -коэффициент	Стандартная ошибка β -коэффициента	β -коэффициент	Стандартная ошибка β -коэффициента	p
Функция Intercept	—	—	2,780	0,668	<0,001
Коморбидность	0,329	0,160	0,044	0,021	0,049
Семейный анамнез	−0,398	0,184	−0,502	0,232	0,038
Степень хронической сердечной недостаточности	0,364	0,160	0,189	0,083	0,030

расту хирургическими коррекциями, с осложненным послеоперационным периодом, с неблагоприятными факторами семейного анамнеза и носителями аллеля *HLADRB1*07*, в том числе в гомозиготном состоянии.

На втором году наблюдения вновь отмечалась положительная клинико-гемодинамическая динамика (табл. 5). По исследуемым показателям на данном этапе наблюдения группы также достоверно не различались.

При оценке умственного функционирования выявлено, что впервые появляется высокий уровень, при этом большее число детей с данным уровнем здоровья отмечалось во 2-й группе (табл. 6). Однако даже на втором году наблюдения остается значительное число детей, которые не смогли восстановить исследуемые показатели здоровья. Так, ряд детей преимущественно 1-й группы оставались на очень низком и низком уровнях умственного функционирования. При детальном изучении уровня экспрессивной речи у детей через 2 года после оперативного вмешательства выявлено, что несмотря на нормализацию клинико-гемодинамической картины, появление высоких показателей нейрокогнитивного статуса в целом, речевые навыки детей практически не восстановились (см. рисунок, б).

Исследование ассоциаций между факторами анамнеза и интегральным показателем умственного функционирования выявило связь с генетическими маркерами. Выявлены статистически значимые ассоциации с умственным функционированием через 2 года после хирургического лечения врожденного порока сердца для двух генетических маркеров *HLADRB1*12* и *HLADRB1*11*, для которых получена положительная ассоциация.

Обсуждение

Для педиатра чрезвычайно актуально когнитивное развитие ребенка, которое определяется многими позициями [13]. Когнитивная сфера генетически детерминирована, присуща каждому ребенку,

существует как бы вне соматического статуса, однако четко реагирует на состояние внутренних органов и систем и взаимодействует с организмом ребенка и подростка [14]. Познавательные процессы имеют восходящее динамическое возрастное развитие в благоприятных условиях и различную степень их дефицита при повреждающих ситуациях, причем социум обладает двояким действием: он может как повысить когнитивные функции, так и депривировать их [13].

Чаще всего расстройства речи возникают в детском возрасте и зачастую могут быть связаны с сопутствующими соматическими заболеваниями, носящими в том числе хронический характер [15]. В тяжелых случаях речевых нарушений ребенок не только не может ясно и четко говорить сам — он плохо воспринимает и усваивает чужую речь, с трудом строит фразы и предложения, имеет ограниченный словарный запас. Это касается как активного словаря (осмысленно употребляемые в речи слова), так и пассивного (слова речи других людей, воспринимаемые на слух) [15].

К факторам риска нарушения развития у детей на фоне врожденного порока сердца, в том числе нейрокогнитивного, по мнению ряда ученых, следует отнести генетическое заболевание, преждевременные роды, более длительное пребывание в отделении интенсивной терапии, неблагоприятное социально-экономическое окружение и сложные формы врожденных пороков сердца [16]. Подобной позиции придерживаются С.К. Rollins, J.W. Newburger [17]. По мнению ученых, в целом дети с более легкими формами пороков сердца, такими как изолированные дефекты межжелудочковой перегородки, имеют меньше негативных последствий для развития нервной системы, чем дети со сложными поражениями, такими как синдром гипоплазии левых отделов сердца, но все медицинские, экологические и генетические факторы также играют определенную роль [17].

Результаты нашего исследования подтверждают данные литературы и результаты других зарубежных и отечественных исследований. Еще в дооперацион-

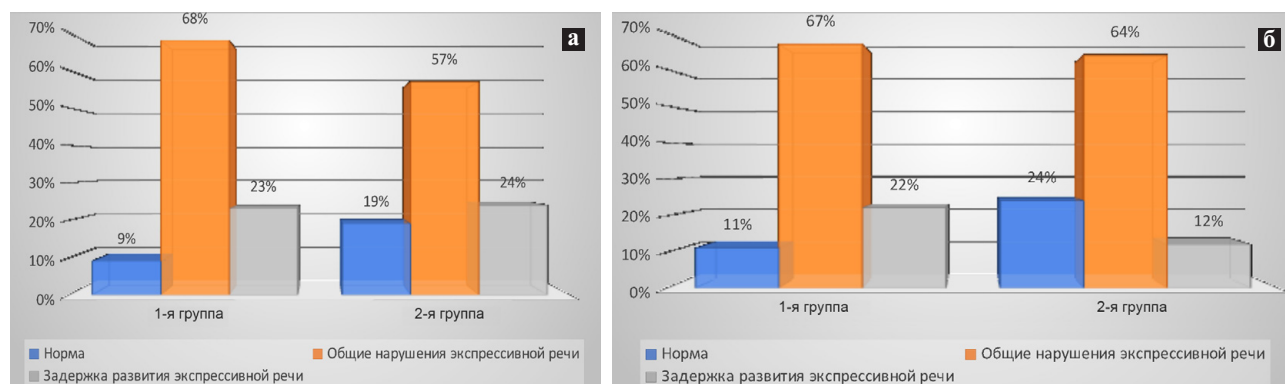


Рисунок. Уровень развития экспрессивной речи у детей с врожденными пороками сердца через 1 год (а) и 2 года (б) после кардиохирургического вмешательства. Норма — нормальные значения экспрессивной речи.

Figur. The level of development of expressive speech in children with congenital heart defects 1 year (а) and 2 years (б) after cardiac surgery. Norm — normal values of expressive speech.

ном периоде дети с врожденными пороками сердца имели задержку нейрокognитивного развития. Логистический регрессионный пошаговый многофакторный анализ позволил выявить предикторы развития низкого уровня умственного функционирования таких детей. Таковыми стали коморбидность, отягощенный семейный анамнез и степень хронической сердечной недостаточности. Клинические проявления напрямую связаны с тяжестью порока сердца: чем тяжелее порок, тем выше степень хронической сердечной недостаточности. Наличие сопутствующей/фоновой патологии может создавать порочный круг, из-за которого ребенок не всегда способен компенсировать те клинические проявления, которые прогрессируют ввиду основного сердечно-сосудистого заболевания. Это, безусловно, влияет на умственные способности ребенка: такие дети чаще пропускают школу/детский сад из-за частых заболеваний, им труднее удерживать внимание на уроках

в течение всего учебного дня ввиду низкой толерантности к физическим нагрузкам.

Порой из-за частых болезней, декомпенсаций основного заболевания ребенок много времени проводит дома, где семейный анамнез играет важнейшую роль в развитии ребенка. Неблагоприятные факторы семейного анамнеза могут способствовать развитию низкого уровня нейрокognитивного статуса, что подтверждено настоящим исследованием.

Как указывает M.S. Frazier [16], устная и письменная речь, язык тела, включая мимику и язык жестов, относятся к экспрессивным языковым навыкам. Язык и его выражение тесно связаны с навыками развития детей, их образованием и опытом. По сути, экспрессивный язык — это и способ изучения языка, и выражение своих повседневных желаний, потребностей и чувств с помощью языка, включая язык тела и мимику [16].

Повреждения головного мозга у детей с врожденными пороками сердца тесно связаны с аномали-

Таблица 4. Предикторы и протекторы отклонений умственного функционирования до операции через 1 год после хирургического лечения (представлены только значимые переменные)

Table 4. Predictors and protectors of mental functioning abnormalities before surgery 1 year after surgical treatment (only significant variables are presented)

Показатели	β -коэффициент	Стандартная ошибка β -коэффициента	β -коэффициент	Стандартная ошибка β -коэффициента	p
Функция Intercept	—	—	1,926	0,206	0,000
Возраст на момент операции	-0,741	0,298	-0,125	0,050	0,017
Осложненный послеоперационный период	0,255	0,122	0,229	0,109	0,042
Отягощенный семейный анамнез	-0,416	0,134	-0,527	0,170	0,003
HLADRB1*07	0,686	0,257	1,741	0,652	0,028

Таблица 5. Сравнительная характеристика клинических данных двух групп через 2 года наблюдения

Table 5. Comparative characteristics of the clinical data of the two groups after 2 years of follow-up

Показатели	Всего		1-я группа (n=71)		2-я группа (n=145)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Коморбидность	7	3,2	3	4,3	4	2,8	0,405
Нарушения гемодинамики	13	6	6	8,7	7	5	0,502
СН I	48	22,2	22	30,9	26	17,9	0,206
СН IIa	5	2,4	3	4,2	2	1,4	0,142
ФК I	188	87	59	83	129	89	0,702
ФК II	28	13	12	17	16	11	0,598

Примечание. ФК — функциональный класс; СН — сердечная недостаточность.

Таблица 6. Сравнительная характеристика показателей нейрокognитивного статуса двух групп через 2 года наблюдения

Tabl 6. Comparative characteristics of indicators of neurocognitive status of two groups after 2 years of observation

Показатель	Всего		1-я группа (n=71)		2-я группа (n=145)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Очень низкое и низкое умственное функционирование	20	9,2	13	19,2	7	19,6	0,752
Среднее умственное функционирование	166	76,8	53	75,6	113	78,3	0,752
Высокое умственное функционирование	30	13,8	5	5,2	25	2,1	0,405

ями микроструктурного и метаболического развития головного мозга, особенно до операции. Как пишут А. Dimitropoulos и соавт. [18], недавно приобретенные как предоперационные, так и послеоперационные повреждения головного мозга связаны с потенциально модифицируемыми клиническими факторами риска. Хроническая гипоксия может негативно влиять на нейрокогнитивное развитие, приводя к отклонениям различного рода. G. Wernovsky, D.J. Licht [19] подтверждают, что для детей со сложными врожденными пороками сердца характерны нарушения нейроразвития, которые наблюдаются у примерно 50% выживших детей по мере их взросления. Эти нарушения, как правило, легкие, но могут быть сочетанными. Они включают легкие когнитивные нарушения; речемоторную дискоординацию, нарушения экспрессивной речи и языковые аномалии; нарушения зрительно-пространственных и зрительно-моторных навыков; синдром дефицита внимания/гиперактивности; двигательные задержки; нарушения обучаемости, а позднее проблемы с исполнительными функциями и снижение качества жизни, связанного со здоровьем [19].

В качестве возможных причин отклонений в состоянии здоровья детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца, в современной медицинской литературе рассматриваются следующие: степень остаточных нарушений гемодинамики, объем оперативного вмешательства, длительность искусственного кровообращения; появляется все больше доказательств роли социальных факторов [2]. Появляются данные, свидетельствующие об ассоциации некоторых иммуногенетических маркеров с врожденными пороками сердца, однако их влияние на постнатальное течение врожденного порока интерпретируется неоднозначно [20].

Исследование в отдаленный послеоперационный период показывает, что даже на фоне нормализации клинической и гемодинамической картины умственное функционирование продолжает страдать и оставаться на среднем, низком и очень низком уровнях, в то время как высокий уровень появляется лишь через 2 года после оперативного вмешательства. В наибольшей степени ассоциированным с низким нейрокогнитивным статусом ребенка в отдаленном послеоперационном периоде вновь стал отягощенный семейный анамнез, с которым была получена отрицательная ассоциация. Это еще раз подчеркивает его значимость на этапе реабилитации ребенка после операции на сердце. Данная находка позволяет предполагать, что низкий уровень жилищных условий отражает низкий социальный и материальный уровень семьи. Подобные условия проживания не дают возможность осуществлять должный уход за ребенком в домашних условиях, и это, вероятно, может потребовать привлечения специалистов (логопедов, педагогов) для стабилизации данного показателя здоровья.

Осложненное течение послеоперационного периода было положительно ассоциировано с низким

уровнем умственного функционирования. Осложненное течение послеоперационного периода влечет за собой увеличение времени пребывания в стационаре, порой дополнительную и довольно агрессивную медикаментозную терапию для купирования осложнений (инфекционного характера), а иногда и повторное оперативное вмешательство, что может привести к инвалидизации ребенка и оказать отрицательное воздействие на восстановление нейрокогнитивного статуса.

Возраст на момент оперативного вмешательства был отрицательно ассоциирован с низким уровнем нейрокогнитивного статуса: чем раньше была проведена кардиохирургическая коррекция, тем ниже уровень умственного развития ребенка. Данная ассоциация может указывать на то, что в более ранние сроки проводят коррекции тяжелых и комбинированных пороков сердца, и это также не исключает влияния тяжести самого порока сердца на качество жизни.

Подтверждая проанализированные данные литературы, мы выявили ассоциации с генетическими маркерами, которые отвечают за формирование адаптивного иммунитета и поддержание субклинического иммунного воспаления. Влияние генетического потенциала ребенка на течение у него послеоперационного периода и его качество жизни, в том числе на нейрокогнитивный статус, изучено мало, но полученные результаты позволяют предполагать важность генетического вклада в восстановление ребенка после операции на сердце.

Заключение

У большинства детей в обеих исследуемых группах в течение 2 лет наблюдения нивелируются клинически значимые остаточные нарушения внутрисердечной гемодинамики, уходит картина сердечной недостаточности и повышается функциональный класс, при этом нейрокогнитивный статус продолжает страдать. И если в рамках исследования умственного функционирования также наблюдается положительная динамика — некоторые дети все же смогли восстановить и улучшить свои умственные способности ко второму году наблюдения, уровень развития экспрессивной речи практически не претерпевал изменений. Таким образом, даже на фоне положительных изменений нейрокогнитивного статуса дети, оперированные по поводу врожденных пороков сердца, нуждаются в восстановлении навыков экспрессивной речи. Все это прогнозирует значительные риски в развитии и психофизической и социальной дезадаптации, снижение их качества жизни и здоровья в целом. Именно поэтому важно проводить комплексную оценку здоровья детей с врожденными пороками сердца до и после оперативного лечения с включением оценки нейрокогнитивного статуса, для определения возникновения рисков развития, что позволит научно обосновать междисциплинарный подход к каждому ребенку.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Милюевская Е.Б., Крупянов С.М., Неведрова М.Н. Анализ коечного фонда для оказания медицинской помощи детям с врожденными пороками сердца в Российской Федерации. Южно-Уральский медицинский журнал 2017; 3: 4–11. [Bokeriya L.A., Stupakov I.N., Miliyevskaya E.B., Krupyanov S.M., Nevetrova M.N. Analysis of the bed fund for providing medical care to children with congenital heart defects in the Russian Federation. Yuzhno-Ural'skiy meditsinskiy zhurnal 2017; 3: 4–11. (in Russ.)]
2. Gonzalez V.J., Kimbro R.T., Cutitta K.E., Shabosky J.C., Bilal M.F., Penny D.J., Lopez K.N. Mental Health Disorders in Children With Congenital Heart Disease. Pediatrics 2021; 147(2): e20201693. DOI: 10.1542/peds.2020–1693
3. Warnes C.A., Liberthson R., Danielson G.K., Dore A., Harris L., Hoffman J.I. et al. Task force 1: the changing profile of congenital heart disease in adult life. J Am Coll Cardiol 2001; 37(5): 1170–1175. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01272-4
4. Mussatto K.A., Hoffmann R., Hoffman G., Tweddell J.S., Bear L., Cao Y. et al. Risk Factors for Abnormal Developmental Trajectories in Young Children With Congenital Heart Disease. Circulation 2015; 132(8): 755–761. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014521
5. Баранов А.А., Маслова О.И., Намазова-Баранова Л.С. Онтогенез нейрокогнитивного развития детей и подростков. Вестник Российской академии медицинских наук 2012; 67(8): 26–33. [Baranov A.A., Maslova O.I., Namazova-Baranova L.S. Ontogenesis of neurocognitive development of children and adolescents. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk 2012; 67(8): 26–33. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vramn.v67i8.346
6. Углов Ф.Г., Гриценко В.В., Лихницкая Л.Л. Актуальные вопросы реабилитации больных с врожденными пороками сердца. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1993; 173(3–4): 3–9. [Uglov F.G., Gritsenko V.V., Likhnikskaya L.L. Topical issues of rehabilitation of patients with congenital heart defects. Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov 1993; 173(3–4): 3–9. (in Russ.)]
7. Leonard L.B. Is expressive language disorder an accurate diagnostic category? Am J Speech-Language Pathol 2009; 18(2): 115–123. DOI: 10.1044/1058-0360(2008/08-0064)
8. Limperopoulos C., Majnemer A., Shevell M.I., Rosenblatt B., Rohlicek C., Tchervenkov C. Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. J Pediatr 2000; 137(5): 638–645. DOI: 10.1067/mpd.2000.109152
9. Li Y., Yin S., Fang J., Hua Y., Wang C., Mu D., Zhou K. Neurodevelopmental delay with critical congenital heart disease is mainly from prenatal injury not infant cardiac surgery: current evidence based on a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 45(6): 639–648. DOI: 10.1002/uog.13436
10. Fourdain S., St-Denis A., Harvey J., Birca A., Carmant L., Gallagher A., Trudeau N.; CINC team. Language development in children with congenital heart disease aged 12–24 months. Eur J Paediatr Neurol 2019; 23(3): 491–499. DOI: 10.1016/j.ejpn.2019.03.002
11. Turner T., El Tobgy N., Russell K., Day C., Cheung K., Proven S., Ricci M.F. Language abilities in preschool children with critical CHD: a systematic review. Cardiol Young 2022; 1–11. DOI: 10.1017/S1047951122001330
12. Березин Ф.Б., Безносюк Е.В., Соколова Е.Д. Психологические механизмы психосоматических заболеваний. Российский медицинский журнал 1998; 5: 43–49. [Berezin F.B., Beznosyuk E.V., Sokolova E.D. Psychological mechanisms of psychosomatic diseases. Rossiiskii meditsinskii zhurnal 1998; 5: 43–49. (in Russ.)]
13. Bellinger D.C., Wypij D., duPlessis A.J., Rappaport L.A., Jonas R.A., Wernovsky G., Newburger J.W. Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126(5): 1385–1396. DOI: 10.1016/S0022-5223(03)00711-6
14. Mahle W.T., Clancy R.R., Moss E.M., Gerdes M., Jobs D.R., Wernovsky G. Neurodevelopmental outcome and lifestyle assessment in school-aged and adolescent children with hypoplastic left heart syndrome. Pediatrics 2000; 105(5): 1082–1089. DOI: 10.1542/peds.105.5.1082
15. Hövels-Gürich H.H., Konrad K., Skorzinski D., Nacken C., Minkenberg R., Messmer B.J., Seghaye M.C. Long-term neurodevelopmental outcome and exercise capacity after corrective surgery for tetralogy of Fallot or ventricular septal defect in infancy. Ann Thorac Surg 2006; 81(3): 958–966. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2005.09.010
16. Frazier M.S. Expressive Language. Editors Goldstein S., Naglieri J.A. Encyclopedia of Child Behavior and Development. Springer, Boston, MA; 2011: 620–621. DOI: 10.1007/978-0-387-79061-9_1060
17. Rollins C.K., Newburger J.W. Cardiology patient page Neurodevelopmental outcomes in congenital heart disease. Circulation 2014; 130(14): e124–e126. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008556
18. Dimitropoulos A., McQuillen P.S., Sethi V., Moosa A., Chau V., Xu D. et al. Brain injury and development in newborns with critical congenital heart disease. Neurology 2013; 81(3): 241–248. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829b9dfc
19. Wernovsky G., Licht D.J. Neurodevelopmental Outcomes in Children With Congenital Heart Disease-What Can We Impact? Pediatr Crit Care Med 2016; 8: S232–S242. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000800
20. Цепочкина А.В., Понасенко А.В., Шабалдин А.В. Анализ взаимосвязей генов *GSTP1*, *CYP1A1*, *CYP1A2* у детей с врожденными пороками сердца. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(3): 39–43. [Tsepokina A.V., Ponasenko A.V., Shabal'din A.V. Analysis of the relationships of *GSTP1*, *CYP1A1*, *CYP1A2* genes in children with congenital heart defects. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2020; 65(3): 39–43. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-39-43

Поступила: 12.03.23

Received on: 2023.03.13

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23–28–00002 «Проблема когнитивно-дискурсивной параметризации медицинского дискурса пациентов с ВПС (врожденным пороком сердца) в кардиохирургическом стационаре»).

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.

The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 23–28–00002 «The problem of cognitive-discursive parametrization of the medical discourse of patients with CHD (congenital heart disease) in a cardiosurgical hospital»).

Влияние физических нагрузок на окислительно-восстановительный статус детей с корригированными врожденными пороками сердца

А.В. Дубовая, Н.А. Усенко, Е.В. Бордюгова

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Минздрава России, Донецк, Россия

The effect of the physical exercise on the redox status of children with repaired congenital heart diseases

A.V. Dubovaya, N.A. Usenko, E.V. Bordyugova

M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia

Цель исследования. Оценка влияния программы физической реабилитации с включением препарата убидекаренон на окислительно-восстановительный статус у детей с корригированными врожденными пороками сердца.

Материалы и методы. Изучено состояние маркеров свободно-радикального окисления (лактата, пирувата, отношения лактата к пирувату) и антиоксидантной системы (каталазы, восстановленного глутатиона в эритроцитах и глутатионпероксидазы) у 84 детей, из них 48 детей с корригированными врожденными пороками сердца и 36 здоровых сверстников. Основную группу составили 28 пациентов, которые в течение года выполняли программу реабилитации с применением физических нагрузок в сочетании с приемом препарата убидекаренон, группу сравнения — 20 детей, получавшие только убидекаренон. **Результаты.** После выполнения программы реабилитации у детей как основной группы, так и группы сравнения отмечались достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня лактата, отношения лактата к пирувату и повышение уровня каталазы и восстановленного глутатиона в эритроцитах. Группа детей, выполнявших физические упражнения, имела достоверно меньшие, чем пациенты из группы сравнения, уровни маркеров свободно-радикального окисления и более высокую активность ферментов антиоксидантной системы.

Выводы. У детей с корригированными врожденными пороками сердца выявлены нарушения в процессах свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы. Применение убидекаренона снижает окислительный стресс и повышает антиоксидантную защиту у детей с корригированными врожденными пороками сердца. Включение физических нагрузок в программу реабилитации детей с корригированными пороками сердца улучшает окислительно-восстановительный статус и повышает эффективность реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: дети, оксиданты, антиоксиданты, убидекаренон, физические нагрузки, врожденные пороки сердца.

Для цитирования: Дубовая А.В., Усенко Н.А., Бордюгова Е.В. Влияние физических нагрузок на окислительно-восстановительный статус детей с корригированными врожденными пороками сердца. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(4): 61–65. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-61-65

Purpose. Evaluation of the impact of the physical rehabilitation program with the inclusion of ubidecarenone on the redox status in children with repaired congenital heart diseases.

Material and methods. Markers of free radical oxidation (lactate, pyruvate, lactate-to-pyruvate ratio) and antioxidant system (catalase, reduced glutathione and glutathione peroxidase) were studied in 84 children, including 48 children with repaired congenital heart diseases and 36 healthy peers. The main group consisted of 28 patients who performed a rehabilitation program using physical activity in combination with taking ubidecarenone for a year, the comparison group consisted of 20 children who received only ubidecarenone.

Results. After the rehabilitation program was completed, both the main group and the comparison group had a significant ($p < 0.05$) decrease in lactate levels, the ratio of lactate to pyruvate, and an increase in catalase and reduced RBC glutathione. The group of children who performed physical exercises had significantly lower levels of markers of free radical oxidation and higher values of markers of the antioxidant system than the patients from the comparison group.

Conclusion. There are free radical oxidation and the antioxidant system impairments in children with repaired congenital heart diseases. The use of ubidecarenone reduces oxidative stress and increases antioxidant protection in children with repaired congenital heart diseases. The inclusion of physical activity in the rehabilitation program for children with repaired congenital heart diseases improves the redox status and increases the effectiveness of rehabilitation.

Key words: children, oxidants, antioxidants, ubidecarenone, physical activity, congenital heart disease.

For citation: Dubovaya A.V., Usenko N.A., Bordyugova E.V. The effect of the physical exercise on the redox status of children with repaired congenital heart diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(4): 61–65 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-61-65

Актуальность изучения биомаркеров окислительного стресса в педиатрической практике, в том числе у детей с корригированными врожденными

пороками сердца, обусловлена негативным влиянием окислительного стресса на сердечно-сосудистую систему детей и подростков [1]. В свою очередь

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Дубовая Анна Валериевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии №3 Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7999-8656 e-mail: dubovaya_anna@mail.ru

Усенко Надежда Алексеевна — асс. кафедры педиатрии №3 Донец-

кого государственного медицинского университета им. М. Горького Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6729-3248

Бордюгова Елена Вячеславовна — доц. кафедры педиатрии №3 Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3082-5447 283003 Донецк, пр. Ильича, д. 16

оптимизация уровня физической активности в раннем возрасте имеет наибольший потенциал для долгосрочного здоровья и благополучия, поскольку большинство здоровых и активных форм поведения сохраняются во взрослой жизни [2]. Общеизвестно, что физическая активность улучшает кардиореспираторную выносливость, укрепляет опорно-двигательный аппарат, снижает риск развития сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, способствует здоровому поведению и активному образу жизни. Кроме того, физическая активность связана с повышенной самооценкой, уверенностью, инициативностью, качеством жизни и социальными навыками [2–4].

В ряде работ продемонстрировано, что выполнение физических упражнений приводит к поддержанию окислительно-восстановительного гомеостаза за счет снижения перекисного окисления липидов и улучшения системы антиоксидантной защиты как у взрослых, так и у детей [5, 6]. Дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами в пользу оксидантов формирует понятие окислительного стресса, в результате которого нарушается окислительно-восстановительная передача сигналов и происходит молекулярное повреждение [7]. У детей, ведущих малоподвижный образ жизни, выявляется повышенный уровень маркеров окислительного стресса по сравнению с таковым у детей, регулярно выполняющих физические упражнения [6].

Несмотря на то, что распространенность врожденных пороков сердца за последние 40 лет значительно возросла (с 4,5 до 9,4 на 1000 живорождений), 93,4% данного роста объясняется увеличением распространенности легких врожденных пороков сердца: дефекта межжелудочковой перегородки, дефекта межпредсердной перегородки и открытого артериального протока [8]. И хотя физические нагрузки в большинстве случаев разрешены, а медицинские рекомендации по их ограничению отсутствуют, по сравнению со здоровыми сверстниками дети и подростки с корригированными врожденными пороками сердца, как правило, ведут малоподвижный образ жизни [9]. При этом в 70% случаев ограничение физической активности не связано с клинической симптоматикой и медицинскими противопоказаниями, а обусловлено неправильной оценкой значимости физических нагрузок, страхом перед их выполнением, стигматизацией родителями и учителями [10, 11].

С неблагоприятным кардиометаболическим профилем у детей и подростков также связано недостаточное потребление антиоксидантов с пищей. Следовательно, в комплекс лечебных мероприятий может быть рекомендовано включение различных антиоксидантов, однако имеющиеся данные исследований не дают окончательных выводов об их эффективности и нуждаются в дальнейшем изучении [1].

Важным кофактором митохондриального окислительного фосфорилирования является коэнзим Q10, широко известный как убихинон, или убидекаренон, который ингибирует экспрессию свободных радикалов из разных источников и, следовательно, может улучшать антиоксидантную систему в организме [12, 13].

Цель исследования: оценка влияния программы физической реабилитации с включением препарата убидекаренон на маркеры свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы у детей с корригированными врожденными пороками сердца.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 48 детей (27 мальчиков и 21 девочка) в возрасте от 8 до 13 лет с корригированными врожденными пороками сердца: 18 пациентов — с дефектом межжелудочковой перегородки, 12 детей — с дефектом межпредсердной перегородки, 6 обследуемых — с открытым артериальным протоком, 2 ребенка — с частичным аномальным дренажем легочных вен, 10 пациентов имели сочетание указанных пороков. Послеоперационный период составил $7,6 \pm 0,5$ года. Контрольная группа была представлена 36 (18 мальчиков и 18 девочек) здоровыми сверстниками. Среди детей с корригированными врожденными пороками сердца средний возраст пациентов был равен $9,9 \pm 0,3$ года, в контрольной группе — $10,7 \pm 0,3$ года ($p > 0,05$).

Выполнена оценка показателей свободно-радикального окисления: лактата, пирувата и отношения лактата к пирувату. Пируват и лактат в плазме крови определяли колориметрическим методом на автоматическом анализаторе по методу Henderson. Проведена оценка маркеров антиоксидантной системы: каталазы, восстановленного глутатиона в эритроцитах и глутатионпероксидазы. Каталазу в сыворотке крови определяли по методике Королюк, восстановленный глутатион в эритроцитах — спектрофотометрическим методом по Beutler, глутатионпероксидазу — по Гавриловой.

Дети с корригированными врожденными пороками сердца были разделены на основную группу и группу сравнения. Основную группу составили 28 пациентов (16 мальчиков и 12 девочек), которые в течение года выполняли программу реабилитации с применением в домашних условиях физических нагрузок, адекватных уровню подготовки ребенка, в сочетании с приемом препарата убидекаренон в профилактических дозировках курсом 1 мес кратностью 2 раза в год. В группу сравнения вошли 20 детей (11 мальчиков и 9 девочек), получавшие только убидекаренон по вышеописанной схеме.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 12.6 (StatSoft, Inc, США) и Microsoft Office Excel 2016. Проверка выборки на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка показала,

что распределение не является нормальным, вследствие чего были использованы непараметрические методы статистического анализа. Совокупности количественных показателей описывали при помощи значений медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения независимых совокупностей использовали критерий U Манна–Уитни. Сравнение номинальных данных проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применяли критерий W Вилкоксона.

Результаты и обсуждение

Значения показателей свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы до и после выполнения реабилитационной программы представлены в таблице. Исследуемые в нашей работе маркеры окислительного стресса не имели достоверных различий ($p > 0,05$) между группами детей с корригированными врожденными пороками сердца. Концентрации пирувата и лактата у детей во всех обследуемых группах находились в пределах нормы. Уровень лактата у пациентов основной группы и группы сравнения не отличался от таковых показателей у детей контрольной группы. Несмотря на то, что уровни пирувата у детей с корригированными врожденными пороками сердца находились в пределах нормы, они были ниже, чем у здоровых сверстников.

В настоящее время лактат рассматривается не только в качестве конечного продукта метаболизма. Известно, что лактат выполняет функции энергетического субстрата в скелетных и сердечных мышцах, тканях головного мозга, митохондриях, а также участвует в транспорте углерода [14, 15]. Поскольку лактат находится в динамическом равновесии с пируватом, важным маркером для оценки свободно-радикального окисления служит отношение лактата к его предшественнику, пирувату. Увеличение этого показателя свидетельствует об образовании энергии по анаэробному пути гликолиза и развитии тканевой гипоксии [15].

Результаты нашего исследования продемонстрировали статистически значимо ($p < 0,001$) более высокие значения отношения лактата к пирувату у детей обеих групп с корригированными врожденными пороками сердца. У 20 (71,8%) пациентов основной группы и у 14 (70,0%) пациентов группы сравнения отмечено повышение отношения лактата к пирувату, что было достоверно чаще ($p = 0,003$ и $p = 0,009$ соответственно), чем в группе здоровых сверстников, у которых превышение этого показателя выявлено у 12 (33,3%) обследуемых. Полученные нами результаты можно объяснить снижением уровня физической активности у обследуемых детей с корригированными врожденными пороками сердца, что согласуется с данными других исследований, в которых доказано, что гиподинамия способствует увеличению производства свободных радикалов и активных форм кислорода [16].

Таблица. Показатели окислительно-восстановительного статуса (Me [Q1; Q3])

Table. Markers of redox status (Me [Q1; Q3])

Показатель	Исследуемые группы				контрольная (n=36)
	основная (n=28)		сравнения (n=20)		
	до	после	до	после	
Лактат, ммоль/л	1,50 [1,34; 1,77] $p_{д-п}=0,0002$ $p_{о-к}=0,2082$	1,22 [1,17; 1,35] $p_{о-с}=0,0421$ $p_{о-к}=0,0006$	1,44 [1,22; 1,68] $p_{д-п}=0,0323$ $p_{с-к}=0,9251$	1,37 [1,22; 1,42] $p_{с-к}=0,0673$	1,43 [1,23; 1,64]
Пируват, ммоль/л	0,05 [0,04; 0,06] $p_{д-п}=0,0004$ $p_{о-к}=0,0001$	0,07 [0,06; 0,07] $p_{о-с}=0,0011$ $p_{о-к}=0,8709$	0,04 [0,04; 0,05] $p_{д-п}=0,0004$ $p_{с-к}<0,0001$	0,05 [0,05; 0,06] $p_{с-к}=0,0037$	0,07 [0,06; 0,08]
Отношение лактата к пирувату	29,68 [22,73; 37,15] $p_{д-п}<0,0001$ $p_{о-к}=0,0002$	18,44 [17,29; 20,23] $p_{о-с}<0,0001$ $p_{о-к}=0,0038$	31,93 [24,20; 42,19] $p_{д-п}=0,0029$ $p_{с-к}=0,0001$	25,17 [23,33; 27,70] $p_{с-к}=0,0205$	22,46 [18,50; 24,40]
Каталаза, ед/мл	52,15 [47,75; 55,23] $p_{д-п}<0,0001$ $p_{о-к}=0,0001$	58,75 [56,28; 60,83] $p_{о-с}<0,0001$ $p_{о-к}=0,0763$	53,55 [49,68; 54,95] $p_{д-п}=0,0001$ $p_{с-к}=0,0009$	54,20 [51,40; 56,00] $p_{с-к}=0,0347$	57,0 [54,3; 59,5]
Глутатионпероксидаза, нмоль/мин*мг белка	6,65 [6,05; 8,00] $p_{д-п}=0,0001$ $p_{о-к}=0,0247$	8,15 [7,50; 8,60] $p_{о-с}=0,0098$ $p_{о-к}=0,0647$	7,00 [6,05; 7,7] $p_{д-п}=0,1701$ $p_{с-к}=0,0385$	7,35 [6,88; 8,03] $p_{с-к}=0,3558$	7,70 [6,8; 8,4]
Восстановленный глутатион, мкмоль/г Нб	3,10 [2,65; 3,95] $p_{д-п}=0,001$ $p_{о-к}=0,0497$	3,90 [3,68; 4,43] $p_{о-с}=0,0031$ $p_{о-к}=0,1514$	3,05 [2,75; 3,30] $p_{д-п}=0,0464$ $p_{с-к}=0,0011$	3,40 [3,18; 3,73] $p_{с-к}=0,0889$	3,80 [3,5; 4,1]

Примечание. $p_{д-п}$ — уровень значимости различий в группе до и после реабилитации, остальные индексы обозначают группы, между которыми определялись статистические отличия (о — основная, с — сравнения, к — контроль).

Снижение физической активности может приводить к окислительному стрессу не только вследствие усиления процессов свободно-радикального окисления, но и за счет снижения способности к антиоксидантной защите [16]. Результаты нашего исследования демонстрируют достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня маркеров антиоксидантной системы в обеих группах детей с корригированными врожденными пороками сердца по сравнению с таковым у здоровых сверстников.

После выполнения программы реабилитации выявлено достоверное повышение всех трех исследуемых показателей антиоксидантной защиты у детей основной группы. В группе сравнения констатируется статистически значимое повышение концентрации каталазы и восстановленного глутатиона. Результаты исследований по влиянию антиоксидантов на сердечно-сосудистую систему противоречивы [17, 18]. Полученные нами данные свидетельствуют о повышении антиоксидантной способности организма вследствие приема убидекаренона, что согласуется с результатами, полученными другими авторами [12, 19]. В то же время в основной группе зафиксированы достоверно более высокие значения всех трех изучаемых показателей, чем в группе контроля. Это можно объяснить увеличением уровня антиоксидантов и снижением активности окислительных ферментов в результате регулярных физических нагрузок, что подтверждает эффективность использования

физических нагрузок с целью устранения окислительного стресса [6, 18, 20].

Заключение

У детей с корригированными врожденными пороками сердца выявлены достоверно более высокие значения отношения лактата к пирувату и более низкие уровни каталазы, глутатионпероксидазы и восстановленного глутатиона в эритроцитах, что свидетельствует о нарушении в процессах свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы. Применение убидекаренона снижает окислительный стресс и повышает антиоксидантную защиту у детей с корригированными врожденными пороками сердца. Отмечено достоверное снижение отношения лактата к пирувату, повышение уровня каталазы и восстановленного глутатиона в обеих группах детей с корригированными врожденными пороками сердца, а в основной группе — также повышение уровня глутатионпероксидазы. Включение физических нагрузок в программу реабилитации детей с корригированными пороками сердца улучшает окислительно-восстановительный статус и повышает эффективность реабилитационных мероприятий. В основной группе детей зарегистрированы статистически значимо более низкие уровни маркеров свободно-радикального окисления и достоверно более высокие уровни изучаемых нами показателей антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Hertiš Petek T., Petek T., Močnik M., Marčun Varda N. Systemic Inflammation, Oxidative Stress and Cardiovascular Health in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11(5): 894. DOI: 10.3390/antiox11050894
- van Deutekom A.W., Lewandowski A.J. Physical activity modification in youth with congenital heart disease: a comprehensive narrative review. *Pediatr Res* 2021; 89(7): 1650–1658. DOI: 10.1038/s41390-020-01194-8
- García-Hermoso A., Ezzatvar Y., Ramírez-Vélez R., Olloquequi J., Izquierdo M. Is device-measured vigorous physical activity associated with health-related outcomes in children and adolescents? A systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci* 2021; 10(3): 296–307. DOI: 10.1016/j.jshs.2020.12.001
- Saunders T.J., Gray C.E., Poitras V.J., Chaput J.P., Janssen I., Katzmarzyk P.T. et al. Combinations of physical activity, sedentary behaviour and sleep: relationships with health indicators in school-aged children and youth. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016; 41(6 Suppl 3): S283–S293. DOI: 10.1139/apnm-2015-0626
- de Sousa C.V., Sales M.M., Rosa T.S., Lewis J.E., de Andrade R.V., Simões H.G. The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med* 2017; 47(2): 277–293. DOI: 10.1007/s40279-016-0566-1
- Llorente-Cantarero F.J., Aguilar-Gómez F.J., Leis R., Bueño G., Rupérez A.I., Anguita-Ruiz A. et al. Relationship between Physical Activity, Oxidative Stress, and Total Plasma Antioxidant Capacity in Spanish Children from the GENO-
- BOX Study. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10(2): 320. DOI: 10.3390/antiox10020320
- Sies H. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. *Antioxidants (Basel)* 2020; 9(9): 852.
- Liu Y., Chen S., Zühlke L., Black G.C., Choy M.K., Li N., Keavney B.D. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol* 2019; 48(2): 455–463. DOI: 10.1093/ije/dyz009
- Gomes-Neto M., Saquetto M.B., da Silva e Silva C.M., Conceição C.S., Carvalho V.O. Impact of Exercise Training in Aerobic Capacity and Pulmonary Function in Children and Adolescents After Congenital Heart Disease Surgery: A Systematic Review with Meta-analysis. *Pediatr Cardiol* 2016; 37(2): 217–224. DOI: 10.1007/s00246-015-1270-x
- Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца. Под ред. Л.А. Бокерия. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2014; 342. [Clinical practice guidelines for the management of children with congenital heart diseases. Editors L.A. Bokeria. Moscow: NCSSH im. A.N. Bakuleva, 2014; 342. (in Russ.)]
- Caterini J.E., Campisi E.S., Cifra B. Physical Activity Promotion in Pediatric Congenital Heart Disease: Are We Running Late? *Can J Cardiol* 2020; 36(9): 1406–1416. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.07.003
- Drobnic F., Lizarraga M.A., Caballero-García A., Cordova A. Coenzyme Q10 Supplementation and Its Impact on Exercise and Sport Performance in Humans: A Recovery or a Perfor-

- mance-Enhancing Molecule? *Nutrients* 2022; 14(9): 1811. DOI: 10.3390/nu14091811
13. Belviranli M., Okudan N. Well-Known Antioxidants and Newcomers in Sport Nutrition: Coenzyme Q10, Quercetin, Resveratrol, Pterostilbene, Pycnogenol and Astaxanthin. In: Lamprecht M, ed. *Antioxidants in Sport Nutrition*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2015; chapter 5.
14. Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.М., Колотьева Н.А., Горбачева И.В., Потехина В.И. Прогнозируемая и экспериментально подтвержденная роль пирувата и лактата в межмолекулярном взаимодействии белковых структур. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов* 2017; 3: 58–60. [Gilmiyarova F.N., Radomskaya V.M., Kolotieva N.A., Gorbacheva I.V., Potekhina V.I. The predicted and experimentally confirmed role of pyruvate and lactate in intermolecular interaction of protein structures. *Zdorov'ye, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh narodov* 2017; 3: 58–60. (in Russ.)]
15. Brooks G.A., Osmond A.D., Leija R.G., Curl C.C., Arevalo J.A., Duong J.J., Horning M.A. The blood lactate/pyruvate equilibrium affair. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2022; 322(1): E34–E43. DOI: 10.1152/ajpendo.00270.2021
16. Debevec T., Millet G.P., Pialoux V. Hypoxia-Induced Oxidative Stress Modulation with Physical Activity. *Front Physiol* 2017; 8: 84. DOI: 10.3389/fphys.2017.00084
17. Goszcz K., Deakin S.J., Duthie G.G., Stewart D., Leslie S.J., Megson I.L. Antioxidants in Cardiovascular Therapy: Panacea or False Hope? *Front Cardiovasc Med* 2015; 2: 29. DOI: 10.3389/fcvm.2015.00029
18. Tofas T., Draganidis D., Deli C.K., Georgakouli K., Fatouros I.G., Jamurtas A.Z. Exercise-Induced Regulation of Redox Status in Cardiovascular Diseases: The Role of Exercise Training and Detraining. *Antioxidants (Basel)* 2019; 9(1): 13. DOI: 10.3390/antiox9010013
19. Gutierrez-Mariscal F.M., Arenas-de Larriva A.P., Limia-Perez L., Romero-Cabrera J.L., Yubero-Serrano E.M., López-Miranda J. Coenzyme Q10 Supplementation for the Reduction of Oxidative Stress: Clinical Implications in the Treatment of Chronic Diseases. *Int J Mol Sci* 2020; 21(21): 7870. DOI: 10.3390/ijms21217870
20. Avloniti A., Chatziniolaou A., Deli C.K., Vlachopoulos D., Gracia-Marco L., Leontsini D. et al. Exercise-Induced Oxidative Stress Responses in the Pediatric Population. *Antioxidants (Basel)* 2017; 6(1): 6. DOI: 10.3390/antiox6010006

Поступила: 24.04.23

Received on: 2023.04.24

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.

Особенности кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени

Г.В. Волынец^{1,2}, А.С. Потапов³, А.В. Никитин^{1,2,4}, Л.Г. Данилов^{5,6}, Т.А. Скворцова^{1,2,4},
В.В. Дудурич^{5,6}

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», Москва, Россия;

⁵Медико-генетический центр «CERBALAB», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Features of the gut microbiota in children with chronic liver diseases

G.V. Volynets^{1,2}, A.S. Potapov³, A.V. Nikitin^{1,2,4}, L.G. Danilov^{5,6}, T.A. Skvortsova^{1,2,4},
V.V. Dudurich^{5,6}

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

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

³National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

⁴Morozov Children's Municipal Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia;

⁵Medical Genetic Center CERBALAB, Saint Petersburg, Russia;

⁶Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Значение оси печень–кишечник все больше признается в качестве основного модулятора аутоиммунитета. Сравнительный анализ данных о таксономическом разнообразии кишечной микробиоты при хронических заболеваниях печени у детей отсутствует.

Цель исследования. Изучение таксономического разнообразия кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени по сравнению со здоровыми пациентами; выявление различий по бактериальному разнообразию при аутоиммунных и неаутоиммунных заболеваниях печени, а также влияния иммуносупрессивной терапии на кишечную микробиоту. **Материал и методы.** Проведен метагеномный анализ кишечной микробиоты у 24 детей с хроническими заболеваниями печени (средний возраст 10,3±4,7 года) с выделением региона V3–V4 гена *16S rPHK*. В группу вошли 18 детей с аутоиммунными заболеваниями печени и 6 детей с неаутоиммунными заболеваниями печени. Контрольную группу составили образцы кала 34 условно здоровых детей.

Результаты. При сравнении образцов кала детей с аутоиммунными заболеваниями печени с образцами здоровых детей преобладали таксоны *Bacteroides dorei*, *Collinsella aerofaciens*, *Ruminococcus caffidurs*, а у детей контрольной группы — *Neisseria flavescens*. При сравнении образцов пациентов с неаутоиммунными заболеваниями печени и контрольной группы установлено, что у здоровых детей преобладали таксоны *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bifidobacterium longum*. При сравнении образцов кала детей с аутоиммунными и неаутоиммунными заболеваниями печени обнаружено, что у пациентов с неаутоиммунными заболеваниями доминируют таксоны *Veillonella dispar*, *Cloacibacillus porcorum*, *Veillonella parvula*, *Prevotella histicola* и *Bacteroides eggerthii*. У детей с аутоиммунными заболеваниями печени доминирующих таксонов кишечной микробиоты не выявлено. Установлено, что у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, преобладают таксоны *Veillonella dispar*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides xylanisolvans* и *Alistipes obesi*, у пациентов, не получающих иммуносупрессивную терапию, преобладают таксоны *Phascolarctobacterium succinatutens*, *Bacteroides ovatus*, *Solobacterium moorei*, *Holdemanella bififormis* и *Blautia massiliensis*.

Заключение. Исследование кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени показывает различия в дисбалансе кишечной микробиоты по сравнению с результатами, полученными у взрослых. Модель кишечной микробиоты позволяет отличить аутоиммунные заболевания печени от неаутоиммунных заболеваний. Иммуносупрессивная терапия сопровождается доминированием таксонов, которые снижают продукцию короткоцепочечных жирных кислот.

Ключевые слова: дети, кишечная микробиота, хронические болезни печени, аутоиммунные болезни печени, неаутоиммунные болезни печени, иммуносупрессивная терапия.

Для цитирования: Волынец Г.В., Потапов А.С., Никитин А.В., Данилов Л.Г., Скворцова Т.А., Дудурич В.В. Особенности кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(4): 66–76. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–4–66–76

The value of the liver–gut axis is increasingly recognized as a major modulator of autoimmunity. There is no comparative analysis of data on the taxonomic diversity of the intestinal microbiota in chronic liver diseases in children.

Purpose. To investigate the taxonomic diversity of the intestinal microbiota in children with chronic liver diseases compared with healthy patients, to identify differences in bacterial diversity in autoimmune and non-autoimmune liver diseases, as well as the impact of immunosuppressive therapy on the intestinal microbiota.

Material and methods. A metagenomic analysis of the gut microbiota of 24 children with chronic liver diseases (mean age 10,3±4,7 years) was carried out with the identification of the V3–V4 region of the *16S rRNA* gene. The group included 18 children with autoimmune liver diseases and 6 children with non-autoimmune liver diseases. The control group consisted of fecal samples of 34 apparently healthy children. **Results.** When comparing fecal samples of children with autoimmune liver diseases with samples of healthy children, the taxa of *Bacteroides dorei*, *Collinsella aerofaciens*, *Ruminococcus caffidurs* prevailed, and for children of the control group — *Neisseria flavescens*.

When comparing samples of patients with non-autoimmune liver diseases and the control group, it was found that the taxa *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bifidobacterium longum* prevailed in healthy children. When comparing fecal samples from children with autoimmune and non-autoimmune liver diseases, it was found that *Veillonella dispar*, *Cloacibacillus porcorum*, *Veillonella parvula*, *Prevotella histicola* and *Bacteroides eggerthii* taxa dominate in patients with non-autoimmune diseases. No dominant taxa of the gut microbiota were found in children with autoimmune liver diseases. It has been established that the taxa *Veillonella dispar*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides xylanisolvens* and *Alistipes obesi* prevail in patients receiving immunosuppressive therapy, and the taxa *Phascolarctobacterium succinatutens*, *Bacteroides ovatus*, *Solobacterium moorei* and *Holdemanella massiliensis* prevail in patients not receiving immunosuppressive therapy.

Conclusion. A recent study of the gut microbiota in children with chronic liver disease shows differences in the imbalance of the gut microbiota compared to the results obtained in adults. The gut microbiota model is capable of distinguishing autoimmune liver diseases from non-autoimmune diseases. Immunosuppressive therapy is accompanied by the dominance of taxa that reduce the production of short-chain fatty acids.

Key words: children, intestinal microbiota, chronic liver disease, autoimmune liver disease, non-autoimmune liver disease, immunosuppressive therapy.

For citation: Volynets G.V., Potapov A.S., Nikitin A.V., Danilov L.G., Skvortsova T.A., Dudurich V.V. Features of the gut microbiota in children with chronic liver diseases. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2023; 68:(4): 67–76 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–4–67–76

Каутоиммунным заболеваниями печени относятся аутоиммунный гепатит, аутоиммунный склерозирующий холангит и аутоиммунный гепатит *de novo* после трансплантации печени [1]. Аутоиммунный гепатит представляет собой хроническое иммуноопосредованное заболевание печени, характеризующееся разрушением гепатоцитов, наличием циркулирующих аутоантител и повышенным уровнем IgG в сыворотке крови [1, 2]. Аутоиммунный гепатит встречается и у детей, и у взрослых, преимущественно среди лиц женского пола; в последние годы распространенность заболевания имеет тенденцию к увеличению [3]. В диагностике аутоиммунного гепатита важное значение имеет биопсия печени, которая облегчает исключение альтернативных заболеваний, помогает в оценке степени воспаления и выраженности фиброза печени, а также в принятии решений по тактике лечения [1, 4]. В целом аутоиммунный гепатит благоприятно отвечает на стандартную иммуносупрессивную терапию, в то время как у меньшинства пациентов, не отвечающих на стандартное лечение, может быстро развиться фиброз и цирроз печени [5, 6].

Этиология аутоиммунного гепатита неизвестна, хотя в его развитии участвуют как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Считается,

что заболевание инициирует потеря толерантности к антигенам печени, вызванная агентами окружающей среды, такими как ксенобиотики и патогены, у генетически восприимчивых людей [3, 6]. Были предприняты серьезные усилия для определения генетической архитектуры аутоиммунного гепатита, но воспроизводимо подтверждено, что предрасполагающими к заболеванию являются только локусы риска в главном комплексе гистосовместимости (HLA) [7, 8].

Накапливаются данные о том, что кишечная микробиота, содержащая гораздо больше генов, чем геном человека, стала ключевым фактором окружающей среды, участвующим в развитии заболеваний печени по оси печень–кишечник [9–13]. Предварительные доказательства участия кишечной микробиоты в патогенезе аутоиммунного гепатита представлены в модели на мышах [14, 15]. Выявлена взаимосвязь между тремя родами микробиоты полости рта и воспалительными цитокинами слюны при аутоиммунном гепатите [16, 17].

На таксономическом уровне структура разнообразного и динамичного сообщества микроорганизмов кишечной микробиоты сильно различается у разных людей и популяций, хотя его биохимические функции на исходном уровне обычно стабильны [18, 19]. Однако стабильность структуры и функции этого сообщества

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Волынец Галина Васильевна — д.м.н., гл. науч. сотр., рук. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева; проф. кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–5413–9599 e-mail: volynets_g@mail.ru

Никитин Артем Вячеславович — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, асс. кафедры гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Морозовской детской городской клинической больницы, ORCID: 0000–0001–8837–9243

Скворцова Тамара Андреевна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, доц. кафедры

2 гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. отделением гастроэнтерологии Морозовской детской городской клинической больницы, гл. внештатный детский специалист-гастроэнтеролог Департамента здравоохранения города Москвы, ORCID: 0000–0002–6525–8665

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Потапов Александр Сергеевич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр., зав. гастроэнтерологическим отделением с гепатологической группой Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000–0003–4905–2373

119296 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Данилов Лаврентий Глебович — биоинформатик лаборатории «CERBALAB», Санкт-Петербург; мл. науч. сотр. кафедры генетики и биотехнологии Санкт-Петербургского государственного университета, ORCID: 0000–0002–4479–3095

Дудурич Василиса Валерьевна — биолог-генетик, рук. отдела «Микробиом» лаборатории «CERBALAB», ORCID: 0000–0002–6271–5218 199106 Санкт-Петербург, Большой просп. Васильевского острова, д. 90, корп. 2

могут варьировать в зависимости от изменений в рационе, использования антибиотиков, а также воздействия ксенобиотиков [20–23]. К стойким изменениям кишечной микробиоты с постоянным увеличением количества протеобактерий, включая условно-патогенные патобионты, оказывает иммуносупрессивная терапия [24]. Члены этого сообщества могут исчезнуть из микробиоты, что приводит к потере их видового (и биохимического) разнообразия [25]. Большинство исследований по оценке влияния лекарственных препаратов на кишечную микробиоту проведены у взрослых носят описательный характер и нуждаются в дальнейшем углубленном изучении.

Цель исследования: изучение различий в таксономическом разнообразии кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени по сравнению с таковым у здоровых детей с выделением региона V3–V4 гена *16S pPHK*, выявление различий кишечной микробиоты при аутоиммунных и неаутоиммунных заболеваниях печени, а также оценка различий в зависимости от проведения иммуносупрессивной терапии.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен метагеномный анализ кишечной микробиоты у 24 детей с хроническими заболеваниями печени в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст $10,3 \pm 4,7$ года) с выделением региона V3–V4 гена *16S pPHK*. В группу вошли 18 больных с аутоиммунными заболеваниями печени, среди которых было 13 детей с аутоиммунным гепатитом (из них у 5 диагностирован цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита), 2 случая синдрома overlap (аутоиммунный гепатит + первичный склерозирующий холангит), 3 пациента с аутоиммунным холангитом. Диагноз аутоиммунных заболеваний печени устанавливали в соответствии с рекомендациями ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) [1]. Группу сравнения составили 6 детей с неаутоиммунными заболеваниями печени: 1 пациент с наследственной тирозинемией 1-го типа с циррозом печени, 1 пациент с синдромом Алажилля, 1 — с гипоплазией желчевыводящих путей, 3 — с печеночной формой болезни Вильсона. Из обследованных 24 детей 12 с аутоиммунными болезнями печени получали иммуносупрессивную терапию (глюкокортикостероиды или глюкокортикостероиды в комбинации с азатиоприном).

Контрольную группу составили 34 условно здоровых ребенка, которые по возрасту соответствовали пациентам с аутоиммунными заболеваниями печени, имели нормальные значения функциональных проб печени, нормальный уровень глюкозы в крови натощак, липидов крови, отсутствие антигена вирусов гепатита В и/или С и не принимали антибиотики в течение 4 нед до сбора образцов кала.

Протоколы исследования одобрены независимыми локальными этическими комитетами и уче-

ными советами ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» и ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», в которых проводилось наблюдение пациентов. Представителями пациентов, а также самими пациентами в возрасте старше 14 лет было подписано информированное согласие на обработку персональных данных.

Исследование сплошное — материал (кал) собирали одновременно у всех детей с заболеваниями печени, находившихся на обследовании на момент проведения сбора материала. Метагеномное исследование образцов кала проводили в генетической лаборатории Медико-генетического центра «CERBALAB» (Санкт-Петербург).

Биоинформационный анализ секвенирования *16S pPHK*. Данные секвенирования *16S pPHK* проанализированы с использованием биоинформационного конвейера, реализованного на языках программирования R v.3.6 (R Core Team, 2014) и Python. На первом этапе конвейера праймерные последовательности обрезают в начале парных считываний, при этом пары считываний, не содержащие праймерных последовательностей, отбрасывали. Затем обрезают 25 пар оснований с конца каждого прочтения как некачественные основания и обрабатывали полученные данные с помощью пайплайна DADA2 для идентификации точных вариантов последовательности [26]. После определения точных вариантов последовательности прямые и обратные чтения объединяли путем конкатенации и полученные последовательности использовали для наивной байесовской таксономической классификации с применением базы данных SILVA v138 в качестве эталона [27, 28]. Вид микроорганизмов определяли с помощью алгоритма точного соответствия в DADA2 с использованием последовательностей SILVA v138, предварительно обработанных соответствующим образом с помощью пользовательских скриптов.

Статистическая обработка данных. Сравнение численности различных таксонов в разных когортах проводили с помощью критерия *U* Манна–Уитни (для парных сравнений). Коррекцию множественных тестов выполняли с помощью метода Бенджамин–Хохберга в R. Для расчета индекса разнообразия Шеннона матрица, содержащая общее количество ASV на уровне вида на образец, была предоставлена в качестве входных данных в пакет *vegan* на языке программирования R. В целях идентификации специальных таксонов для каждой группы проведен анализ sPLS-DA с помощью пакета *mulomix* на языке программирования R.

Результаты

Проведенное исследование выявило 684 вида микроорганизмов в исследуемых образцах кала пациентов. Анализ проведенных исследований показал, что образцы кала здоровых детей и пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени имеют различия

в таксономическом разнообразии кишечной микробиоты. У здоровых пациентов и пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени различается индекс разнообразия Шеннона. Тест Вилкоксона выявил различия между группами ($W=443$; $p=0,001355$). Для группы пациентов с аутоиммунными заболеваниями анализ sPLS-DA показал преобладание таксонов *Bacteroides dorei*, *Collinsella aerofaciens*, *Ruminococcus caudatus*, а для детей контрольной группы — *Neisseria flavescens* (рис. 1).

При сравнении образцов кала пациентов с неаутоиммунными заболеваниями и образцов здоровых пациентов установлено, что индекс разнообразия Шеннона у них достоверно не различался. Сравнение с помощью теста Вилкоксона выявило различие между группами ($W=149$; $p=0,03303$). Анализ sPLS-DA показал, что у здоровых детей имеется преобладание таксонов *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bifidobacterium longum* (рис. 2).

Сравнительный анализ распределения таксонов микроорганизмов в кишечной микробиоте у пациентов с аутоиммунными и неаутоиммунными заболеваниями печени показал, что различий по таксономическому разнообразию не выявлено (рис. 3). Индекс разнообразия Шеннона не различался у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени и пациентов с неаутоиммунными заболеваниями печени.

Сравнение с помощью теста Вилкоксона показало отсутствие различий между группами ($W=50$; $p=0,8204$). Однако использование метода sPLS-DA, который позволяет при построении ординации выявить таксоны, характерные для каждой группы, показало, что у пациентов с неаутоиммунными заболеваниями печени преобладают таксоны *Veillonella dispar*, *Cloacibacillus porcorum*, *Veillonella parvula*, *Prevotella histicola* и *Bacteroides eggerthii* (рис. 4). У детей с аутоиммунными заболеваниями печени доминирующих таксонов кишечной микробиоты не выявлено.

Сравнительный анализ распределения таксонов микроорганизмов кишечной микробиоты у пациентов, которые получают и не получают иммуносупрессивную терапию, показал, что индекс разнообразия Шеннона в этих группах пациентов не различается. Сравнение с помощью теста Вилкоксона показало отсутствие различий между группами ($W=71$; $p=0,9774$; рис. 5). Однако анализ sPLS-DA показал, что у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, преобладают таксоны *Veillonella dispar*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides xylanisolvens* и *Alistipes obesi*. В то же время у пациентов, не получающих иммуносупрессивную терапию, преобладают *Phascolarctobacterium succinatutens*, *Bacteroides ovatus*, *Solobacterium moorei*, *Holdemanella bififormis* и *Blautia massiliensis* (рис. 6).

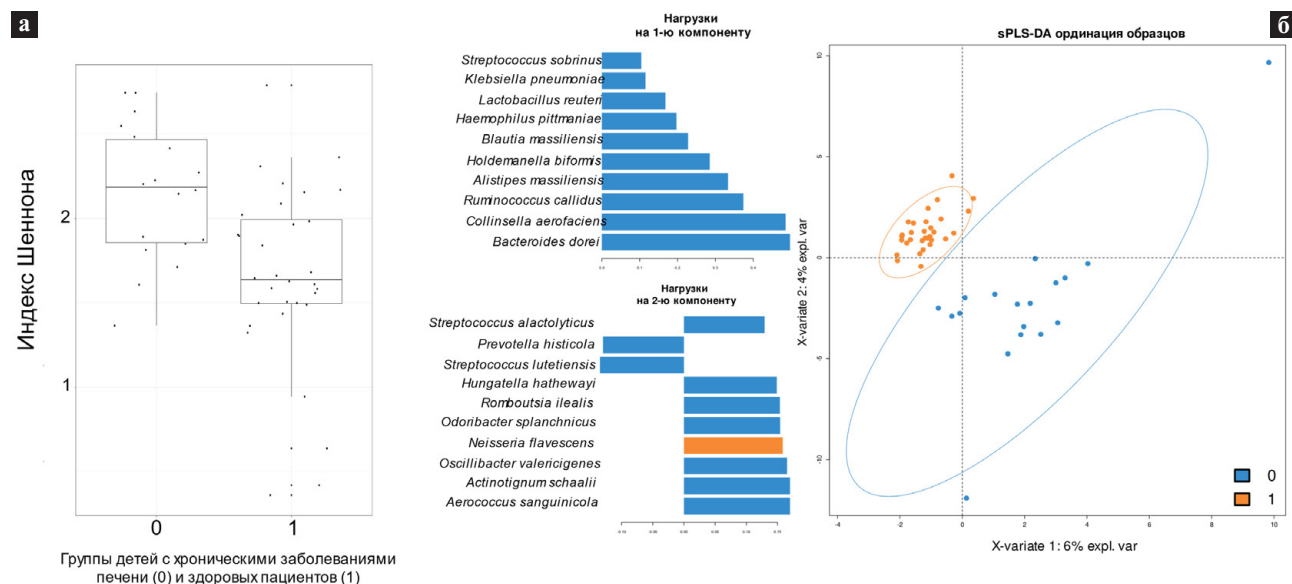


Рис. 1. Таксономическое разнообразие кишечной микробиоты у здоровых детей и детей с аутоиммунными заболеваниями печени.

а — различия индекса разнообразия Шеннона у здоровых пациентов и пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени ($W=443$; $p=0,001355$); б — преобладание таксонов *Bacteroides dorei*, *Collinsella aerofaciens*, *Ruminococcus caudatus* в группе пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени (0) и *Neisseria flavescens* в группе здоровых детей (1 — контрольная группа) по данным анализа sPLS-DA.

Fig. 1. Taxonomic diversity of the gut microbiota in healthy children and children with autoimmune liver disease. Samples of children with autoimmune liver diseases (0) and samples of healthy children (1) have differences in taxonomic diversity. а — The Shannon Diversity Index is different for healthy patients and patients with autoimmune liver disease. The comparison was carried out using the Wilcoxon test and showed differences between the groups ($W=443$, p -value=0.001355); б — For the group of patients with autoimmune liver diseases (0) sPLS-DA analysis showed the predominance of taxa: *Bacteroides dorei*, *Collinsella aerofaciens*, *Ruminococcus caudatus*, and for the group of healthy children (1 — control group) — *Neisseria flavescens*.

Обсуждение

Появляется все больше доказательств того, что изменения в кишечном микробиоме взаимосвязаны почти со всеми известными заболеваниями печени или иммунологическими заболеваниями [9, 13, 29, 30]. В нашем исследовании с помощью секвенирования гена *16S rRNA* мы описали структуру сообщества кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени.

Дисбаланс кишечной микробиоты при аутоиммунном гепатите у взрослых характеризовался повышенным относительным содержанием *Veillonella*, *Streptococcus*, *Klebsiella* и *Lactobacillus*, а также снижением содержания многих бактерий. Показано также, что содержание микроорганизмов, размножающихся при аутоиммунном гепатите, увеличено в микробиоте кала при первичном билиарном холангите и первичном склерозирующем холангите, и это послужило основанием в нашем исследовании для объединения в одну группу детей с аутоиммунным гепатитом и аутоиммунным холангитом [10, 12]. Наблюдалось уменьшение количества облигатных анаэробов и увеличение количества факультативных анаэробов, включая *Streptococcus*, *Klebsiella* и *Lactobacillus* в образцах кала взрослых пациентов с аутоиммунным гепатитом; это указывает на то, что микробное сообщество сместилось в сторону более аэротолерантных микробов [27]. В нашем исследовании у детей с аутоиммунными заболеваниями печени выявлено преоб-

ладание таксонов *Bacteroides dorei*, *Collinsella aerofaciens*, *Ruminococcus caffidurs*, в то время как у здоровых пациентов из контрольной группы преобладал таксон *Neisseria flavescens* — бактерия, которая активно редуцирует кислород, что снижает окислительно-восстановительный потенциал среды обитания и создает условия для развития анаэробной микрофлоры.

Bacteroides dorei оказывают прямое влияние на метаболизм микроорганизмов, которые вырабатывают липополисахариды в кишечнике человека. Они снижают образование кишечной микробиотой липополисахаридов, которые способствуют прочности кишечного барьера. Липополисахариды, происходящие из кишечной микробиоты, и системная эндотоксемия участвуют в возникновении и прогрессировании таких распространенных заболеваний, как воспалительные заболевания кишечника, ожирение и связанные с ним метаболические заболевания, а также неалкогольный стеатогепатит [28–30]. Показано, что в кишечном микробиоме взрослых с аутоиммунным гепатитом изменен биосинтез липополисахаридов, индуцирующих провоспалительные цитокины, а также метаболизм аминокислот, который может регулироваться кишечными бактериями с образованием иммуномодулирующих метаболитов [31]. Это позволило предполагать, что лечение с использованием *Bacteroides* может служить новой и привлекательной терапевтической стратегией для подавления воспалительной реакции при таких заболеваниях [32].

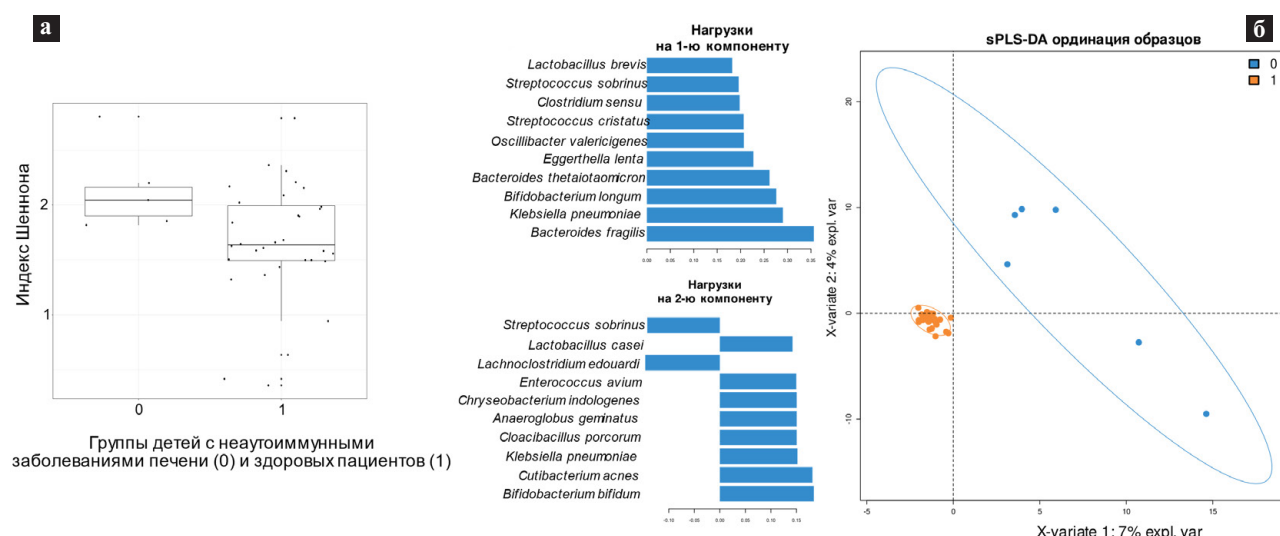


Рис. 2. Таксономическое разнообразие кишечной микробиоты у здоровых детей и детей с неаутоиммунными заболеваниями печени: образцы детей с неаутоиммунными заболеваниями печени и образцы здоровых пациентов.

а — отсутствие различий по индексу разнообразия Шеннона между образцами кала от пациентов с неаутоиммунными заболеваниями печени (0) и здоровых пациентов (1; $W=149$; $p=0,03303$); б — преобладание таксонов *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bifidobacterium longum* в группе здоровых пациентов по данным анализа sPLS-DA.

Fig. 2. Taxonomic diversity of the gut microbiota in healthy children and children with non-autoimmune liver diseases. Samples from children with non-autoimmune liver diseases and samples from healthy patients. а — The Shannon Diversity Index does not differ between patients with non-autoimmune liver disease (0) and healthy patients (1). Comparison using the Wilcoxon test showed no difference between the groups ($W=149$, p -value= 0.03303); б — For a group of healthy patients, sPLS-DA analysis showed the predominance of taxa: *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bifidobacterium longum*.

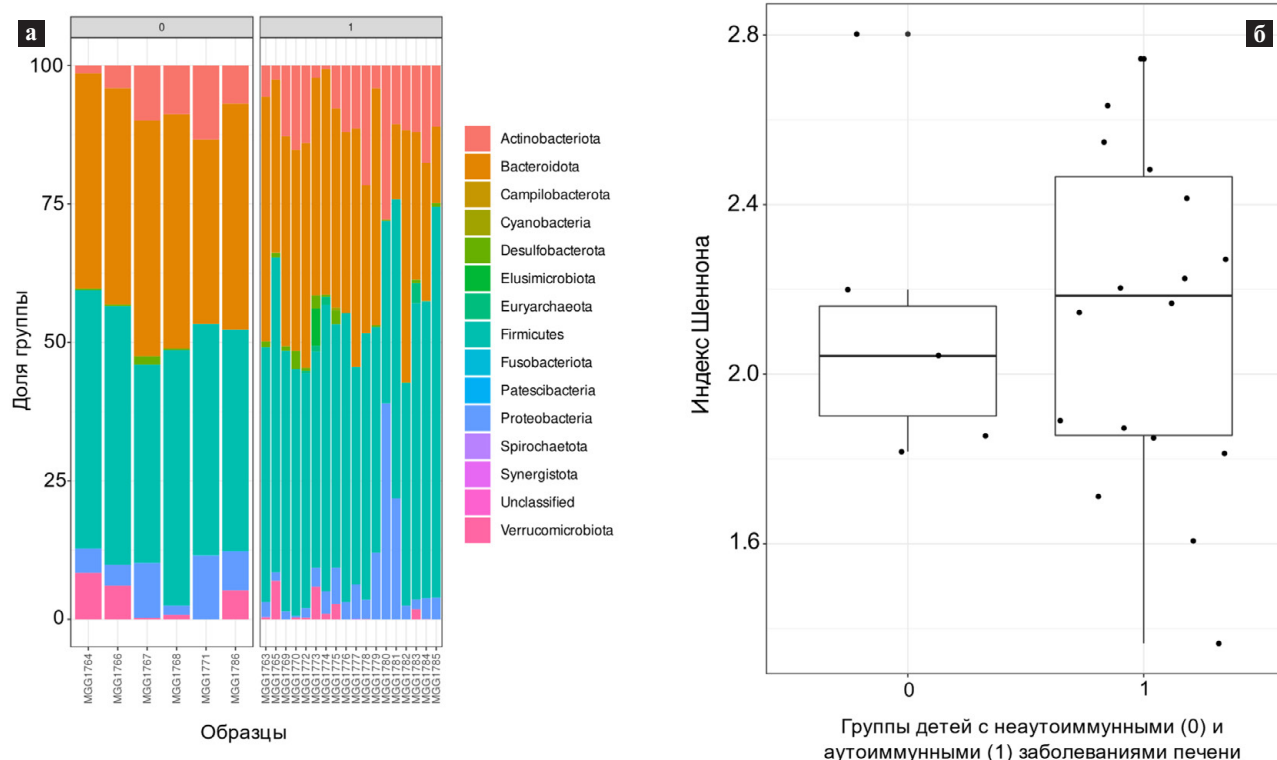


Рис. 3. Таксономическое разнообразие кишечной микробиоты у детей с неаутоиммунными и аутоиммунными заболеваниями печени: отсутствие различий в таксономическом разнообразии в образцах кала от пациентов с неаутоиммунными заболеваниями печени и пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени.

а — распределение таксонов микроорганизмов кишечной микробиоты у пациентов с неаутоиммунными заболеваниями печени (0) и пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени (1); б — отсутствие различий по индексу разнообразия Шеннона у пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени и пациентов с неаутоиммунными заболеваниями печени ($W=50$; $p=0,8204$).

Fig. 3. Taxonomic diversity of the gut microbiota in children with non-autoimmune and autoimmune liver diseases. Patient samples with non-autoimmune and autoimmune liver diseases do not differ in taxonomic diversity. а — Distribution of taxa of microorganisms of the intestinal microbiota for patients with non-autoimmune liver diseases (0) and patients with autoimmune liver diseases (1). б — The Shannon Diversity Index does not differ between patients with autoimmune liver disease and patients with non-autoimmune liver disease. Comparison using the Wilcoxon test showed no difference between the groups ($W=50$, $p\text{-value}=0.8204$).

Collinsella aerofaciens и *Ruminococcus caffidurs* относятся к микроорганизмам, которые продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты путем ферментации пищевых волокон [33, 34]. Известно, что короткоцепочечные жирные кислоты оказывают благотворное влияние на здоровье человека благодаря противовоспалительному действию. Показано, что снижение их продукции микробиотой повышает концентрацию кислорода в просвете кишечника у мышей, что приводит к распространению факультативных анаэробов [35]. Уменьшение количества облигатных анаэробов и увеличение количества факультативных анаэробов у взрослых и замена анаэробов факультативными анаэробами может быть обычным проявлением различных болезненных состояний, включая хронические заболевания печени [27, 34]. Полученные нами данные свидетельствуют, что у детей с аутоиммунным гепатитом дисбаланс кишечной микробиоты значительно отличается от такового у взрослых, и это обуславливает необходимость проведения многоцентровых исследований для формирования дальнейших подходов к коррек-

ции кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени.

Относительно влияния иммуносупрессивной терапии на кишечную микробиоту у детей также получены интересные результаты. Дети с аутоиммунными заболеваниями печени получали глюкокортистероиды или комбинацию глюкокортистероидов с азатиоприном — препараты, которые остаются основной частью стратегии лечения при этих заболеваниях. В исследованиях у взрослых пациентов показано, что изменения микробиоты кишечника, вызванные лечением кортикостероидами в модели на мышах, уменьшали бактериальное богатство и разнообразие и изменяли глобальный состав кишечной микробиоты [36, 37]. На уровне типов микроорганизмов данные литературы неоднородны. Так, в ряде работ показано повышенное отношение *Firmicutes/Bacteroidetes*, в то время как другие исследования обнаружили уменьшение количества *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, альфа- и гамма-протеобактерий и *Deferribacteres* [36–38]. Сообщалось, что глюкокортистероиды увеличивают относительную численность фекальных *Clostridiales*, *Lactobacillus*,

Anaerostipes, *Bifidobacterium* и снижают *Oscillospira*, *Bilophila* и *Rikenella* [36, 38, 39]. Кроме того, в двух исследованиях обнаружено уменьшение количества *Mucispirillum* — бактерий, разлагающих муцин, которые участвуют в созревании и активации Т-клеток посредством взаимодействия с антигенпрезентирующими клетками [36, 40–42]. Физиологически кишечная микробиота способна к устойчивости, определяемой как ее способность возвращаться в исходное состояние после нарушения [43]. Показано, что введение дексаметазона мышам увеличивает задержку развития устойчивости кишечной микробиоты после тяжелой инфекции *Clostridium difficile* [43, 44]. Наконец, глюкокортикостероиды уменьшают обилие *Clostridium sensu stricto* в подвздошной кишке [37].

Азатиоприн ингибирует пролиферацию некоторых кишечных бактерий *in vitro*: *Campylobacter concisus*, *Bacteroides fragilis* и *Bacteroides vulgatus* [45]. Рост *Escherichia coli* подавляла только самая высокая концентрация азатиоприна (200 мкг/мл). Азатиоприн не оказывал существенного влияния на рост *E. faecalis*. В когорте из 20 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника обнаружено, что азатиоприн увеличивает концентрацию бактерий слизистой

оболочки по сравнению с таковой в здоровом контроле и процент эпителиальной поверхности, покрытой прикрепленными бактериями, по сравнению с таковым у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [46].

В нашем исследовании у детей, получающих иммуносупрессивную терапию, преобладают такие таксоны микроорганизмов кишечной микробиоты, как *Veillonella dispar*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides xylanisolvens* и *Alistipes obesi*. В то же время у пациентов, не получающих иммуносупрессивную терапию, преобладают *Phascolarctobacterium succinatutens*, *Bacteroides ovatus*, *Solobacterium moorei*, *Holdemanella bififormis* и *Blautia massiliensis*.

Следует отметить, что исследование кишечной микробиоты у взрослых с аутоиммунным гепатитом, ранее не получавших лечения стероидами, показало более низкое альфа-разнообразие микроорганизмов. Истощение облигатных анаэробов и экспансия потенциальных патобионтов, включая *Veillonella*, было связано со статусом болезни. Наиболее сильно связаны с заболеванием были *Veillonella dispar*, количество которых положительно коррелировало с уровнем аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови и вос-

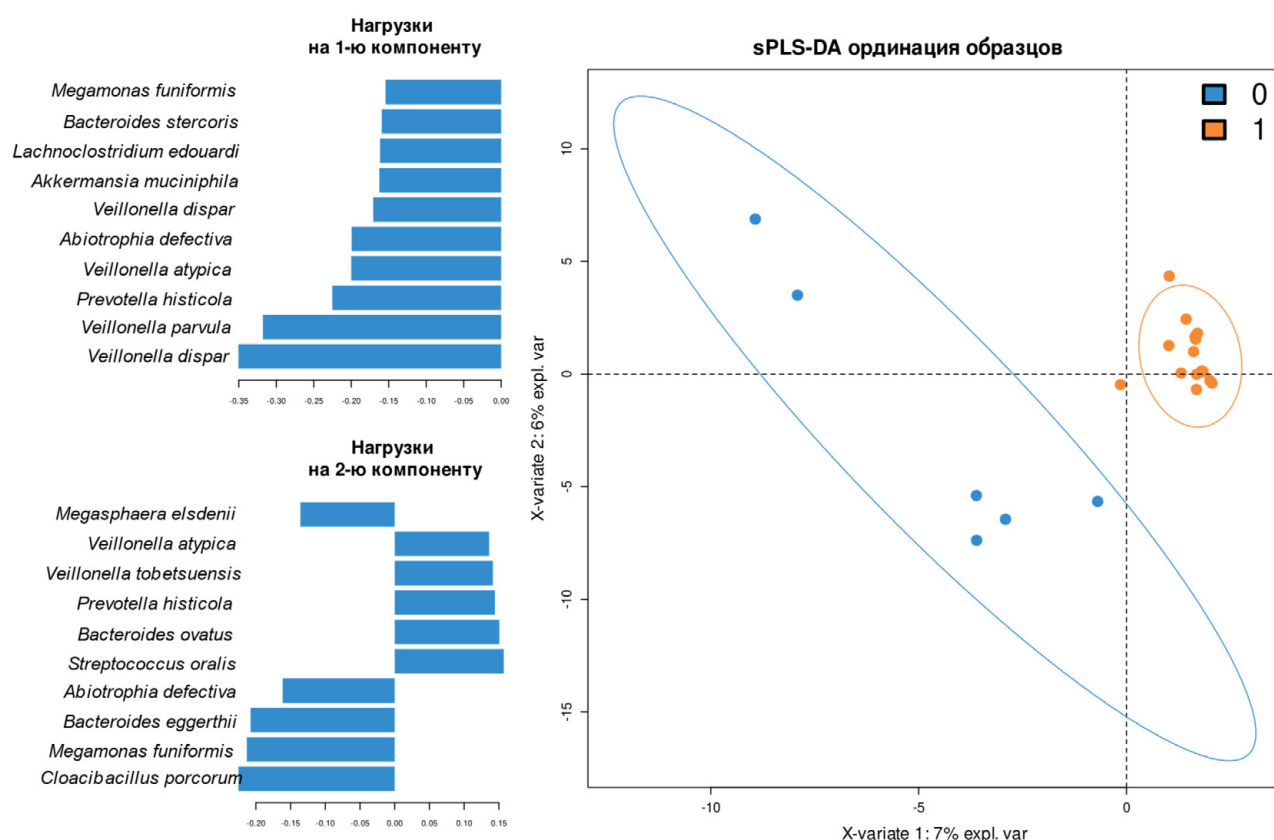


Рис. 4. Таксономический состав кишечной микробиоты у детей с аутоиммунными и неаутоиммунными заболеваниями печени: преобладание таксонов *Veillonella dispar*, *Cloacibacillus porcorum*, *Veillonella parvula*, *Prevotella histicola* и *Bacteroides eggerthii* у пациентов с неаутоиммунными заболеваниями печени согласно результатам анализа sPLS-DA.

Fig. 4. Taxonomic composition of the gut microbiota in children with non-autoimmune (0) and autoimmune (1) liver diseases. Analysis of sPLS-DA showed that the following taxa predominate in patients with non-autoimmune liver diseases: *Veillonella dispar*, *Cloacibacillus porcorum*, *Veillonella parvula*, *Prevotella histicola* and *Bacteroides eggerthii*.

палением печени, а сочетание *Veillonella*, *Lactobacillus*, *Oscillospira* и *Clostridiales* имело потенциально высокую диагностическую ценность для лиц с аутоиммунным гепатитом [27]. *Veillonella dispar* были одними из наиболее преобладающих у взрослых пациентов с первичным склерозирующим холангитом [47]. В нашем исследовании кишечного микробиома у детей, получающих иммуносупрессивную терапию по поводу аутоиммунных заболеваний печени, одним из наиболее доминирующих был таксон *Veillonella dispar*.

Такие микроорганизмы, как *Phascolarctobacterium succinatutens*, (семейство *Acidaminococcaceae*, тип *Firmicutes*), доминирующие в нашем исследовании у детей с аутоиммунными заболеваниями печени и на момент исследования не получающих иммуносупрессивную терапию, могут утилизировать янтарную кислоту, производимую другими кишечными бактериями, конвертируя ее в пропионовую кислоту путем декарбоксилирования [48]. Исследования у взрослых пациентов показали, что при воспалительных заболе-

ваниях кишечника количество *Phascolarctobacterium* уменьшается и это может приводить к накоплению янтарной кислоты и соответственно к снижению уровня пропионата [49].

Таким образом, в отсутствие иммуносупрессивной терапии увеличение количества *Phascolarctobacterium succinatutens* может способствовать увеличению содержания короткоцепочечных жирных кислот [49]. У пациентов, которые не получают иммуносупрессивную терапию, доминируют также *Bacteroides ovatus*, которые образуют уксусную, пропионовую, изомасляную и изовалериановую кислоты, а также избирательно влияют на наличие нейротрансмиттеров в кишечнике [50].

В настоящем исследовании модель кишечной микробиоты, состоящая из *Bacteroides dorei*, *Collinsella aerofaciens*, *Ruminococcus caffidurs*, способна отличить аутоиммунные заболевания печени от неаутоиммунных заболеваний, для которых характерна модель кишечной микробиоты с доминированием *Veil-*

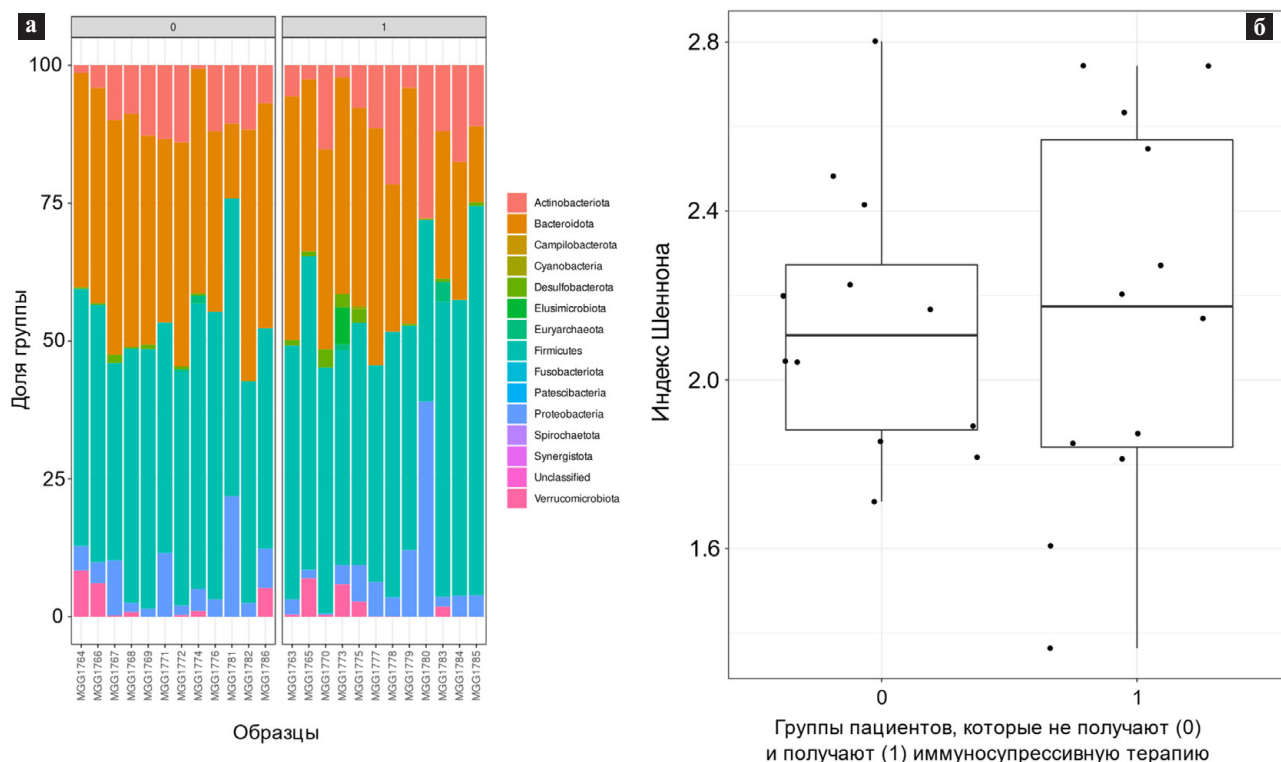


Рис. 5. Таксономический состав кишечной микробиоты у детей с хроническими заболеваниями печени, получающих и не получающих иммуносупрессивную терапию: отсутствие различий в таксономическом разнообразии кишечной микробиоты от образцов пациентов, получающих и не получающих иммуносупрессивную терапию.

а — распределение таксонов для пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, и пациентов, не получающих иммуносупрессивную терапию; б — отсутствие различий по индексу разнообразия Шеннона у пациентов, не получающих (0), и пациентов, получающих (1) иммуносупрессивную терапию ($W=71$; $p=0,9774$).

Fig. 5. Taxonomic composition of the gut microbiota in children with chronic liver disease who receive immunosuppressive therapy compared with patients who do not receive immunosuppressive therapy. Samples from patients receiving immunosuppressive therapy do not differ in the taxonomic diversity of the gut microbiota from those of patients not receiving immunosuppressive therapy. а — Distribution of taxa for patients receiving immunosuppressive therapy and patients not receiving immunosuppressive therapy. б — The Shannon Diversity Index does not differ between patients not receiving immunosuppressive therapy (0) and patients receiving immunosuppressive therapy (1). Comparison was performed using the Wilcoxon test and showed no difference between the groups ($W=71$, p -value=0.9774).

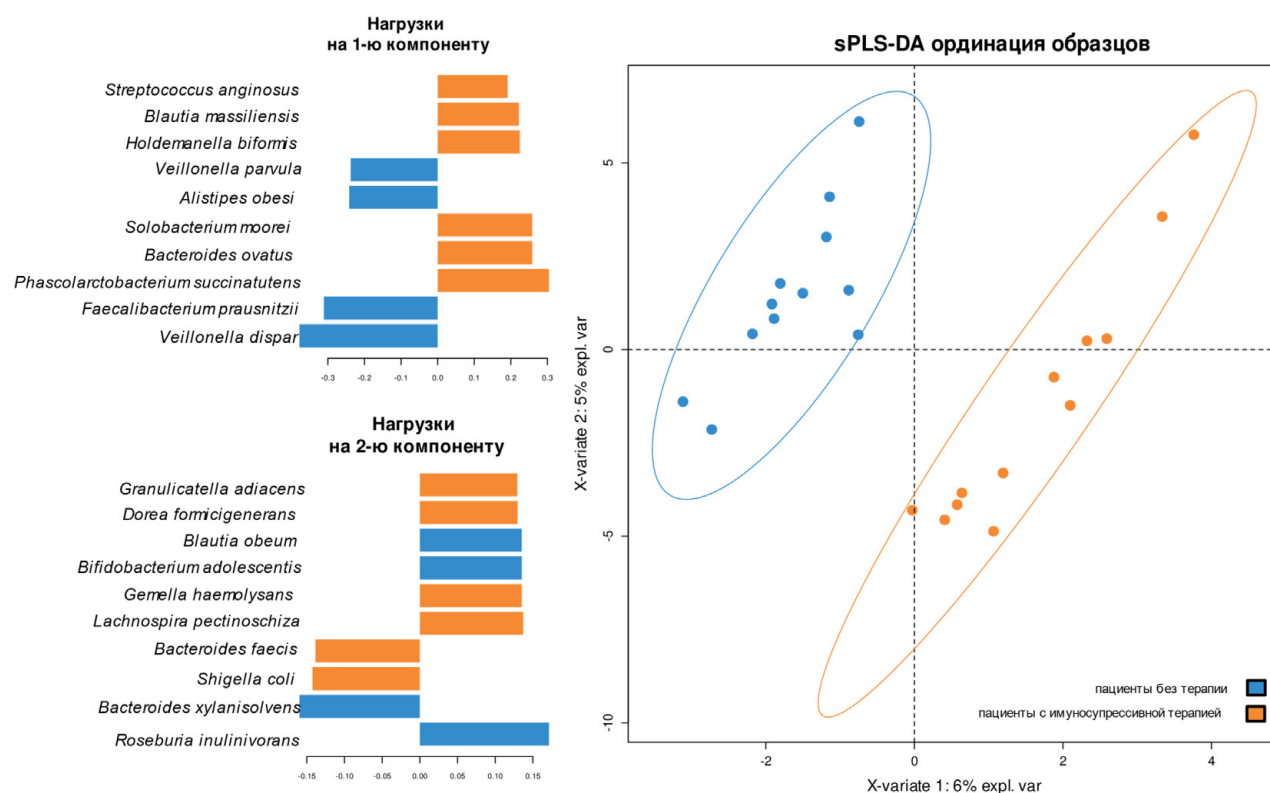


Рис. 6. Различия в таксономическом разнообразии кишечной микробиоты в образцах пациентов, получающих и не получающих иммуносупрессивную: преобладание таксонов *Veillonella dispar*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides xylanisolvens* и *Alistipes obesi* у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, и таксонов *Phascolarctobacterium succinatutens*, *Bacteroides ovatus*, *Solobacterium moorei*, *Holdemanella biformis* и *Blautia massiliensis* у пациентов, не получающих иммуносупрессивную терапию, согласно результатам анализа sPLS-DA.

Fig. 6. Differences in the taxonomic diversity of the gut microbiota in samples from patients who receive immunosuppressive therapy and patients who do not receive immunosuppressive therapy. Analysis of sPLS-DA showed that *Veillonella dispar*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides xylanisolvens*, and *Alistipes obesi* taxa dominate in patients not receiving immunosuppressive therapy. In patients receiving immunosuppressive therapy, the following taxa dominate: *Phascolarctobacterium succinatutens*, *Bacteroides ovatus*, *Solobacterium moorei*, *Holdemanella biformis*, and *Blautia massiliensis*.

lonella dispar, *Cloacibacillus porcorum*, *Veillonella parvula*, *Prevotella histicola* и *Bacteroides eggerthii*. Наше исследование также показало, что иммуносупрессивная терапия у детей с хроническими заболеваниями печени сопровождается доминированием таксонов *Veillonella dispar*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia inulinivorans*, *Bacteroides xylanisolvens* и *Alistipes obesi* в кишечной микробиоте, что может сопровождаться снижением образования короткоцепочечных жирных кислот, в то время как у пациентов, не получающих иммуносупрессивную терапию, преобладают *Phascolarctobacterium succinatutens*, *Bacteroides ovatus*, *Solobacterium moorei*, *Holdemanella biformis* и *Blautia massiliensis*, что способствует образованию короткоцепочечных жирных кислот.

Заключение

Основные преимущества нашего исследования заключаются в том, что оно проведено у детей с хроническими заболеваниями печени, а полученные результаты отражают различия в дисбалансе кишечного микробиома при этих заболеваниях по сравнению с результатами, полученными у взрослых.

На результаты нашего исследования могли повлиять такие факторы, как прием лекарственных препаратов, рацион и факторы окружающей среды. Вероятно, не был тщательно оценен смешанный эффект различных лекарственных препаратов, который может искажать их влияние на микробный состав кишечника. В текущем исследовании не учитывались другие лекарственные препараты, которые получали пациенты. Небольшое число центров, участвующих в исследовании, может ограничивать применение диагностической модели на основе микробиоты. Для обобщения этих результатов потребуются многоцентровые исследования с участием субъектов из разных регионов. Наконец, это исследование предоставляет доказательства связи, а не причинно-следственной зависимости. Необходимы дальнейшие исследования чтобы, оценить, роль, которую играют ассоциированные с заболеванием бактерии в иммунной дисфункции и воспалении печени.

Исследование кишечной микробиоты может стать альтернативой гистологическому исследованию при диагностике и выборе тактики лечения

заболеваний печени. Существует неудовлетворенная потребность в поиске неинвазивных биомаркеров для оценки воспаления и фиброза печени при аутоиммунном гепатите.

Ввиду небольшого размера используемой когорты проведенная работа может не иметь достаточной ста-

тистической мощности для обнаружения изменений микробного профиля. Однако результаты нашего исследования помогают установить дисбаланс кишечной микробиоты при хронических заболеваниях печени и использовать его в дифференциальной диагностике этих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Mieli-Vergani G., Vergani D., Baumann U., Czubkowski P., Debray D., Deszozi A. et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66(2): 345–360. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001801
2. Webb G.J., Hirschfield G.M., Krawitt E.L., Gershwin M.E. Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Hepatitis. *Annu Rev Pathol* 2018; 13: 247–292. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043534
3. Mieli-Vergani G., Vergani D., Czaja A.J., Manns M.P., Krawitt E.L., Vierling J.M. et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18017. DOI: 10.1038/nrdp.2018.17
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63(4): 971–1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
5. Corrigan M., Hirschfield G.M., Oo Y.H., Adams D.H. Autoimmune hepatitis: an approach to disease understanding and management. *Br Med Bull* 2015; 114(1): 181–91. DOI: 10.1093/bmb/ldv021
6. Manns M.P., Lohse A.W., Vergani D. Autoimmune hepatitis — Update 2015. *J Hepatol* 2015; 62(1 Suppl): S100–11. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.03.005
7. de Boer Y.S., van Gerven N.M., Zwiers A., Verwer B.J., van Hoek B., van Erpecum K.J. et al.; Dutch Autoimmune Hepatitis Study Group; LifeLines Cohort Study; Study of Health in Pomerania. Genome-wide association study identifies variants associated with autoimmune hepatitis type 1. *Gastroenterology* 2014; 147(2): 443–52.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.04.022
8. Webb G.J., Hirschfield G.M. Using GWAS to identify genetic predisposition in hepatic autoimmunity. *J Autoimmun* 2016; 66: 25–39. DOI: 10.1016/j.jaut.2015.08.016
9. Adolph T.E., Grander C., Moschen A.R., Tilg H. Liver-Microbiome Axis in Health and Disease. *Trends Immunol* 2018; 39(9): 712–723. DOI: 10.1016/j.it.2018.05.002
10. Kummel M., Holm K., Anmarkrud J.A., Nygård S., Vesterhus M., Høivik M.L. et al. The gut microbial profile in patients with primary sclerosing cholangitis is distinct from patients with ulcerative colitis without biliary disease and healthy controls. *Gut* 2017; 66(4): 611–619. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310500
11. Sabino J., Vieira-Silva S., Machiels K., Joossens M., Falony G., Ballet V. et al. Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD. *Gut* 2016; 65(10): 1681–1689. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311004
12. Tang R., Wei Y., Li Y., Chen W., Chen H., Wang Q. et al. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut* 2018; 67(3): 534–541. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313332
13. Tripathi A., Debelius J., Brenner D.A., Karin M., Lombar R., Schnabl B. et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15(7): 397–411. DOI: 10.1038/s41575-018-0011-z
14. Yuksel M., Wang Y., Tai N., Peng J., Guo J., Beland K. et al. A novel «humanized mouse» model for autoimmune hepatitis and the association of gut microbiota with liver inflammation. *Hepatology* 2015; 62(5): 1536–1550. DOI: 10.1002/hep.27998
15. Manfredo Vieira S., Hiltensperger M., Kumar V., Zegarra-Ruiz D., Dehner C., Khan N. et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science* 2018; 359(6380): 1156–1161. DOI: 10.1126/science.aar7201
16. Abe K., Takahashi A., Fujita M., Imaizumi H., Hayashi M., Okai K. et al. Dysbiosis of oral microbiota and its association with salivary immunological biomarkers in autoimmune liver disease. *PLoS One* 2018; 13(7): e0198757. DOI: 10.1371/journal.pone.0198757
17. Lv L., Jiang H., Chen X., Wang Q., Wang K., Ye J. et al. The Salivary Microbiota of Patients With Primary Biliary Cholangitis Is Distinctive and Pathogenic. *Front Immunol* 2021; 12: 713647. DOI: 10.3389/fimmu.2021.713647
18. He Y., Wu W., Zheng H.M., Li P., McDonald D., Sheng H.F. et al. Regional variation limits applications of healthy gut microbiome reference ranges and disease models. *Nat Med* 2018; 24(10): 1532–1535. DOI: 10.1038/s41591-018-0164-x
19. Huttenhower C., Gevers D., Knight R., Abubucker S., Badger J.H., Chinwalla A.T. et al. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012; 486(7402): 207–14. DOI: 10.1038/nature11234
20. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505(7484): 559–563. DOI: 10.1038/nature12820
21. Sonnenburg E.D., Smits S.A., Tikhonov M., Higginbottom S.K., Wingreen N.S., Sonnenburg J.L. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 2016; 529(7585): 212–215. DOI: 10.1038/nature16504
22. Modi S.R., Collins J.J., Relman D.A. Antibiotics and the gut microbiota. *Clin Invest* 2014; 124(10): 4212–4128. DOI: 10.1172/JCI72333
23. Maurice C.F., Haiser H.J., Turnbaugh P.J. Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell* 2013; 152(1–2): 39–50. DOI: 10.1016/j.cell.2012.10.052
24. Gabarre P., Loens C., Tamzali Y., Barrou B., Jaisser F., Turret J. Immunosuppressive therapy after solid organ transplantation and the gut microbiota: Bidirectional interactions with clinical consequences. *Am J Transplant* 2022; 22(4): 1014–1030. DOI: 10.1111/ajt.16836
25. Sonnenburg J.L., Backhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016; 535(7610): 56–64. DOI: 10.1038/nature18846
26. Callahan B.J., McMurdie P.J., Rosen M.J., Han A.W., Johnson A.J., Holmes S.P. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods* 2016; 13(7): 581–583. DOI: 10.1038/nmeth.3869
27. Wei Y., Li Y., Yan L., Sun C., Miao Q., Wang Q. et al. Alterations of gut microbiome in autoimmune hepatitis. *Gut* 2020; 69(3): 569–577. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317836
28. Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat Rev Microbiol* 2013; 11: 639–647. DOI: 10.1038/nrmicro308948
29. Imajo K., Fujita K., Yoneda M., Nozaki Y., Ogawa Y., Shinohara Y. et al. Hyperresponsivity to low-dose endotoxin during

- progression to nonalcoholic steatohepatitis is regulated by leptin-mediated signaling. *Cell Metab* 2012; 16: 44–54. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.05.01249
30. Gevers D., Kugathasan S., Denson L.A., Vázquez-Baeza Y., Van Treuren W., Ren B. et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 2014; 15: 382–392. DOI: 10.1016/j.chom.2014.02.005
 31. Akberova D., Kiassov A.P., Abdulganieva D. Serum Cytokine Levels and Their Relation to Clinical Features in Patients with Autoimmune Liver Diseases. *J Immunol Res* 2017; 2017: 9829436. DOI: 10.1155/2017/982943
 32. Yoshida N., Emoto T., Yamashita T., Watanabe H., Hayashi T., Tabata T. et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis. *Circulation* 2018; 138(22): 2486–2498. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033714
 33. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell* 2016; 165(6): 1332–1345. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.041
 34. Kriss M., Hazleton K.Z., Nusbacher N.M., Martin C.G., Lozupone C.A. Low diversity gut microbiota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery. *Curr Opin Microbiol* 2018; 44: 34–40. DOI: 10.1016/j.mib.2018.07.003
 35. Kelly C.J., Zheng L., Campbell E.L., Saeedi B., Scholz C.C., Bayless A.J. et al. Crosstalk between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and Intestinal Epithelial HIF Augments Tissue Barrier Function. *Cell Host Microbe* 2015; 17(5): 662–671. DOI: 10.1016/j.chom.2015.03.005
 36. Wu T., Yang L., Jiang J., Ni Y., Zhu J., Zheng X. et al. Chronic glucocorticoid treatment induced circadian clock disorder leads to lipid metabolism and gut microbiota alterations in rats. *Life Sci* 2018; 192: 173–182. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.11.049
 37. Turret J., Willing B.P., Dion S., MacPherson J., Denamur E., Finlay B.B. Immunosuppressive Treatment Alters Secretion of Ileal Antimicrobial Peptides and Gut Microbiota, and Favors Subsequent Colonization by Uropathogenic *Escherichia coli*. *Transplantation* 2017; 101(1): 74–82. DOI: 10.1097/TP.0000000000001492
 38. He Z., Kong X., Shao T., Zhang Y., Wen C. Alterations of the Gut Microbiota Associated With Promoting Efficacy of Prednisone by Bromofuranone in MRL/lpr Mice. *Front Microbiol* 2019; 10: 978. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00978
 39. Huang E.Y., Inoue T., Leone V.A., Dalal S., Touw K., Wang Y. et al. Using corticosteroids to reshape the gut microbiome: implications for inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(5): 963–972. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000332
 40. Steiner R.W., Awdishu L. Steroids in kidney transplant patients. *Semin Immunopathol* 2011; 33(2): 157–167. DOI: 10.1007/s00281-011-0259-7
 41. Rodríguez-Piñero A.M., Johansson M.E. The colonic mucus protection depends on the microbiota. *Gut Microbes* 2015; 6(5): 326–330. DOI: 10.1080/19490976.2015
 42. Bunker J.J., Flynn T.M., Koval J.C., Shaw D.G., Meisel M., McDonald B.D. et al. Innate and Adaptive Humoral Responses Coat Distinct Commensal Bacteria with Immunoglobulin A. *Immunity* 2015; 43(3): 541–553. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.08.007
 43. Sommer F., Anderson J.M., Bharti R., Raes J., Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol* 2017; 15(10): 630–638. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.58
 44. Kim H.B., Wang Y., Sun X. A Detrimental Role of Immunosuppressive Drug, Dexamethasone, During *Clostridium difficile* Infection in Association with a Gastrointestinal Microbial Shift. *J Microbiol Biotechnol* 2016; 26(3): 567–571. DOI: 10.4014/jmb.1512.12017
 45. Liu F., Ma R., Riordan S.M., Grimm M.C., Liu L., Wang Y. et al. Azathioprine, Mercaptopurine, and 5-Aminosalicylic Acid Affect the Growth of IBD-Associated *Campylobacter* Species and Other Enteric Microbes. *Front Microbiol* 2017; 8: 527. DOI: 10.3389/fmicb.2017.00527
 46. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Bengmark S., Lochs H., Dörffel Y. Azathioprine and mesalazine-induced effects on the mucosal flora in patients with IBD colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13(1): 51–56. DOI: 10.1002/ibd.20003
 47. Mousa O.Y., Juran B.D., McCauley B.M., Vesterhus M.N., Folseraas T., Turgeon C.T. et al. Bile Acid Profiles in Primary Sclerosing Cholangitis and Their Ability to Predict Hepatic Decompensation. *Hepatology* 2021; 74(1): 281–295. DOI: 10.1002/hep.31652
 48. Watanabe Y., Nagai F., Morotomi M. Characterization of *Phascolarctobacterium succinatutens* sp. nov., an asaccharolytic, succinate-utilizing bacterium isolated from human feces. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78(2): 511–518. DOI: 10.1128/AEM.06035-11
 49. Morgan X.C., Tickle T.L., Sokol H., Gevers D., Devaney K.L., Ward D.V. et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol* 2012; 13(9): R79. DOI: 10.1186/gb-2012-13-9-r79
 50. Horvath T.D., Ihekweazu F.D., Haidacher S.J., Ruan W., Engevik K.A., Fultz R. et al. *Bacteroides ovatus* colonization influences the abundance of intestinal short chain fatty acids and neurotransmitters. *Science* 2022; 25(5): 104158. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104158

Поступила: 15.01.23

Received on: 2023.01.15

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке Биокодекса Микробиота Фонд, Национальный грант 2021, Россия.

The study was supported in part by the Biocodex Microbiota Foundation, National Grant 2021, Russia.

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Иммунологические аспекты дополнительной ревакцинации подростков против коклюша, дифтерии и столбняка

Е.В. Пруцкова¹, А.П. Черданцев¹, М.П. Костинов^{2,3}

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

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия;

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

Immunological aspects of additional revaccination of adolescents against whooping cough, diphtheria and tetanus

E.V. Prutskova¹, A.P. Cherdantsev¹, M.P. Kostinov^{2,3}

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia;

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

Во многих странах мира отмечается рост заболеваемости коклюшем, несмотря на высокий охват плановой иммунизацией детского населения, что указывает на необходимость введения дополнительных ревакцинирующих доз в старших возрастных группах.

Цель исследования. Сравнительный анализ напряженности специфического иммунитета против коклюша, дифтерии и столбняка у детей и подростков после ревакцинации вакцинами разных типов.

Материал и методы. Разные препараты, содержащие коклюшный, дифтерийный и столбнячный компоненты, в качестве ревакцинации получил 121 подросток.

Результаты. Применение коклюшного компонента в составе препаратов для ревакцинации подростков, при том что они изначально имеют определенный уровень серопroteкции, не сопровождается клинически значимым приростом титров специфических антител. Некоторые отличия касались типов используемых препаратов: вакцина АбКДС-М по сравнению с АбКДС имела лучшие показатели серопroteкции через 1 мес, однако спустя 12 мес наблюдалась обратная картина.

Вывод. Ревакцинации против столбняка и дифтерии всеми использованными препаратами давала более предсказуемый эффект, что отразилось в достоверном приросте титра специфических антител через 1 мес.

Ключевые слова: подростки, коклюш, дифтерия, столбняк, поствакцинальный иммунитет, ревакцинация.

Для цитирования: Пруцкова Е.В., Черданцев А.П., Костинов М.П. Иммунологические аспекты дополнительной ревакцинации подростков против коклюша, дифтерии и столбняка. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(4): 77–81. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-77-81

The epidemiological situation of whooping cough in many countries of the world shows an increase in the incidence, despite the high coverage of routine immunization of the child population, which indicates the need for additional booster doses in older age groups.

Purpose. The study aims at a comparative analysis of the intensity of specific immunity against whooping cough, diphtheria and tetanus in adolescent children after revaccination with different types of vaccines.

Material and methods. 121 adolescents received various preparations containing pertussis, diphtheria and tetanus as revaccination.

Results. The use of the pertussis component in preparations for revaccination of adolescents, despite the fact that they initially have a certain level of seroprotection, is not accompanied by a significant increase in specific antibody titers. Some differences related to the types of drugs used: the AbDTP-M vaccine against AbDTP had the best seroprotection after 1 month, while at the same time, as after 12 months, this ratio reversed. The situation with the effectiveness of revaccination against tetanus and diphtheria with all the drugs used had a more predictable effect, which was reflected in a significant increase in the titer of specific antibodies after 1 month.

Key words: adolescents, whooping cough, diphtheria, tetanus, post-vaccination immunity, revaccination.

For citation: Prutskova E.V., Cherdantsev A.P., Kostinov M.P. Immunological aspects of additional revaccination of adolescents against whooping cough, diphtheria and tetanus. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68(4): 77–81 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-77-81

Несмотря на высокий охват плановой иммунизацией детского населения, во многих странах мира наблюдается рост заболеваемости коклюшем [1]. Существует множество мнений о причинах

повторного коклюша: улучшение методов диагностики заболевания, катamnестическое снижение уровня типоспецифического иммунитета после вакцинации, возможная связь с переходом от цель-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Пруцкова Екатерина Владимировна — ст. преподаватель кафедры педиатрии Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета, ORCID: 0000-0002-4242-3904

e-mail: katerina_44@list.ru

Черданцев Александр Петрович — д.м.н., доц., проф. кафедры педиатрии Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета, ORCID: 0000-0001-6589-3354

432000 Ульяновск, ул. К. Либкнехта, д. 1

Костинов Михаил Петрович — д.м.н., гл. науч. сотр., проф., зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; зав. кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); член-корр. РАН, засл. деятель науки РФ; ORCID: 0000-0002-1382-9403

105064 Москва, Малый Казенный пер., 5А

ноклеточных на бесклеточные вакцины, эволюция возбудителя [2, 3].

За последние 10 лет на территории России отмечен прирост заболеваемости коклюшем от 3,15 на 100 тыс. населения в 2013 г. до 9,8 на 100 тыс. населения в 2019 г. В 2020 г. завершился циклический эпидемический подъем инфекции, который длился 2 года [4]. Вероятно, текущее уменьшение числа заболевших коклюшем связано с карантинными мероприятиями и разобщением детей организованных коллективов на протяжении 2020 г. вследствие пандемии COVID-19. Рост заболеваемости коклюшем в России не связан с охватом прививками детей декретированных возрастов, который достигает регламентированных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) требований 95%.

Анализ возрастной заболеваемости коклюшем в 2020 г. показал следующее: удельный вес детей младше 14 лет составил 87,9%, подростков 15–17 лет — 5,9%, взрослого населения — 6,2% от всех заболевших [4]. В 2018 г. в США по данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) зарегистрированы 15 609 случаев коклюша, в 2019 г. — 18 617. Из них в группе 11–19 лет — 5673 (15,0 на 100 тыс. населения). Аналогичная тенденция в эпидемиологии коклюша за последние годы прослеживается и в других странах. Предполагается, что это совпадает с переходом на бесклеточные вакцины и взрослением поколения младенцев, привитых такими препаратами [5, 6]. В связи с этим обсуждается вопрос о необходимости дополнительной ревакцинации лиц декретированных возрастных групп.

Не менее важным остается понимание важности сохранения иммунитета у детей разных возрастов против дифтерии и столбняка, поскольку традиционно коклюшные вакцины ассоциируются с дифтерийно-столбнячной иммунизацией. Сложнее складывается ситуация с официальной регистрацией случаев столбняка. В основном в статистическую отчетность попадают только случаи, затронувшие новорожденных и лиц активного возраста. Так, в США с 2009 по 2017 г. выявлено 264 заболевших, из них 19 погибли. Но, как отмечается в источниках, эти цифры могут быть недостоверными.

С целью создания защиты от столбняка ВОЗ рекомендует календарь прививок вакциной, содержащей столбнячный компонент, включающий введение 6 доз: первичную серию из 3 доз в младенческом возрасте и 3 дозы ревакцинации, вводимые в возрасте 12–23 мес, 4–7 лет и 9–15 лет [7]. Что касается бустерных доз, предпочтение отдается комбинированным вакцинам (АКДС, АДС, АДС-М), содержащим столбнячный анатоксин и дифтерийный анатоксин, для формирования дополнительной защиты от дифтерии [8].

В настоящее время используются 2 типа противокклюшных вакцин: цельноклеточные и бесклеточные.

Большинство из них комбинируют с анатоксинами дифтерии и столбняка (АКДС или АбКДС), часть — с гемофильной палочкой типа b (Hib), гепатитом В (HBV) и/или инактивированным полиовирусом. Вакцины, содержащие пониженные концентрации коклюшных антигенов и дифтерийного анатоксина (Tdap), используются для бустерной иммунизации [3]. Длительные споры ученых в целесообразности и эффективности применения двух коклюшных платформ не привели к окончательному решению. Убедительно доказана результативность разных препаратов в создании клинически значимого специфического клеточного и гуморального иммунитета против коклюша. В то же время механизм достижения эффекта зависит от структуры коклюшных антигенов в составе прививочной дозы [8, 9]. Так, при введении цельноклеточной вакцины иммунный ответ протекает при участии Toll-подобного рецептора 4-го типа (TLR4), ассоциированного с CD4-позитивными Т-хелперами 1-го типа (Th1), и IL-17-продуцирующими Т-хелперами (Th17). При использовании бесклеточной вакцины иммунный ответ осуществляется Т-хелперами CD4+ 2-го типа (Th2) и в меньшей степени — Th1 [10]. Установлено, что оптимальная защита от коклюша обеспечивается клеточным ответом Th1/Th17, а не ответом Th1/Th2 [11]. Этим может объясняться то, что бесклеточная вакцина обеспечивает сравнительно меньшую длительность защиты в отличие от цельноклеточной.

Цель исследования: сравнительный анализ напряженности специфического иммунитета против коклюша, дифтерии и столбняка у детей-подростков после ревакцинации препаратами разных типов.

Характеристика детей и методы исследования

Для исследования эффективности вакцин, содержащих коклюшный компонент, проведено рандомизированное простое слепое сравнительное исследование в параллельных группах детей-подростков 14 лет. Использованы разные типы вакцин против коклюша, дифтерии и столбняка для формирования групп наблюдения:

I группа — ревакцинированные против дифтерии и столбняка АДС-М препаратом ($n=34$);

II группа — привитые бесклеточной комбинированной вакциной против коклюша, дифтерии и столбняка — АбКДС ($n=51$);

III группа — привитые бесклеточной комбинированной вакциной против коклюша, дифтерии и столбняка — АбКДС-М ($n=36$).

Для определения типоспецифических IgG антител к каждой инфекции использовали иммуноферментный анализ с применением соответствующих тест-систем: SeroPertussis IgG Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Tetanus ELISA IgG, Vircel microbiologists, Diphtheria IgG ELISA, IBL Interna-

tional GmbH. Точками контроля определяли исходный уровень IgG антител через 1, 6 и 12 мес после бустеризации.

Статистическое сравнение трех групп и более по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовали критерий Вилкоксона.

Протокол исследования утвержден на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (протокол №11 от 23.11.2016 г.). Перед проведением исследования было получено подписанное информированное согласие родителей или законного представителя ребенка.

Результаты и обсуждение

Анализ прививочного анамнеза показал, что большинство подростков имели высокий уро-

вень охвата иммунизацией в декретированные сроки (см. таблицу). Уровень IgG против коклюша между группами сравнения был изначально сопоставимым.

Через 1 мес после бустерной ревакцинации при сравнении эффективности разных типов вакцин между группами привитых наблюдали повышение IgG противокклюшных антител у детей, привитых АБКДС-М, в сравнении с АБКДС ($p < 0,001$; рис. 1). Указанные различия исчезали при последующем контроле: через 6 и 12 мес уровни IgG существенно не различались ($p=0,319$ и $p=0,007$ соответственно).

Анализируя уровень IgG против столбняка в динамике после бустеризации разными типами препаратов, мы заметили, что наибольший прирост показателя отмечается у детей, получивших вакцину АДС-М ($Me=8,67$ МЕ/мл) в сравнении с АБКДС ($Me=5,68$ МЕ/мл) и АБКДС-М ($Me=6,33$ МЕ/мл; рис. 2). Во всех группах регистрировались достоверные изменения IgG поствакцинальных антител к *Clostridium tetani* в динамике через 1 мес после ревакцинации. Схожая ситуация выявлена при анализе изменений IgG против дифтерии в случае иммунизации детей разными препаратами. Внутри групп

Таблица. Прививочный анамнез детей групп сравнения
Table. Vaccination history of children in comparison groups

Инфекция	АДС-М (n=34)			АБКДС (n=51)			АБКДС-М (n=36)		
	вакцинация	ревакцинация		вакцинация	ревакцинация		вакцинация	ревакцинация	
		I	II		I	II		I	II
Коклюш	33 (97%)	28 (82%)	0	50 (98%)	47 (92%)	0	36 (100%)	32 (88,8%)	0
Дифтерия	33 (97%)	33 (97%)	33 (97%)	50 (98%)	50 (98%)	50 (98%)	36 (100%)	36 (100%)	36 (100%)
Столбняк	33 (97%)	33 (97%)	33 (97%)	50 (98%)	50 (98%)	50 (98%)	36 (100%)	36 (100%)	36 (100%)

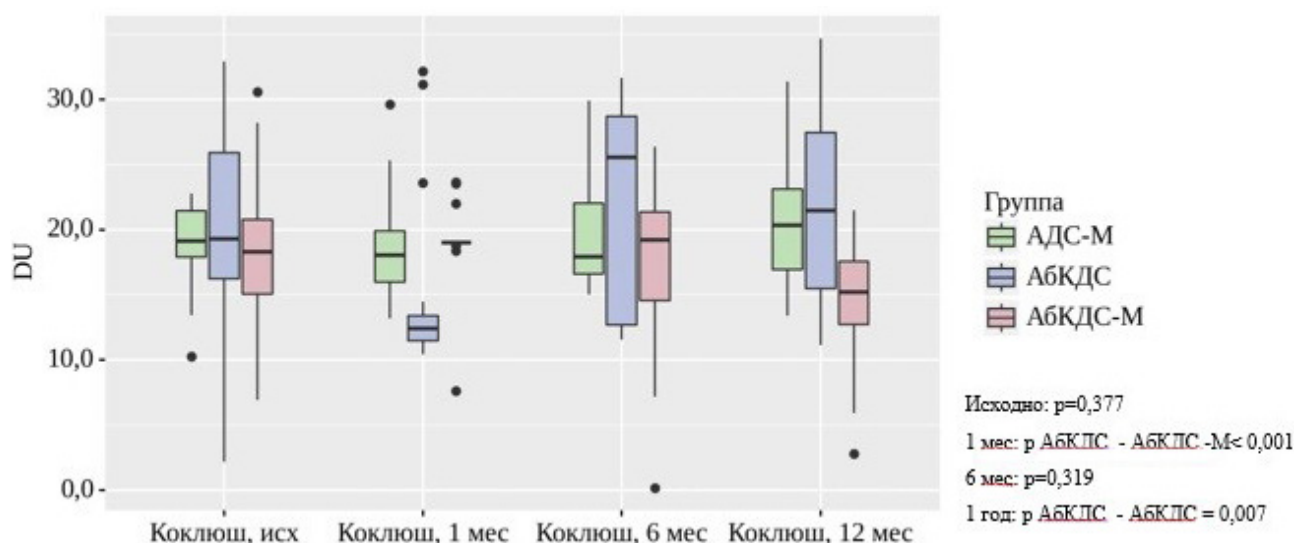


Рис. 1. Динамика IgG к *Bordetella pertussis* у детей и подростков в зависимости от типа полученной вакцины (DU). Составлено автором.

Fig. 1. Dynamics of IgG to *Bordetella pertussis* in adolescent children depending on the type of vaccine received (DU).

отмечалось достоверное увеличение антител между исходным и постпрививочным периодом ($p < 0,005$; рис. 3). Достоверных различий между группами сравнения не выявлено.

Выводы

1. Эпидемиологическая значимость коклюша, дифтерии и столбняка на территории Российской Федерации требует соблюдения своевременной ревакцинации в декретированные сроки с целью поддержания высокого уровня индивидуального и коллективного иммунитета. Данные показывают, что в подростковом периоде все дети имеют разный уровень иммунитета против коклюша, при том что последняя иммунизирующая доза у 88,8% детей

вводилась в возрасте 1,5 года. Таким образом, можно предположить, что за последующие годы сохранность противокклюшных антител обеспечивалась естественной бустеризацией в результате контактов детей с *Bordetella pertussis* и перенесением инфекции в стертой или атипичной форме.

Применение коклюшного компонента в составе препаратов для ревакцинации подростков, при том что они изначально имеют определенный уровень серопротекции, не сопровождается клинически значимым приростом специфических антител. Некоторые отличия касались типов используемых препаратов: вакцина АБКДС-М в сравнении с АБКДС имела лучшие показатели серопротекции через 1 мес, но спустя 12 мес наблюдалась обратная картина.

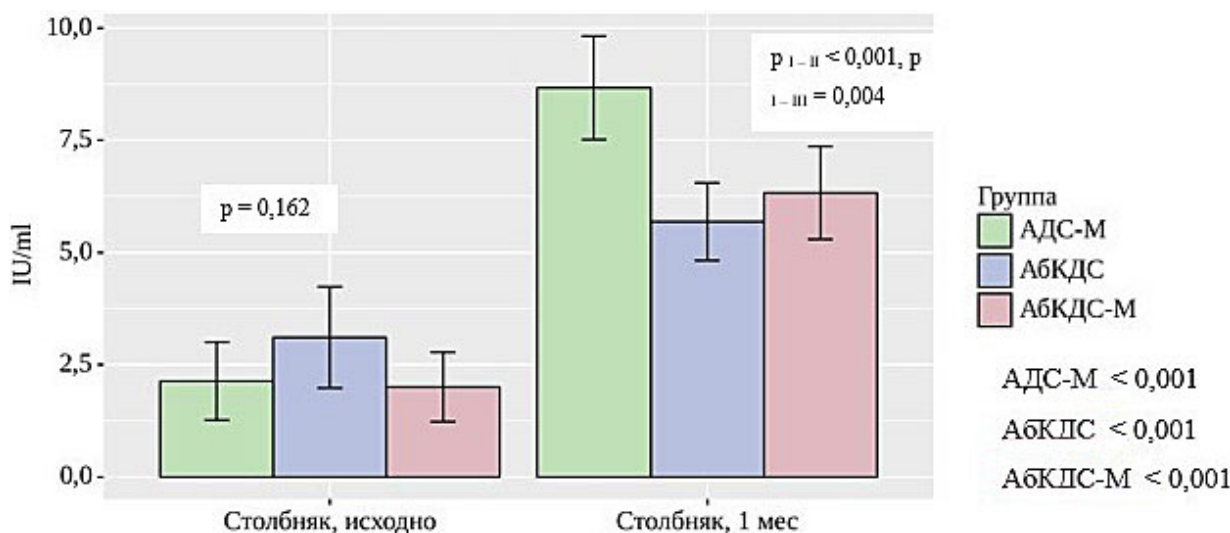


Рис. 2. Динамика уровня IgG к *Clostridium tetani* у детей и подростков в зависимости от типа полученной вакцины (МЕ/мл). Составлено автором.

Fig. 2. Dynamics of the level of IgG to *Clostridium tetani* in children — adolescents, depending on the type of vaccine received (IU/ml).

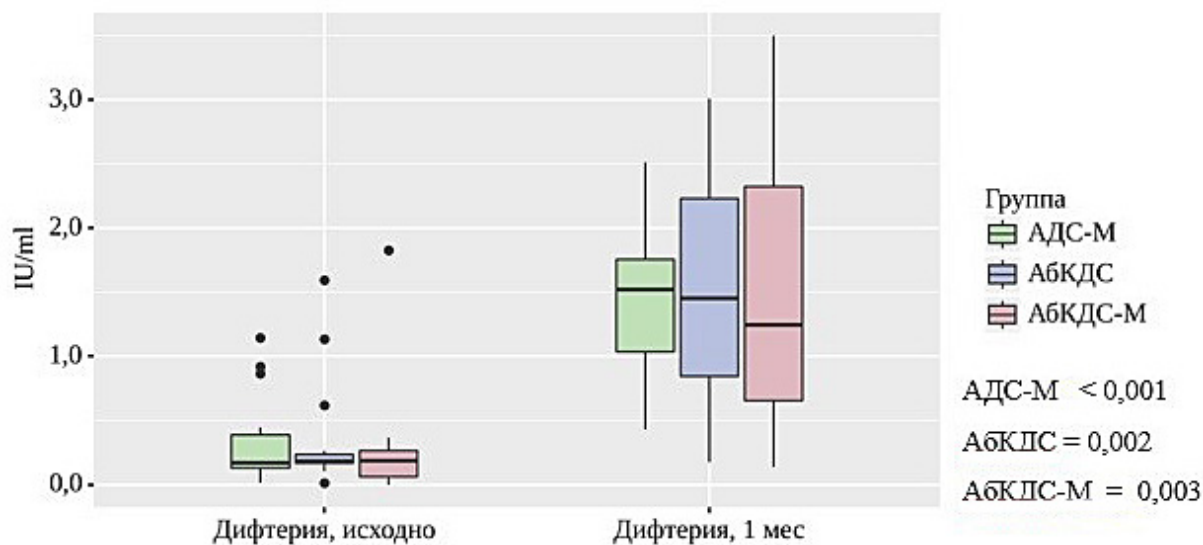


Рис. 3. Динамика уровня IgG к *Corynebacterium diphtheria* у детей и подростков в зависимости от типа полученной вакцины (МЕ/мл). Составлено автором.

Fig. 3. Dynamics of the level of IgG to *Corynebacterium diphtheria* in children — adolescents, depending on the type of vaccine received (IU/ml)

Кроме того, особенность подростковой ревакцинации против коклюша состояла в возврате показателей специфического иммунитета к исходным значениям через 12 мес наблюдения.

Изложенное представляет нерешенную проблему в связи с тем, что в мире не существует общепри-

нятого коррелята серопротекции этой инфекции. Ситуация с эффективностью ревакцинации против столбняка и дифтерии всеми использованными препаратами имела более прогнозируемый эффект, что отразилось в достоверном увеличении уровня специфических антител через 1 мес.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Riolo M.A., Rohani P.* Combating pertussis resurgence: One booster vaccination schedule does not fit all. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112(5): E472–477. DOI: 10.1073/pnas.1415573112
2. *Jackson D., Rohani P.* The increasing application of multiplex nuclei detection tests to the diagnosis of syndromic infections. *Epidemiol Infect* 2013; 142(1): 1–11. DOI: 10.1017/S0950268813002367
3. *Костинов А.М., Костинов М.П.* Заболеваемость коклюшем и эффект от ревакцинации детей дошкольного и школьного возраста. *Инфекция и иммунитет* 2018; 8(3): 284–294. [*Kostinov A.M., Kostinov M.P.* Pertussis incidence and the effect of revaccination of preschool and school children. *Infektsiya i immunitet* 2018; 8(3): 284–294. (in Russ.)] DOI: 10.15789/2220–7619–2018–3–284–294
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021; 256 [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2021; 256. (in Russ.)]
5. *Tartof S.Y., Lewis M., Kenyon C., White K., Osborn A., Liko J. et al.* Waning immunity to pertussis following 5 doses of DTaP. *Pediatrics* 2013; 131(4): e1047–1052. DOI: 10.1542/peds.2012–1928
6. NCHS Bridged Race Intercensal Population Estimate for 2019. <https://www.cdc.gov/pertussis/downloads/pertuss-surv-report-2019–508.pdf> Ссылка активна на 29.06.2023.
7. World Health Organization. Tetanus vaccines: WHO Position Paper — February 2017. *Wkly Epidemiol Rec* 2017; 92(6): 53–76. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254582/1/WER9206.pdf?ua=1> Ссылка активна на 21.05.2023.
8. World Health Organization Pertussis vaccines: WHO position paper — August 2015. *Weekly Epidemiological Record* 2015; 35(90): 433–460. Available at: <http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf> / Ссылка активна на 21.05.2023.
9. *Koepke R., Eickhoff J.C., Ayele R.A., Petit A.B., Schauer S.L., Hopfensperger D.J. et al.* Estimating the effectiveness of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) for preventing pertussis: evidence of rapidly waning immunity and difference in effectiveness by Tdap brand. *J Infect Dis* 2014; 210(6): 942–953. DOI: 10.1093/infdis/jiu322
10. *Carollo M., Pandolfi E., Tozzi A.E., Buisman A.M., Mascart F., Ausiello C.M.* Humoral and B-cell memory responses in children five years after pertussis acellular vaccine priming. *Vaccine* 2014; 32(18): 2093–2099. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.02.005
11. *Palazzo R., Carollo M., Bianco M., Fedele G., Schiavoni I., Pandolfi E., Villani A. et al.* Persistence of T-cell immune response induced by two acellular pertussis vaccines in children five years after primary vaccination. *New Microbiol* 2016; 39(1): 35–47.

Поступила: 24.04.23

Received on: 2023.04.24

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.

Инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей: ретроспективный анализ историй болезни

И.С. Самолыго

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

Foreign bodies of the gastrointestinal tract in children: a retrospective analysis of medical cases

I.S. Samolygo

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

Инородное тело в желудочно-кишечном тракте — достаточно частая причина обращения за помощью в хирургические отделения среди детей.

Цель исследования. Выявление закономерностей между типом инородных тел, тактикой их обнаружения и выведения в различные возрастные периоды.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ 100 историй болезни пациентов с диагнозом «инородное тело желудочно-кишечного тракта»; 64 мальчика.

Результаты. Диагноз «инородное тело желудочно-кишечного тракта» чаще ставили детям дошкольного возраста. Дети редко предъявляли жалобы. Наиболее часто используемый метод диагностики — обзорная рентгенография, а метод извлечения инородного тела — эндоскопия. Самой частой находкой были монеты. Магнитные шарики и батарейки приводили к травме органа, в котором они находились.

Заключение. При обращении в лечебно-профилактическое учреждение в первые часы после проглатывания предмета риск развития осложнений минимальный. Если инородным телом являются магнитные шарики, магниты, батарейки, нахождение которых связано с высоким риском развития осложнений, его необходимо удалить в кратчайшие сроки.

Ключевые слова: дети, инородные тела, ретроспективный анализ.

Для цитирования: Самолыго И.С. Инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей: ретроспективный анализ историй болезни. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(4): 82–85. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-82-85

Foreign bodies of the gastrointestinal tract in children are a fairly common reason for seeking help in surgical departments.

Purpose. The study aims at identifying dependencies between the type of foreign bodies, the tactics of their detection and removal in different age periods.

Material and methods. Retrospective analysis of 100 case histories of patients with a diagnosis of «Foreign body of the gastrointestinal tract»; 64 boys included.

Results. Preschool children were more often diagnosed with «Foreign body of the gastrointestinal tract.» The children rarely complained. The most commonly used diagnostic method is overview radiography, and the method of extracting a foreign body is endoscopy. The most frequent finds were coins. Magnetic balls and batteries led to injury of the organ where they were located.

Conclusion. When contacting a medical and preventive institution in the first hours after swallowing the object, the risk of complications is minimal. If the foreign body is a magnetic ball, magnet, or battery, the presence of which is associated with high risks of complications, it is necessary to remove them from the body as soon as possible.

Key words: children, foreign bodies, retrospective analysis.

For citation: Samolygo I.S. Foreign bodies of the gastrointestinal tract in children: a retrospective analysis of medical histories. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(4): 82–85 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-82-85

Инородные тела в желудочно-кишечном тракте — одна из самых частых причин обращения за помощью в хирургические отделения среди детского населения в возрасте от 0 до 6,5 года [1]. Пациенты с инородными телами желудочно-кишечного тракта при поступлении отмечают рвоту, обильное слюноотделение, боли в грудной клетке и животе. Однако в большинстве случаев дети не предъявляют жалоб, что может при-

вести к трудностям ранней диагностики, осложнениям при извлечении инородного тела, ухудшению прогноза. Среди осложнений самый грозный — перфорация органа. Несмотря на актуальность данной проблемы, внимание педиатров к ней остается довольно низким. По имеющимся данным, в 2020 г. в нашей стране выполнено 21 179 эзофагогастродуоденоскопий и 477 ректосигмоидо/колоноскопий для удаления инородных тел пищеварительного тракта [2]. В соответствии с общепринятой классификацией инородные тела желудочно-кишечного тракта делятся на следующие категории [2]:

- по происхождению, эндогенные и экзогенные;
- по характеру, органические (фито-, хемо-, себо- и пихсобзоары) и неорганические (металлические и неметаллические);

© Самолыго И.С., 2023

Адрес для корреспонденции: Самолыго Иван Сергеевич — студент II курса Клинического института детского здоровья, лаборант кафедры пропедевтики детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000–0002–8307–5168
e-mail: ivan.samolygo.03@bk.ru

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

- по форме: округлые, острые, режущие, неправильной формы;
- по локализации: инородные тела пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки;
- по степени фиксации: свободно лежащие, мигрирующие, фиксированные;
- по количеству: одиночные и множественные.

Оценка каждого из этих параметров важна в связи с вероятными осложнениями и разными прогнозами.

Цель исследования: выявить закономерности между типом инородных тел, тактикой их обнаружения и выведения в различные возрастные периоды.

Характеристика детей и методы исследования

Ретроспективное исследование проведено у пациентов с диагнозом «инородное тело желудочно-кишечного тракта» (по МКБ-10: T18.1 инородное тело в пищеводе, T18.2 инородное тело в желудке, T18.3 инородное тело в тонкой кишке, T18.4 инородное тело ободочной кишке, T18.5 инородное тело в заднем проходе и прямой кишке), которые были госпитализированы в хирургические отделения ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского в период с 2018 по 2022 г. Были исключены неполные истории болезни, а также случаи, в которых диагноз не подтвердился. Во время исследования были определены характеристики пациентов: пол, возраст, симптомы при поступлении, диагностические методы, включая лучевую и эндоскопическую диагностику, время обращения в медицинское учреждение, метод извлечения и осложнения, а также тип инородного предмета и «родительский контроль» во время проглатывания.

Был проведен ретроспективный анализ 100 историй болезни детей: 64 мальчика и 36 девочек. По возрасту дети распределялись следующим образом: грудного возраста (до 1 года) — 15, раннего возраста (1–3 года) — 26, дошкольного (3–6 лет) — 42, младшего школьного (7–11 лет) — 13, старшего школьного (12–17 лет) — 4.

Статистический анализ. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 3.0.7.

Результаты и обсуждение

Средний возраст госпитализированных детей составил $4,5 \pm 1$ года. Число детей дошкольного возраста среди госпитализированных пациентов было максимальным и составило 42, в то время как минимальное число составили дети старшего школьного возраста — 4. Инородные тела у мальчиков находили почти в 2 раза чаще, чем у девочек (64 и 35% соответственно; $p < 0,05$), самая распространенная находка (35/100 случаев) — монеты разных номиналов (рис. 1).

Врачебная тактика в случае обнаружения инородного предмета зависит от возраста ребенка и типа инородного тела. Было установлено, что в грудном возрасте дети чаще всего проглатывали батарейки от часов и пульта от ТВ (5% случаев). У детей раннего, дошкольного и младшего школьного возраста чаще извлекали монеты (7, 19 и 8% случаев соответственно). Магнитные шарики и острые предметы были основной находкой у детей среднего и старшего школьного возраста (по 2 случая).

Время от попадания инородных тел в желудочно-кишечный тракт до госпитализации составляло от 1 до 10 дней и более. В 74% случаев дети жалоб не предъявляли, боли в животе и горле отмечались одинаково часто (по 5% случаев), рвота была у 12% пациентов, плачь и отказ от еды, лихорадка, нарушение стула (диарея или запор) также у 12% детей.

В 78% случаев родители видели, как и когда их ребенок проглотил инородный предмет, в 65% случаев сразу обратились за помощью в медицинское

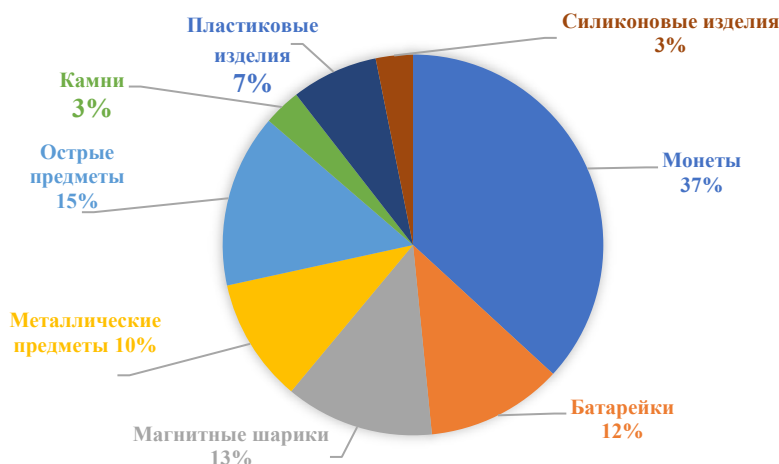


Рис. 1. Частота обнаружения инородных тел в зависимости от типа.

Fig. 1. Frequency of detection of foreign bodies depending on the type.

учреждение. На 2–3-и сутки обратились только 10% родителей, у 15% детей обстоятельства проглатывания инородных предметов остались неизвестными.

В 82% случаев выявление инородных тел началось с обзорной рентгенографии брюшной полости и грудной клетки. Изолировано ультразвуковое исследование и фиброэзофагогастродуоденоскопия применялись лишь в 1 и 8% случаев соответственно. В 3% случаях при проглатывании гидрогелевых шариков (2 случая) и пластиковой палочки от конфеты (1 случай) ни рентгенографические методы диагностики, ни фиброэзофагогастродуоденоскопия не выявили инородное тело.

У 51% пациентов инородные тела извлекались путем эндоскопии (37 из желудка, 13 из пищевода, в 1 случае из прямой кишки). В 13% случаев инородные тела толстой кишки и 19% тонкой кишки вышли

самостоятельно, в 9% — после очистительной клизмы (рис. 2). Среднее время выхода инородного предмета из желудочно-кишечного тракта с момента его проглатывания до самостоятельного выхода составляло 2,5 дня.

В 8% случаях применяли хирургические методы извлечения инородных тел. Так, лапаротомию применяли для устранения дефекта при перфорации пищевода (1 случай), которая произошла в результате 10-дневного нахождения в нем металлической шайбы (рис. 3); при перфорации желудка (1 случай), подвздошной и/или слепой кишки (у 6 детей).

Монеты, металлические и острые предметы чаще извлекали при эндоскопии (37%). Очистительную клизму использовали гораздо реже (7%). Самостоятельным путем выходили батарейки и монеты (у 16 и 23% детей соответственно). Экстренное опера-

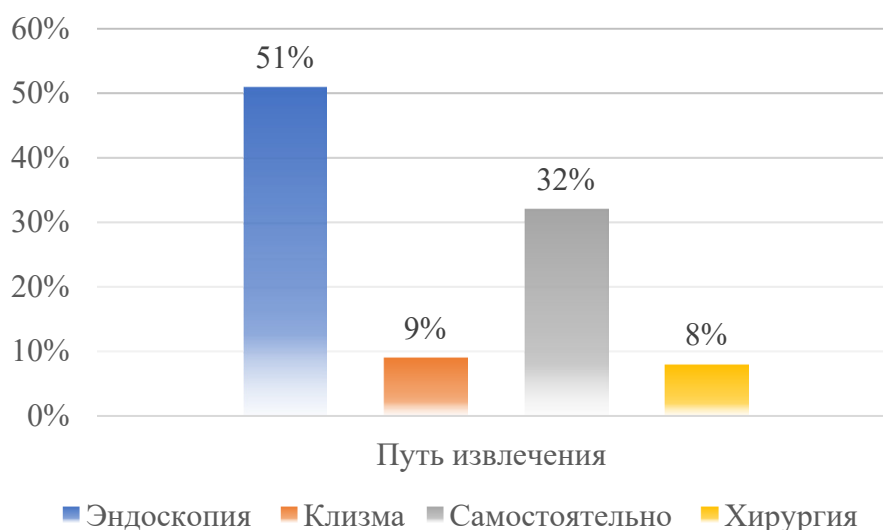


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от метода извлечения инородных тел.
Fig. 2. Distribution of patients depending on the method of extraction of foreign bodies.

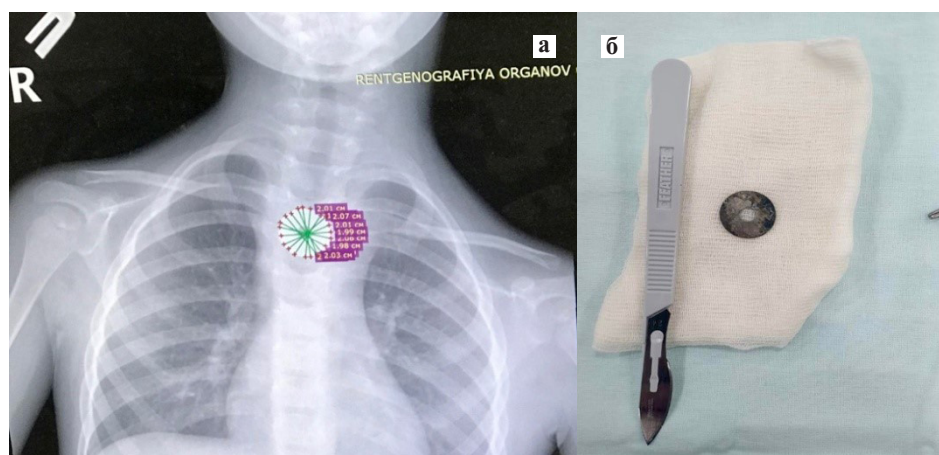


Рис. 3. Рентгенография ребенка 10 лет с инородным телом пищевода.
а — обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, на которой в области пищевода визуализируется металлическая шайба; б — извлеченное инородное тело (металлическая шайба).
Fig. 3. Radiography of a 10-year-old child with a foreign body of the esophagus.
а — Overview radiography of the chest organs, on which a metal washer is visualized in the esophagus; б — Metal washer.

тивное вмешательство применялось только в случае, если инородными телами были магнитные шарики в желудке и/или в кишке и в одном случае из-за металлической шайбы в пищеводе (см. ранее). При этом симптомы инородного тела у детей с магнитными шариками появлялись в среднем спустя 3–5 дней после проглатывания.

При более позднем обращении за медицинской помощью, когда по данным рентгенографии устанавливали, что инородный предмет находится в тонкой и/или толстой кишке, чаще выбирали выжидательную тактику с целью регистрации самостоятельного выхода предмета. Очистительную клизму применяли в случаях, когда предмет длительно оставался в толстой кишке, что могло привести к ее травме и дальнейшим осложнениям. Тактика наблюдения неприменима в тех случаях, когда нахождение инородного тела сопровождается высоким риском развития осложнений. В первую очередь это касается магнитных шариков и магнитов, которые приводят к нарушению кровоснабжения сдавленных между магнитами стенок органа с последующей его перфорацией [3–5]. Кроме того, особую опасность представляют батарейки. Взаимодействуя со слизистой оболочкой, они окисляются и могут привести к химическому ожогу (зависит от типа батарейки) [6].

Поэтому при обнаружении батарейки в желудочно-кишечном тракте в отсутствие возможности ее извлечения необходимо учитывать риски и приступать к немедленным действиям при задержке данного инородного тела в кишечнике. Самыми «безопасными» инородными телами оказались гидрогелевые шарики. Чаще всего они имеют нетоксичный состав (вода, соли калия, углекислый газ, аммоний) и, вероятнее всего, просто растворяются под действием желудочного сока.

Заключение

Таким образом, инородные тела в детском возрасте служат частой причиной обращения в лечебно-профилактическое учреждение. Обзорная рентгенография с уточнением места локализации и последующее эндоскопическое извлечение инородного предмета проводились чаще тем детям, чьи родители видели момент проглатывания предмета и сразу обратились за помощью в медицинское учреждение. Поэтому этот метод можно рекомендовать как наиболее эффективный именно в первые часы после попадания инородного тела в желудочно-кишечный тракт, пока оно находится в пищеводе или желудке и у врачей есть возможность быстро и безболезненно его извлечь.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Lee J.H. Foreign Body Ingestion in Children. Clin Endosc 2018; 51(2): 129–136. DOI: 10.5946/ce.2018.039.
2. Клинические рекомендации «Инородное тело в пищеварительном тракте» Россия 2021 [Clinical recommendations «Foreign body in the digestive tract» Russia 2021. (in Russ.)] file:///C:/Users/RIldarova/Downloads/KP710%20(1).pdf / Ссылка активна на 28/06/2023.
3. Leinwand K., Brumbaugh D.E., Kramer R.E. Button Battery Ingestion in Children: A Paradigm for Management of Severe Pediatric Foreign Body Ingestions. Gastrointest Endosc Clin N Am 2016; 26(1): 99–118. DOI: 10.1016/j.giec.2015.08.003
4. Wang K., Zhang D., Li X., Wang Z., Hou G., Jia X. et al. Multicenter investigation of pediatric gastrointestinal tract magnets ingestion in China. BMC Pediatr 2020; 20(1): 95. DOI: 10.1186/s12887-020-1990-9
5. Si X., Du B., Huang L. Multiple Magnetic Foreign Bodies Causing Severe Digestive Tract Injuries in a Child. Case Rep Gastroenterol 2016; 10(3): 720–727. DOI: 10.1159/000450538
6. Gezer H.Ö., Ezer S.S., Temiz A., Ince E., Hiçsönmez A. Ingested foreign bodies in children: Do they really pass spontaneously from the gastrointestinal tract? A single-centre experience with 1000 cases. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2020; 26(2): 247–254. DOI: 10.14744/tjtes.2019.40350

Поступила: 13.03.23

Received on: 2023.03.13

Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

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

Случай успешного лечения изолированного трахеопищеводного свища у ребенка 2 мес

Р.В. Бочаров^{1,2}, В.Г. Погорелко^{1,2}, Ю.А. Козлов^{3–5}¹ОГАУЗ «Больница скорой медицинской помощи», Томск, Россия;²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;³ГБУЗ «Иркутская государственная областная детская клиническая больница», Иркутск, Россия;⁴ИГМАПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», Иркутск, Россия;⁵ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

A case of successful treatment of an isolated tracheoesophageal fistula in a 2-month-old child

R.V. Bocharov^{1,2}, V.G. Pogorelko^{1,2}, Yu.A. Kozlov^{3–5}¹Emergency Hospital, Tomsk, Russia;²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;³Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, Irkutsk, Russia;⁴Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia;⁵Irkutsk State Medical University Russia, Irkutsk, Russia

Изолированный трахеопищеводный свищ — очень редкий порок развития, представляющий собой патологическую коммуникацию между стенками пищевода и трахеи. Попадание пищи в трахею вызывает у младенцев тяжелые обструктивные и вентиляционные нарушения. Оперативный метод лечения аномалии развития включает открытый торакальный или транстернальный доступ. Этот доступ травматичен, нередко осложняется плевритом и медиастинитом в послеоперационном периоде и отдаленными скелетно-мышечными деформациями.

Цель работы: демонстрация эффективности минимально-инвазивной хирургии в коррекции данного порока.

У ребенка 2 мес при фибротрехеобронхоскопии подтвержден изолированный трахеопищеводный свищ. В качестве хирургического метода лечения выбрано и выполнено торакоскопическое вмешательство с использованием 3 портов. Обнаружена трахеопищеводная фистула большого размера — до 10 мм. Трахеальный конец свища прошит 2 лигатурами, перевязан и отсечен. Дефект стенки пищевода герметично ушит. Послеоперационный период протекал без осложнений. Энтеральное питание через соску начато с 10-х суток. Контрольный осмотр через 1 и 6 мес: беспокойств у ребенка нет; психомоторное развитие соответствует возрасту, на эзофагоскопии пищевод свободно проходим, сужений и дефектов выявлено.

Заключение. Высокая разрешающая способность и эргономичность современного эндоскопического оборудования позволили у грудного ребенка детально визуализировать порок развития, с минимальной травматичностью разобщить патологическую коммуникацию и избежать ранних и отдаленных осложнений.

Ключевые слова: грудной ребенок, трахеопищеводный свищ, торакоскопия.

Для цитирования: Бочаров Р.В., Погорелко В.Г., Козлов Ю.А. Случай успешного лечения изолированного трахеопищеводного свища у ребенка 2 мес. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2023; 68:(4): 86–90. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–4–86–90

Isolated tracheoesophageal fistula is a very rare malformation, which is a pathological communication between the walls of the esophagus and the trachea. The entry of food into the trachea causes severe obstructive and ventilatory disorders in infants. Surgical treatment of developmental anomalies includes open thoracic or transsternal access, which is traumatic, often complicated by pleurisy and mediastinitis in the postoperative period and long-term musculoskeletal deformities.

Purpose. To demonstrate the effectiveness of minimally invasive surgery in the correction of this defect.

Fibro-tracheo-bronchoscopy confirmed an isolated tracheoesophageal fistula in a 2-month-old child. Thoracoscopic intervention using 3 ports was chosen and performed as a surgical method of treatment. A large tracheoesophageal fistula, up to 10 mm, was found. The tracheal end of the fistula was sutured with 2 ligatures, tied and cut off. The defect in the wall of the esophagus was hermetically sutured. The postoperative period proceeded without complications. Enteral nutrition through the nipple started on the 10th day. Control examination after 1 and 6 months: the child has no anxiety; psychomotor development corresponds to age, on esophagoscopy the esophagus is freely passable, constrictions and defects were revealed.

Conclusion. The high resolution and ergonomics of modern endoscopic equipment made it possible to visualize the malformation in an infant in detail, to separate pathological communication with minimal trauma and to avoid early and long-term complications.

Key words: infant, tracheoesophageal fistula, thoracoscopy.

For citation: Bocharov R.V., Pogorelko V.G., Kozlov Yu.A. A case of successful treatment of an isolated tracheoesophageal fistula in a 2-month-old child. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2023; 68:(4): 86–90 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–4–86–90

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Бочаров Роман Владиславович — к.м.н., доц. кафедры детских хирургических болезней Сибирского государственного медицинского университета, анестезиолог-реаниматолог Больницы скорой медицинской помощи №2, ORCID: 0000–0002–6223–5134 e-mail: roman_1967@mail.ru

Погорелко Владимир Григорьевич — асс. кафедры детских хирургических болезней Сибирского государственного медицинского университета, зав. отделением детской хирургии Больницы скорой медицинской

помощи №2, ORCID: 0000–0003–0010–7388

634021 Томск, улица Кошелева, д. 72

Козлов Юрий Андреевич — д.м.н., член-корр. РАН, гл. врач Иркутской государственной областной детской клинической больницы, зав. кафедрой педиатрии и детской хирургии Иркутского государственного медицинского университета, проф. кафедры Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, ORCID: 0000–0003–2313–897X

664022 Иркутск, бульвар Гагарина, д. 4

В структуре врожденных аномалий развития изолированного трахеопищеводного свища — очень редкий порок, частота развития которого не превышает 1 на 20 тыс. живорожденных и составляет 3–5% от всех пороков развития пищевода [1–5]. В процессе влияния на плод средовых и генетических факторов к 4–6-й неделе эмбриональной дифференцировки происходит неполное разделение первичной кишки и дыхательной трубки, которое приводит к образованию дефекта трахеоезофагеальной перегородки в виде аномального сообщения между мембранозной частью трахеи и передней стенкой пищевода [3, 4, 6]. В популярной сводной классификации атрезии пищевода третьим наиболее частым подтипом развития порока указана трахеопищеводная фистула без атрезии пищевода, Н-тип (см. таблицу) [4, 6]. Локализация трахеопищеводного свища варьирует от перстневидного хряща до бифуркации трахеи (C_7 – Th_{III}), но чаще соустье располагается на уровне VII шейного или I–II грудного позвонка [1, 2, 6, 7].

Особенности клинической картины порока развития зависят от диаметра свища, угла впадения его в трахею, направления хода трахеопищеводной коммуникации [1, 2, 8]. В процессе кормления через трахеоезофагеальную фистулу пищевые массы проникают в трахеобронхиальное дерево, вызывают покашливание или приступы кашля, способствуют обструкции мелких бронхов, ателектазу сегментов легкого, инициируют развитие аспирационной пневмонии, обструктивных вентиляционных нарушений

[1–3, 7, 9]. При изолированном врожденном трахеопищеводном свище показано оперативное лечение (уровень убедительности рекомендации D, уровень достоверности доказательств 4) [7]. Открытая торакотомия при иссечении этого анатомического дефекта сопровождается высоким риском развития интраоперационных осложнений и отдаленных скелетно-мышечных деформаций, таких как асимметрия и деформация грудной клетки, сращение ребер между собой, высокая фиксация плеча, искривление позвоночника, крыловидная лопатка [4, 6, 9]. Актуальным аспектом лечения является использование видеоэндохирургических систем минимально-инвазивной хирургии для предупреждения осложнений, возникающих после лигирования трахеопищеводной фистулы методом открытой торакотомии.

Цель исследования: оценка эффективности минимальной инвазивной хирургии в коррекции редкого порока изолированного трахеопищеводного свища у ребенка 2 мес.

Клинический случай. Мальчик 2 мес поступил в отделение анестезиологии и реанимации БСМП №2 16 мая 2022 г. в связи с нарушениями акта глотания.

Анамнез заболевания. Ребенок родился в 39 нед путем кесарева сечения, масса тела 3060 г, рост 52 см. С рождения поперхивание и кашель во время кормления, затем отказ ребенка от приема пищи. Наблюдался в стационаре с диагнозом: проблема вскармливания новорожденного неуточненная (P92.9). Осуществлен вынужденный перевод на зондовое кормление. В воз-

Таблица. Сводная классификация атрезии пищевода по E. Vogt (1929), W. Ladd (1944), R. Gross (1953)
Table. Consolidated classification of esophageal atresia according to E. Vogt (1929), W. Ladd (1944), R. Gross (1953)

Классификации			Название	Описание	Частота развития, %
Vogt	Ladd	Gross			
Тип 1	—	—	Агенезия пищевода	Очень редкая аномалия пищевода, не включенная в классификации Gross и Ladd	Неизвестна
Тип 2	I	Тип A	Изолированная («чистая») атрезия пищевода с большим диастазом	Форма атрезии пищевода, которая характеризуется большим расстоянием между сегментами и отсутствием трахеопищеводной фистулы	7
Тип 3A	I	Тип B	Атрезия пищевода с проксимальной трахеопищеводной фистулой	Верхний сегмент пищевода соединяется с трахеей, а нижний сегмент заканчивается слепо	1
Тип 3B	II, IV	Тип C	Атрезия пищевода с дистальной трахеопищеводной фистулой	Нижний сегмент пищевода соединяется с трахеей, а верхний сегмент заканчивается слепо	86
Тип 3C	V	Тип D	Атрезия пищевода с проксимальной и дистальной трахеопищеводной фистулой	Верхний и нижний сегмент пищевода соединяются с трахеей в двух отдельных местах	2
Тип 4	—	Тип E	Только трахеопищеводная фистула без атрезии пищевода, Н тип	Имеется аномальное соединение пищевода и трахеи, хотя пищевод имеет нормальный просвет и хорошую функцию	4
—	—	Тип F	Врожденный стеноз пищевода	Врожденное сужение пищевода, который соединен с желудком и частично проходим	Неизвестна

расте 2 мес выполнено лучевое исследование пищевода с пероральным приемом водорастворимого контрастного вещества (Тразограф + молоко в соотношении 1:3), при котором выявлены рентгенологические признаки аспирации контрастного вещества в верхние дыхательные пути при осуществлении первых глотков, что служит косвенным признаком наличия сообщения между шейным отделом пищевода и трахеей на уровне тел позвонков C_{II} – C_{III} (рис. 1).

Результаты лечения. Для уточнения патологии ребенок переведен в хирургическое отделение Больницы скорой медицинской помощи №2. В плане дообследования под наркозом выполнена видеотрахеобронхоскопия: тубус бронхоскопа Karl Storz 5 мм, кольца трахеи выражены хорошо, занимают 3/4 окружности; карина и устья долевых бронхов визуально не изменены; в средней трети трахеи отмечается выбухание ее задней стенки (рис. 2). Здесь же выявлен щелевидный дефект в продольном направлении длиной до 5 мм, который свободно пропускает оптику 2,8 мм и представляет собой трубчатое образование, переходящее в пищевод. При извлечении оптики отмечено перистальтическое сокращение устья свища. Заключение: врожденный изолированный трахеопищеводный свищ.

Предоперационная подготовка включала полное исключение кормления через рот, антибактериальную терапию, парентеральное питание, коррекцию электролитного и белкового состава крови. Для разобщения врожденной трахеопищеводной коммуникации выбрано видеоассистированное торакоскопическое вмешательство. С целью интраоперационной респираторной поддержки использована бипульмональная вентиляция легких через обычную трахеальную трубку Murphy №4.0. Выгодное положение ребенка на операционном столе на левом боку с ротацией тела на 120° от исходного уровня позволило установить троакары Karl Storz диаметром 3 мм в третьем–пятом межреберье по задней подмышечной линии и один в шестом межреберье по лопаточной линии, рассечь париетальную плевру в проекции пищевода, выделить и перевязать непарную вену v. azygos (рис. 3). Трахеальный конец обнаруженной трахеопищеводной фистулы большого размера прошит 2 лигатурами, перевязан и отсечен. Образовавшийся дефект стенки пищевода длиной до 10 мм ушит отдельными монофиламентными синтетическими швами ПДС 5.0 (рис. 4). Выполнены контроль герметичности швов стенки пищевода и трахеи, дренирование правой плевральной полости. Показатели оксигенации и вентиляции во время анестезии: SpO_2 92–100%, капнография $etCO_2$ 39–53 мм рт.ст.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Ребенок был снят с искусственной вентиляции легких на 3-и сутки, переведен на парентеральное питание, получал обезболивающую и антимикробную терапию, энтеральное зондовое питание было



Рис. 1. Рентгенограмма ребенка с контрастированием пищевода, трахеи и бронхов: выявлены признаки предполагаемой врожденной коммуникации.

Fig. 1. X-ray of a child with contrasting of the esophagus, trachea and bronchi. Signs of alleged innate communication are revealed.

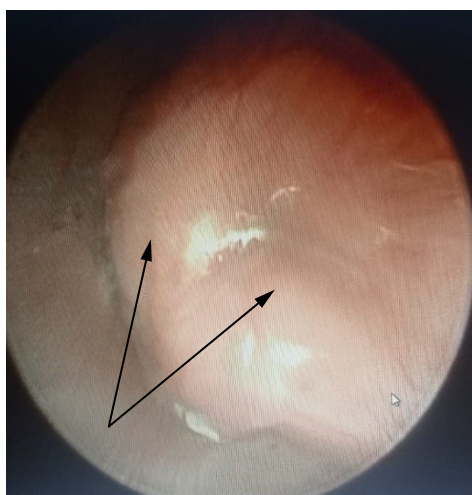


Рис. 2. Дефект слизистой оболочки трахеи длиной до 5 мм (указан между стрелками).

Fig. 2. Defect of the mucous membrane of the trachea up to 5 mm long (indicated between arrows).

начато на 5-е сутки. При рентгеноконтрастной эзофагографии, выполненной на 10-е сутки, констатирована удовлетворительная проходимость пищевода, затеки в средостение отсутствовали. Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии на 16-е сутки после операции, объем разового питания через соску *per os* составлял 100 мл. При контрольном осмотре через 1 и 6 мес беспокойств у ребенка не отмечалось, психомоторное развитие соответствовало возрасту. По данным контрольной эзофагоскопии фибробронхоскопом Karl Storz 3 мм, пищевод свободно проходим, при инсуффляции хорошо раздувается, перистальтирует, явных сужений и дефектов слизистой оболочки не выявлено, рубец не визуализирован.

Обсуждение

В период с 2011 по 2022 г. в Томской области у 33 младенцев диагностированы различные пороки развития пищевода, из которых представленный случай врожденного трахеопищеводного свища без атрезии единственный (Q 39.2); составил 3% от всех выявленных пищеводных аномалий. Несмотря на то что в комплексной диагностике трахеопищеводной фистулы решающим считается результат контрастной эзофагографии, в 30% случаев рентгеноконтрастные изменения оценивались как признаки аспирации и детям выставлялся ошибочный диагноз гастроэзофагеального рефлюкса [3, 6, 8]. Кроме того, трахеопищеводный свищ не удавалось обнаружить в 60% случаев при проведении компьютерной томографии, но он выявлялся в 100% во время трахеобронхоскопии на протяжении от голосовой щели до бифуркации [3]. Подтвержденная у пациента фиброэндоскопическим методом фистула диаметром до 5 мм не подлежала лазерной абляции и обуславливала необходимость хирургической коррекции путем выполнения общепринятой открытой правосторонней торакотомии и экстраплевральной медиастинотомии [4, 7–9]. Ряд исследователей, учитывая трудности подхода к изолированному трахеопищеводному свищу и владения прецизионной торакоскопической техникой оперирования, предлагают транстернальный доступ с резекцией рукоятки грудины, что сопровождается техническими затруднениями вмешательства, нередкими гнойными осложнениями, медиастинитом в послеоперационном периоде и возникновением гипотрофии реимплантированной рукоятки грудины [10]. Преимущество торакоскопии заключается в детальной эндоскопической визуализации трахеопищеводной коммуникации, малой травматичности оперативного доступа, минимизации осложнений у детей первых 3 мес жизни, что убедило нас в выборе этого способа хирургического вмешательства [4, 11].

Заключение

Современные технические инновации в области эндохирургии, заключающиеся в появлении изображения высокого и ультравысокого качества, обеспечивают высокую разрешающую способность

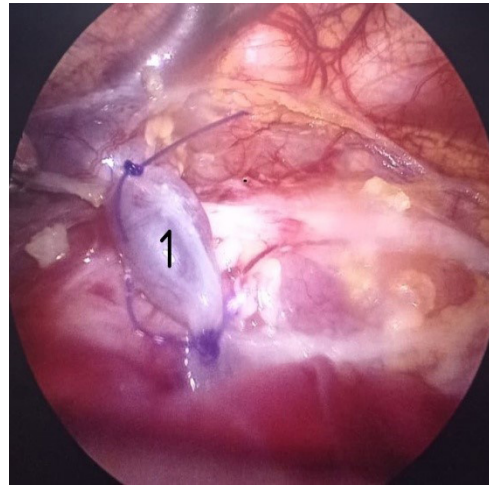


Рис. 3. Лигированная v. azigos (1) перед пересечением.
Fig.3. Doped v.azygos (1) before crossing.

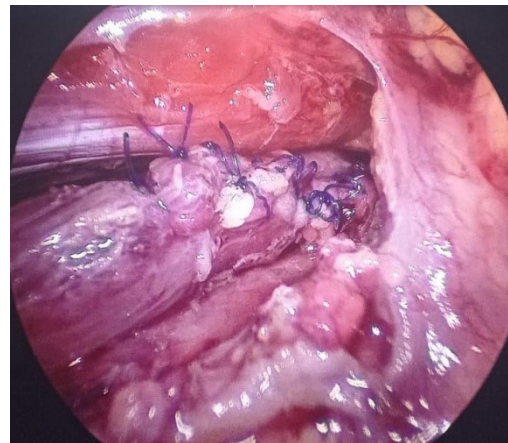


Рис. 4. Шов дефекта стенки пищевода.
Fig. 4. The suture of the defect in the wall of the esophagus.

эндоскопической визуализации трахеопищеводного свища. Это позволило выполнить разобщение врожденной трахеопищеводной фистулы у ребенка 2 мес наименее травматичным способом. Наш собственный опыт торакоскопического лечения изолированного трахеопищеводного свища продемонстрировал, что торакоскопия предоставляет возможность избежать ранних и отдаленных осложнений, связанных с торакотомией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Детская гастроэнтерология. Национальное руководство. Под ред. С.В. Бельмера, А.Ю. Разумовского, А.И. Хавкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022; 864. (Серия «Национальные руководства») [Pediatric gastroenterology. National leadership. Editors S.V. Belmer, A.Yu. Razumovsky, A.I. Khavkin. Moscow: GEOTAR-Media, 2022; 864 (Series “National Guidelines”) (in Russ.)] DOI: 10.33029/9704–6990–3-GAS-2022–1–864
2. Детская хирургия: Национальное руководство. Под ред. А.Ю. Разумовского. 2 -е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021; 1280. (Серия «Национальные руководства») [Pediatric Surgery: National Guide. Editor A.Yu. Razumovsky. 2-nd ed., rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2021; 1280. (Series “National Guidelines”). (in Russ.)] DOI: 10.33029/9704–5785–6-PSNR-2021–1–1280
3. Алхасов А.Б., Яцык С.П., Дьяконова Е. Ю., Ратников С.А., Романова Е.А., Комина Е.И. и др. Изолированный трахеопищеводный свищ в практике врача-педиатра. Тезисы XIX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(4): 297–298. [Alkhasov A.B., Yatsyk S.P., Dy-

- akonova E.Yu., Ratnikov S.A., Romanova E.A., Komina E.I. et al. Isolated tracheoesophageal fistula in the practice of a pediatrician. Theses of the XIX Russian Congress "Innovative technologies in pediatrics and pediatric surgery" with international participation. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii 2020; 65(4): 297–298. (in Russ.)]
4. Атрезия пищевода. Под ред. Ю.А. Козлова, В.В. Подкаменева, В.А. Новожилова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 352 [Esophageal atresia. Editors Yu.A. Kozlov, V.V. Podkamenev, V.A. Novozhilov. M.: GEOTAR-Media, 2015; 352. (in Russ.)] URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970434543.html> Ссылка активна на 01.17.2023.
 5. Londahl M., Irace A.L., Kawai K., Dombrowski N.D., Jennings R., Rahbar R. Prevalence of Laryngeal Cleft in Pediatric Patients With Esophageal Atresia. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2018; 144(2): 164–168. DOI: 10.1001/JAMAOTO.2017.2682 PMID: 29270628
 6. Ротенберг С., Козлов Ю.А. Атрезия пищевода — современное состояние проблемы (Обзор литературы по базе PubMed). Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2020; 10(3): 327–338. [Rothenberg S.S., Kozlov Yu.A. Esophageal atresia — state of the art (Review of literature on the PubMed base). Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii 2020; 10(3): 327–338. (in Russ.)]. DOI: 10.17816/PSAIC667
 7. Атрезия пищевода. Клинические рекомендации. 2016: 24.ID: KP599.
 8. [Esophageal atresia. Clinical guidelines. 2016: 24. ID: KR599. (in Russ.)]
 9. Шамсиев А.М., Шамсиев Ж.А., Атакулов Д.О., Давранов Б.Л., Муталибов И.А., Юсупов Ш.А. К лечению изолированного врожденного трахеопищеводного свища. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов 2018; 2: 87–89. [Shamsiev A.M., Shamsiev Zh.A., Atakulov D.O., Davranov B.L., Mutalibov I.A., Yusupov Sh.A. To the treatment of isolated congenital tracheoesophageal fistula. Zdorov'ye, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh narodov 2018; 2: 87–89. (in Russ.)]
 10. Воронецкий А.Н., Данович А.Э. Неодимовый лазер в лечении врожденного трахеопищеводного свища у детей. Новости хирургии 2018; 26(1): 60–65. [Voronetskiy A.N., Danovich A.E. Neodymium Laser in Treatment of Congenital Tracheoesophageal Fistula in Children. Novosti Khirurgii. 2018; 26(1): 60–65. (in Russ.)] DOI: 10.18484/2305–0047.2018.1.60
 11. Чепурной Г.И., Чепурной М.Г. Трансстернальный доступ в хирургическом лечении врожденного изолированного трахеопищеводного свища. Медицинский вестник Северного Кавказа 2019; 14(2): 320–322. [Chepurnoy G.I., Chepurnoy M.G. A Transsternal approach for the surgical treatment of congenital isolated tracheo-esophageal fistula. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza 2019; 14(2): 320–322. (in Russ.)] DOI: 10.14300/MNNC.2019.14077
 12. Rothenberg S.S. Experience with thoracoscopic tracheal surgery in infants and children. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2009; 19(5): 671–674. DOI: 10.1089/LAP.2009.0083

Поступила: 09.02.23

Received on: 2023.02.09

Конфликт интересов.

Conflict of interest.

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

The authors of this article confirmed the absence of conflicts of interest and financial support that must be reported

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в «Правилах для авторов».

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Информированное согласие. Законные представители ребенка (родители) подтвердили информированное добровольное согласие на предлагаемые виды лечения, на публикацию в научной литературе.

Эктопия ткани щитовидной железы в корень языка

И.С. Долгополов^{1,2}, А.А. Юсуфов¹, Е.Г. Алейник¹, М.Ю. Рыков³

¹ГБУЗ Тверской области «Детская областная клиническая больница», Тверь, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», Москва, Россия

Lingual thyroid ectopia

I.S. Dolgoplov^{1,2}, A.A. Yusufov¹, E.G. Aleynik¹, M.Yu. Rykov³

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

²Tver State Medical University, Tver, Russia;

³Russian State Social University, Moscow, Russia

Язычная щитовидная железа представляет собой аномальную массу эктопической ткани щитовидной железы, видимую в основании языка, вызванную эмбриологической аномалией в ее развитии. Идентификация и надлежащее лечение эктопии имеют важное значение в связи с возможным гипотиреозом и развитием обструктивных симптомов.

Цель исследования. Представить случай лингвальной эктопии щитовидной железы у ребенка со случайно выявленным образованием корня языка на основании первичной ультразвуковой диагностики.

Материалы и методы. У мальчика 7 лет без клинических признаков гипотиреоза при плановом обследовании у оториноларинголога выявлено объемное бессимптомное образование корня языка.

Результаты. По средней линии на корне языка имеется округлое, не смещаемое, безболезненное образование диаметром около 20 мм. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. При ультразвуковом исследовании картина эктопированной ткани щитовидной железы в корень языка в отсутствие щитовидной железы в типичном месте на шее. Имеется субклинический гипотиреоз с уровнем тиреотропного гормона 12,8 мкМЕ/мл (норма 0,6–4,84 мкМЕ/мл). Наличие эктопии подтверждено результатами тиреоидной сцинтиграфии с ^{99m}Tc-пертехнетатом. После лечения в течение 3 мес левотиroxинем 50 мкг/сут отмечены нормализация уровня тиреотропного гормона до 3,37 мкМЕ/мл и сокращение объема эктопированной ткани щитовидной железы с 3,3 до 2,13 мл.

Заключение. Проведение ультразвукового исследования с доплерографическим картированием обязательно и позволяет не только идентифицировать эктопированную ткань, но и выявить отсутствие щитовидной железы в типичной анатомической области на шее. Исследование гормонального состава крови и последующая сцинтиграфия позволяют поставить окончательный диагноз, оценить функцию эктопированного органа и определиться с вариантом медикаментозного и/или оперативного лечения.

Ключевые слова: дети, эктопия, щитовидная железа, гипотиреоз, ультразвуковое исследование, левотиroxин.

Для цитирования: Долгополов И.С., Юсуфов А.А., Алейник Е.Г., Рыков М.Ю. Эктопия ткани щитовидной железы в корень языка. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(4): 91–95. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-91-95

The lingual thyroid gland is an abnormal mass of ectopic thyroid tissue visible at the base of the tongue, caused by an embryological anomaly in the development of the thyroid gland. Identification and symptom-adapted treatment of ectopia are important in preventing hypothyroidism and development of obstructive symptoms.

Purpose. To present a case of lingual ectopia of the thyroid gland in a child with an incidentally diagnosed formation of the root of the tongue based on primary ultrasound diagnosis.

Material and methods. A 7-year-old boy without clinical signs of hypothyroidism during a routine examination revealed a voluminous asymptomatic formation of the root of the tongue.

Results. Along the midline at the root of the tongue there is a rounded, non-displaced, painless formation about 20 mm in diameter. Regional lymph nodes are not enlarged. The picture of ectopic thyroid tissue in the root of the tongue, in the absence of thyroid in a typical site on the neck. There is subclinical hypothyroidism with a TSH level of 12.8 mcME/mL (normal 0.6–4.84). The presence of ectopia was confirmed by scintigraphy with Technetium-99m pertechnetate. Normal TSH level of 3.37 mcME/mL and a reduction in the volume of ectopic thyroid tissue from 3.3 mL to 2.13 mL revealed 3 months after levothyroxine therapy at a dose of 50 mcg/day.

Conclusion. Ultrasound exam with Doppler mapping is mandatory and allows not only to identify ectopic tissue, but also to identify the absence of thyroid in a typical anatomical area on the neck. The study of the hormonal profile and subsequent scintigraphy make it possible to make a final diagnosis, assess the function of the ectopic organ and determine the option of drug and/or surgical treatment.

Key words: children, ectopia, thyroid gland, hypothyroidism, ultrasound examination, levothyroxine.

For citation: Dolgoplov I.S., Yusufov A.A., Aleynik E.G., Rykov M.Yu. Lingual thyroid ectopia. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68(4): 91–95 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-91-95

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Долгополов Игорь Станиславович — д.м.н., зам. гл. врача по лечебной работе Детской областной клинической больницы, зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9777-1220 170100 Тверь, наб. Степана Разина, д. 23

Юсуфов Акиф Арифович — д.м.н., доц., зав. кафедрой лучевой диагностики Тверского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9404-6768

Алейник Елена Геннадьевна — ординатор кафедры педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2641-3255

170100 Тверь, ул. Советская, д. 4

Рыков Максим Юрьевич — д.м.н., доц., зав. кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии Российского государственного социального университета, ORCID: 0000-0002-8398-7001

e-mail: wordex2006@rambler.ru

129226 Москва, ул. Вильгельма Пика, д. 4, стр. 1

Эктопическая щитовидная железа — редкая врожденная аномалия, характеризующаяся наличием ткани щитовидной железы в месте, отличном от ее обычного предтрахеального расположения. Наиболее часто (почти 90% всех случаев) наблюдается эктопия щитовидной железы в корень языка, которая диагностируется с частотой от 1:100 тыс. до 1:300 тыс. новорожденных [1–3]. Истинная частота, вероятно, недооценена, так как эктопическая ткань щитовидной железы обнаруживалась в 10% из 200 проведенных аутопсий [4].

Клинические проявления связаны как с гипотиреозом, который встречается у 75–94% пациентов, так и значительно реже с симптомами обструкции, обусловленными гипертрофией тиреоидной ткани. Дисфагия, обструктивное апноэ, изменение голоса встречаются в 5–7% случаев [5–7]. Выраженность симптомов зависит от размера эктопированной язычной тиреоидной ткани. В связи с расположением лингвальной эктопии щитовидной железы первые клинические признаки появляются достаточно рано и в 70% случаев проявляются дисфагией, дисфонией и обструкцией верхних дыхательных путей.

Эктопированная щитовидная железа чаще всего проявляется паренхиматозным зобным узлом. Гипотиреоз выявляют у 33% пациентов с эктопированной щитовидной железой [2, 8]. Основным скрининговым инструментальным методом, позволяющим предположить эктопию щитовидной железы, является ультразвуковое исследование, которое выявляет характерную железистую ткань в новообразовании и полное или частичное отсутствие щитовидной железы в типичном месте [9, 10]. Проведение сцинтиграфии и гормональное исследование крови позволяют установить диагноз эктопии щитовидной железы и определить ее функциональный статус со 100% точностью [2, 10].

Цель исследования: представить случай лингвальной эктопии щитовидной железы у ребенка со случайно выявленным образованием корня языка на основании первичной ультразвуковой диагностики.

Клиническое наблюдение. Пациент М., 7 лет, обратился к детскому онкологу в начале сентября 2022 г. с жалобами на образование в области корня языка.

Анамнез жизни: ребенок от IV нормально протекавшей беременности. Роды IV срочные, на 38-й неделе. Масса при рождении 4100 г, длина тела 53 см. В периоде новорожденности развилась внутриутробная пневмония, потребовавшая искусственной вентиляции легких в течение 10 дней и антибиотикотерапии. Развитие на 1-м году жизни без особенностей. Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции, ветряная оспа. Аллергологический анамнез не отягощен.

Анамнез заболевания: в конце июля 2022 г. при плановом обследовании у оториноларинголога выявлено объемное образование корня языка.

Консультирован стоматологом, детским хирургом с постановкой диагнозов стоматит, гипертрофия язычной миндалины. Инструментальные исследования не проводились. После консультации детским онкологом предположено образование корня языка, пациент направлен на ультразвуковое исследование.

Результаты

При осмотре детским онкологом состояние удовлетворительное. Рост 125,5 см (SDS роста 0,372); масса тела 26,2 кг, (SDS массы тела 0,165), индекс массы тела (ИМТ) 16,6 кг/м² (SDS ИМТ 0,475). Телосложение нормостеническое. Кожные покровы чистые, умеренной влажности, без патологических высыпаний. Слизистые оболочки нормальной окраски, чистые. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно. Костно-мышечная без видимой патологии. Щитовидная железа не пальпируется в типичном месте. Клинически: эутиреоз. Признаков гипер- и гипопаратиреоза нет. Половые органы сформированы правильно по мужскому типу. Оценка полового созревания по шкале Таннера: G1P1. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 80 уд/мин, артериальное давление 95/62 мм рт.ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Язык влажный, чистый, живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. Дизурических явлений нет. Стул ежедневный.

По средней линии на корне языка имеется округлое, не смещаемое, безболезненное образование диаметром около 20 мм. Слизистая оболочка над ним не изменена. Воспалительных изменений в полости рта нет. Регионарные лимфатические узлы не увеличены (рис. 1).

При ультразвуковом исследовании в области корня языка визуализируется образование округлой



Рис. 1. Эктопированная в корень языка ткань щитовидной железы.

Fig. 1. Ectopic thyroid tissue in the root of the tongue.

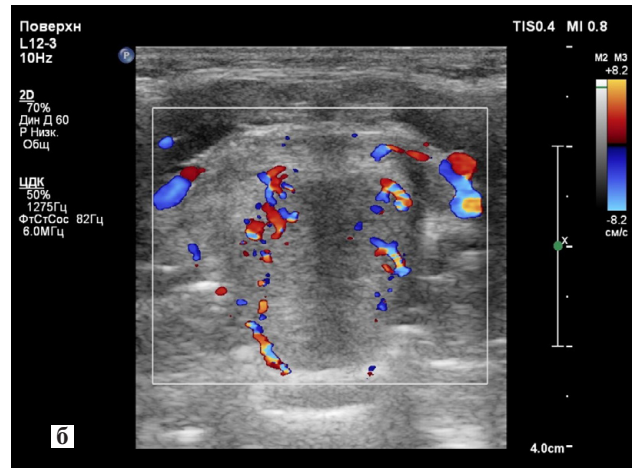


Рис. 2. Эхограмма корня языка из подбородочного доступа.

а — щитовидная железа указана стрелкой, В-режим; б — эхограмма корня языка в режиме цветового картирования.

Fig. 2. Echogram of the root of the tongue from the chin access. а — The thyroid gland is indicated by an arrow, B-mode. б — Echogram of the root of the tongue, color mapping mode.

формы 19,6×20×16,7 мм (объемом 3,3 мл) с четкими, местами неровными контурами однородной зернистой структуры, средней эхогенности. При цветовом картировании в образовании регистрируется выраженный сосудистый рисунок периферического типа (рис. 2). Кровоток высокоскоростной с низким периферическим сопротивлением (индекс резистентности 0,50–0,53). Щитовидная железа в типичном месте не визуализируется. В месте щитовидной железы в проекции долей визуализируется ткань вилочковой железы: справа размерами 7,2×4,8 мм, слева размерами 7,0×7,2 мм, хотя основная масса железы визуализируется в типичном месте (рис. 3). Подчелюстные лимфатические узлы не увеличены. Слюнные железы структурно не изменены. Заключение: ультразвуковая картина, вероятнее всего, соответствует эктопии щитовидной железы в корень языка.

В гормональном составе крови отмечалось повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) 12,8 мкМЕ/мл (норма 0,6–4,84 мкМЕ/мл), уровень Т4 свободного 14,4 пмоль/л (норма 12,5–21,5 пмоль/л). В биохимическом анализе крови уровень ионизированного кальция 1,2 ммоль/л (норма 1,16–1,32 ммоль/л), щелочная фосфатаза 217 ед/л (возрастная норма 93–315 ед/л).

Проведена тиреосцинтиграфия с ^{99m}Tc пертехнетатом (введенная активность 60 МБк), при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в области корня языка определяется участок повышенного накопления радиофармпрепарата 19×21 мм. Щитовидная железа в типичном месте не визуализируется.

Выставлен диагноз субклинического гипотиреоза, ассоциированного с эктопией щитовидной железы в корень языка. Пациенту назначен левотироксин 37,5 мкг/сут. Через 1 мес от начала терапии доза левотирокина увеличена до 50 мкг/сут в связи с отсутствием клинической динамики и сохраняющимся высоким уровнем ТТГ (10,7 мкМЕ/мл), уро-



Рис. 3. Эхограмма мягких тканей шеи, поперечное сканирование на уровне предполагаемой щитовидной железы: в проекции долей щитовидной железы визуализируются фрагменты вилочковой железы (указаны стрелками).

Fig. 3. Echogram of the soft tissues of the neck. Transverse scan at the level of the putative thyroid gland. In the projection of the lobes of the thyroid gland, fragments of the thymus gland are visualized (indicated by arrows).

вень Т4 свободного составил 15,6 пмоль/л. Уровень ТТГ (3,37 мкМЕ/мл) нормализовался через 2 мес терапии левотироксином в дозе 50 мкг/сут, уровень Т4 свободного — 16,8 пмоль/л. При этом отмечается уменьшение размеров эктопированной щитовидной железы клинически и по данным ультразвукового исследования (1,97×1,97×1,05 см, объем 2,13 мл).

Обсуждение

Эктопия щитовидной железы представляет собой эмбриональную aberrацию миграции фолликулярных клеток, характеризующуюся наличием ткани щитовидной железы вне нормальной анатомической локализации. В 8–9 из 10 случаев эктопированная ткань щитовидной железы обнаружи-

вается в язычной области. При этом в 70% случаев ткань щитовидной железы не обнаруживается в типичном месте [11]. Следующими по частоте поражения следуют сублингвальная, подъязычная и предгортанная области и средостение [2, 5, 11]. Другие редкие локализации включают глотку, пищевод, трахею, легкие, сердце, молочную железу, двенадцатиперстную кишку, брыжейку и надпочечники [12]. Как правило, эктопированная щитовидная железа функционально не способна удовлетворить физиологические потребности, что приводит к гипотиреозу у 33–62% пациентов и, как следствие, к увеличению объема образования [2, 6]. Эктопированная щитовидная железа в язычной, подъязычной или ларингеальной областях по мере увеличения может проявляться локализованным отеком и компрессионными симптомами, приводящими к дисфагии, дисфонии и одышке [7].

Около 36% случаев врожденного гипотиреоза связаны с эктопией щитовидной железы и обусловлены тем, что общий функциональный размер железы невелик, так как она не представлена в нормальной билобулярной форме [7, 11]. Большинство случаев диагностируется в период новорожденности при проведении скрининга на гипотиреоз, однако у 1,6–5,5% новорожденных отсутствует снижение уровня ТТГ и дистопическое расположение органа диагностируется в значительно более позднем возрасте [2, 6, 13]. В 50% случаев заболевание выявляется в возрасте до 18 лет [7]. Медиана возраста детей, у которых функциональные аномалии щитовидной железы не были выявлены при неонатальном скрининге, на момент обследования составляла 6,9 года в недавно опубликованном исследовании, что соответствует возрасту обнаружения аномалии у представленного пациента [2]. В связи с нарастающим субклиническим гипотиреозом у пациентов обнаруживается медленно растущее образование в корне языка, которое ошибочно принимают за доброкачественную или злокачественную опухоль, метастазы или кисту.

Ультразвуковое исследование образования в корне языка и оценка наличия щитовидной железы в типичном месте представляют собой относительно недорогой и неинвазивный метод обследования, позволяющий провести дифференциальный диагноз и с большой долей вероятности предположить эктопию. Ценность ультразвукового исследования повышается при использовании цветового доплеровского картирования [14, 15]. При этом диагностическое заключение во многом зависит от опыта специалиста, проводящего исследование, класса ультразвукового аппарата. Метод не обладает высокой чувствительностью и специфичностью, не позволяет оценить функциональную активность тиреоидной ткани при ее обнаружении. Ультразвуковое исследование может использоваться в качестве основного

инструмента для выявления эктопии, а также служить в качестве подтверждающего исследования по результатам радионуклидного сканирования. Радионуклидная сцинтиграфия с использованием Tc^{99m} -пертехната или радиоактивного йода- I^{131} или I^{123} чувствительна и высокоспецифична для дифференциации ткани щитовидной железы от других образований и безопасна даже для детей младшего возраста [16, 17].

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография могут быть полезны для более точного анатомического определения поражения, однако обычно не требуются для диагностики, поскольку ту же информацию можно получить при клиническом обследовании, сцинтиграфии щитовидной железы и ультразвуковом исследовании. Использование компьютерной или магнитно-резонансной томографии может быть ограничено сложными случаями, в которых предполагается хирургическое удаление [6].

Исследование состава тиреоидных гормонов является обязательным при выявлении эктопии щитовидной железы. Как правило, средний уровень ТТГ у детей с эктопией достаточно высок и колеблется от 124 до 144 мкМЕ/мл, что, вероятно, связано с поздней диагностикой [2, 14, 18]. У нашего пациента уровень ТТГ составил 12,8 мкМЕ/мл, что менее чем в 3 раза превышает норму, а уровень свободного Т4 не был снижен, что свидетельствует в пользу ранней диагностики и связано с расположением эктопии в зоне, которая доступна визуальному осмотру.

Эктопированная ткань щитовидной железы мало подвержена малигнизации (<1%), что служит аргументом в пользу консервативного лечения [2, 6, 7]. Лечение левотироксином, которое направлено на устранение симптомов гипотиреоза, снижение уровня ТТГ и устранение гипертрофии эктопированной ткани щитовидной железы, обычно оправдано в течение нескольких месяцев, прежде чем рассматривать альтернативные варианты. Дозы левотироксина подбираются индивидуально в зависимости от уровня ТТГ и клинических симптомов [7]. При неэффективности консервативной терапии, нарастании компрессионного и обструктивного синдромов применяется радиотерапия I^{131} и оперативное удаление эктопированной ткани щитовидной железы [19, 20].

Заключение

Эктопия щитовидной железы должна включаться врачом в панель дифференциальной диагностики растущих образований корня языка. Проведение ультразвукового исследования с доплеровским картированием обязательно и позволяет не только оценить локализацию, размеры, экзогенность, васкуляризацию локального образования, но и выявить отсутствие щитовидной железы в типичной анатомической области на шее. Исследование гормонального состава

крови и последующая сцинтиграфия позволяют поставить окончательный диагноз, оценить функцию

эктопированного органа и определиться с вариантом медикаментозного и/или оперативного лечения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Dolezal J., Vizda J., Horacek J., Spitalnikova S. Lingual thyroid: Diagnosis using a hybrid of single photon emission computed tomography and standard computed tomography. *J Laryngol Otol* 2013; 127(4): 432–434. DOI: 10.1017/S0022215112003246
2. Шредер Е.В., Вадина Т.А., Конюхова М.Б., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю., Захарова С.М., и др. Эктопия щитовидной железы: особенности клиники и диагностики у детей. *Проблемы эндокринологии* 2022; 66(3): 76–85. [Shreder E.V., Vadina T.A., Konyukhova M.B., Nagaeva E.V., Shiryayeva T.Y., Zakharova S.M. et al. Ectopic thyroid gland: clinical features and diagnostics in children. *Problemy Endocrinologii* 2022; 68(3): 76–85. (in Russ.)] DOI: 10.14341/probl12876
3. Barry Y., Bonaldi C., Goulet V., Coutant R., Leger J., Pafy A. et al. Increased incidence of congenital hypothyroidism in France from 1982 to 2012: a Nation-wide multicenter analysis. *Ann Epidemiol* 2016; 26(2): 100–105.e4. DOI: 10.1016/j.annepidem.2015.11.005
4. Baughman R.A. Lingual thyroid and lingual thyroglossal tract remnants. A clinical and histopathologic study with review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 34(5): 781–799. DOI: 10.1016/0030-4220(72)90296-43
5. Toso A., Colombani F., Averono G., Aluffi P., Pia F. Lingual thyroid causing dysphagia and dyspnoea. Case reports and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2009; 29(4): 213–217.
6. Patil M., Ayyar V., Bantwal G., Raman A., George B., Mathew V. Thyroid ectopia: A case series and literature review. *Thyroid Res Pract* 2015; 12: 110–115. DOI: 10.4103/0973-0354.157917
7. Aleid H., Alharbi A. Lingual thyroid: a systematic review of hormonal suppression treatment. *J Otolaryngol ENT Res* 2015; 2(3): 115–118. DOI: 10.15406/joentr.2015.02.00026.
8. Альяшев А.З. Эктопированная щитовидная железа: обзор литературы и анализ клинического наблюдения. *Опухоли головы и шеи* 2013; 4: 10–14. [Almyashev A.Z. Ectopic thyroid: review of the literature and analysis of the clinical observation. *Opuholi golovy i shei* 2013; 4: 10–14. (in Russ.)] DOI: 10.17650/2222-1468-2013-0-4-10-14
9. Anton-Paduraru D.T., Bilha S., Miftode E.G., Iliescu M.L., Leustean L., Ungureanu M.C. Screening of Congenital Hypothyroidism in North-East Romania. Benefits and Messages for Further Improvement. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2020; 16(4): 437–442. DOI: 10.4183/aeb.2020.437
10. Léger J., Olivieri A., Donaldson M., Torresani T., Krude H., van Vliet G., et al; ESPE-PES-SLEP-JSPE-APEG-APPES-ISPAE; *Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group*. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(2): 363–384. DOI: 10.1210/jc.2013-1891. Epub 2014 Jan 21
11. Dutta D., Kumar M., Thukral A., Biswas D., Jain R., Ghosh S. et al. Medical management of thyroid ectopia: report of three cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5(3): 212–215. DOI: 10.4274/Jcrpe.1103
12. Barbieri A., Prasad M.L., Gilani S.M. Thyroid tissue outside the thyroid gland: Differential diagnosis and associated diagnostic challenges. *Ann Diagn Pathol* 2020; 48: 151584. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151584
13. Skordis N., Tounta M., Savva S.C., Erakleous E., Topouzi M., Vogazianos M., Argyriou A. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990–2000. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18(5): 453–461. DOI: 10.1515/jpem.2005.18.5.453
14. Karakoc-Aydiner E., Turan S., Akpinar I., Dede F., Isguven P., Adal E. et al. Pitfalls in the diagnosis of thyroid dysgenesis by thyroid ultrasonography and scintigraphy. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(1): 43–48. DOI: 10.1530/EJE-11-0140
15. Tritou I., Vakaki M., Sfakiotiaki R., Kalaitzaki K., Raissaki M. Pediatric thyroid ultrasound: a radiologist's checklist. *Pediatr Radiol* 2020; 50(4): 563–574. DOI: 10.1007/s00247-019-04602-2
16. Iranpour R., Hashemipour M., Amini M., Talaei S.M., Keshladi R., Hovsepian S. et al. [Tc]-99m thyroid scintigraphy in congenital hypothyroidism screening program. *J Trop Pediatr* 2006; 52(6): 411–415. DOI: 10.1093/tropej/fml038
17. van Trotsenburg P., Stoupa A., Léger J., Rohrer T., Peters C., Fugazzola L. et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update—An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid* 2021; 31(3): 387–419. DOI: 10.1089/thy.2020.0333
18. Perry R.J., Maroo S., MacLennan A.C., Jones J.H., Donaldson M.D.C. Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. *Arch Dis Child* 2006; 91(12): 972–976. DOI: 10.1136/adc.2006.0967764
19. El-Shafie O.T., Hussain S., Sankhla D., Woodhouse N. Radioactive iodine-131 therapy in the management of ectopic thyroid tissue. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2014; 14(4): e571–4.
20. Mussak E.N., Kacker A. Surgical and medical management of midline ectopic thyroid. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136(6): 870–872. DOI: 10.1016/j.otohns.2007.01.008

Поступила: 06.02.23

Received on: 2023.02.06

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.

Идиопатическая (пароксизмальная) атриовентрикулярная блокада

И.А. Ковалев, В.М. Соловьев, Э.Р. Шабаета, Л.В. Егоров, С.А. Термосесов

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

Idiopathic paroxysmal atrioventricular block

I.A. Kovalyov, V.M. Soloviov, E.R. Shabaeva, L.V. Egorov, S.A. Termosesov

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

Представлен клинический случай пароксизмальной атриовентрикулярной блокады — редкой и труднодиагностируемой причиной синкопальных состояний, в связи с чем у специалистов возникает затруднение при постановке правильного диагноза и определения тактики ведения пациента. Цель: демонстрация клинического случая, при котором применен комплексный метод обследования для выявления причины синкопе, имевшей ключевое значение при выборе тактики ведения. Для дифференциальной диагностики причин синкопе необходимо применять не только общепринятые методы обследования, но и использовать лекарственные пробы и устройства длительного мониторингирования (многодневное суточное электрокардиографическое мониторингирование по Холтеру, петлевые регистраторы длительной записи электрокардиограммы, умные часы и т.д.). Согласно клиническим рекомендациям пациенты с атриовентрикулярной блокадой и клинической симптоматикой нуждаются в постоянной кардиостимуляции для предотвращения асистолии, несущей потенциальную угрозу внезапной сердечной смерти.

Ключевые слова: дети, пароксизмальная атриовентрикулярная блокада, диагностика, кардиостимуляция.

Для цитирования: Ковалев И.А., Соловьев В.М., Шабаета Э.Р., Егоров Л.В., Термосесов С.А. Идиопатическая (пароксизмальная) атриовентрикулярная блокада. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(4): 96–101. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–4–96–101

The article presents a clinical case of paroxysmal atrioventricular block, which is a rare and difficult to diagnose cause of syncope, which makes it difficult for specialists to make a correct diagnosis and determine the tactics of patient management.

Purpose. To demonstrate a clinical case, in which comprehensive methods of examination were carried out to identify the cause of syncope, and to show the need of understanding its pathogenesis. For differential diagnosis, it is necessary to carry out not only routine examination methods, but also to use drug tests, as well as long-term monitoring devices (multi-day daily Holter monitoring, loop recorders of long-term ECG recording, smart watches, etc.), which help to find the cause of syncope. According to the clinical recommendations, patients with atrioventricular block and clinical symptomatology, require continuous cardiac pacing in order to prevent asystole with potential sudden cardiac death.

Key words: children, paroxysmal atrioventricular block, diagnosis, cardio stimulation.

For citation: Kovalev I.A., Soloviov V.M., Shabaeva E.R., Egorov L.V., Termosesov S.A. Idiopathic paroxysmal atrioventricular block. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68(4): 96–101 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–4–96–101

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Ковалев Игорь Александрович — д.м.н., проф., зав. отделом детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–8195–5682 e-mail: kovalev@pedklin.ru

Соловьев Владислав Михайлович — врач-детский кардиолог, зав. отделением клинической и интервенционной аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0003–4608–0168

Термосесов Сергей Артурович — зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений сердечного ритма Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 000–003–2466–7865

Шабаета Эмилия Руслановна — врач-ординатор по специальности «Детская кардиология» Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0003–3404–7213

Егоров Лев Валерьевич — врач-ординатор по специальности «Детская кардиология» Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–6551–3460

124412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Обморок (синкопе) — это внезапная кратковременная потеря сознания, состояние, которое встречается как в детской, так и во взрослой популяции относительно часто. Так, в возрастной группе младше 18 лет частота развития синкопе составляет 15% [1]. Наиболее часто синкопе носит рефлекторный характер (от 61 до 95% случаев) [2]. Среди других причин — структурные заболевания сердца: кардиомиопатии, врожденные пороки сердца и т.д. — в 3–15% случаев синкопе, тахи- и брадисистолические нарушения ритма сердца — в 30–35% случаев [2]. Одна из редких причин синкопальных состояний — идиопатическая (пароксизмальная) атриовентрикулярная блокада.

Пароксизмальная атриовентрикулярная блокада — редкий и труднодиагностируемый вариант блокады сердца. В отсутствие регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) во время приступа обморока, вызванный идиопатической атриовентрикулярной блокадой, неотличим от других форм обморока без предвестников, которые возникают у пациентов

без структурных заболеваний сердца и без патологических изменений на ЭКГ вне приступа, и может быть ошибочно диагностирован как атипичная форма нейрокардиогенного обморока.

В патогенезе пароксизмальной атриовентрикулярной блокады выделяют несколько механизмов развития, которые определяют тактику ведения пациента. Различают 3 формы пароксизмальной атриовентрикулярной блокады [3]:

— внутренняя атриовентрикулярная блокада, обычно возникает у пациентов с нарушением атриовентрикулярной проводимости;

— внешняя (вагус-опосредованная) атриовентрикулярная блокада, имеет рефлекторный генез;

— внешняя идиопатическая атриовентрикулярная блокада (аденозин-чувствительная).

Характеристики всех 3 типов пароксизмальной атриовентрикулярной блокады представлены в таблице [3].

Пароксизмальная атриовентрикулярная блокада впервые описана в 1933 г. Адольфом Саксом и Реймондом Л. Трейнором, которые документировали данное нарушение проводимости у пациента 66 лет на 5-е сутки после эзофагэктомии. Раннее пациент

Таблица. Формы пароксизмальной атриовентрикулярной блокады

Table. Forms of paroxysmal atrioventricular block

Характеристика	Внутренняя атриовентрикулярная блокада	Внешняя (вагус-опосредованная) атриовентрикулярная блокада	Внешняя идиопатическая атриовентрикулярная блокада
<i>Характеристика ЭКГ</i>			
Особенности ЭКГ перед возникновением атриовентрикулярной блокады	Может инициироваться преждевременным сокращением предсердий или желудочков, интервал P–Q не изменен	Прогрессирующее замедление частоты синусового ритма; как правило, прогрессирующее удлинение интервала P–Q	Нормальная частота синусового ритма, интервал P–Q не изменен
Особенности ЭКГ в период развития атриовентрикулярной блокады	Увеличение частоты синусового ритма	Уменьшение частоты синусового ритма	Частота синусового ритма не изменена, либо увеличена
Особенности ЭКГ при разрешении атриовентрикулярной блокады	Иногда атриовентрикулярная блокада завершается преждевременным сокращением предсердий или желудочков	Увеличение частоты синусового ритма	Частота синусового ритма не изменена либо увеличена
Особенности ЭКГ в динамике	Прогрессирование до полной атриовентрикулярной блокады	Отсутствие прогрессирования до полной атриовентрикулярной блокады	Отсутствие прогрессирования до полной атриовентрикулярной блокады
<i>Характеристика синкопе</i>			
Анамнез синкопе	Короткий (не более одного года)	Длительный (с юношеских лет)	Короткий (около 2 лет)
Продромальный период	Отсутствует либо очень короткий (<5 с)	Всегда присутствует (>10 с)	Отсутствует либо очень короткий (<5 с)
Структурная патология сердца	В основном присутствует	В основном отсутствует	Отсутствует
Возраст манифестации	Пожилой	Любой	Любой, чаще после 40 лет
Эффективность постоянной кардиостимуляции (ЭКС)	Эффективна	Частично эффективна	Эффективна
Эффективность терапии теофилином	Неэффективна	Частично эффективна	Эффективна
<i>Результаты дополнительных исследований</i>			
Уровень аденозина в плазме крови	Нормальный	Повышен	Низкий или очень низкий
Проба с АТФ	Отрицательная	Может быть положительной	Часто положительная (асистолия либо блокада III степени)
Тилт-тест	Обычно отрицательный	В основном положительный	В основном положительный

Примечание. ЭКГ — электрокардиограмма; АТФ — аденозинтрифосфат.

не обследовался, приступов потери сознания не имел. Пациенту был имплантирован кардиостимулятор для предотвращения эпизодов синкопальных состояний, обусловленных атриовентрикулярной блокадой. Это был один из первых случаев имплантации кардиостимулятора для предотвращения асистолии за счет пароксизмальной атриовентрикулярной блокады [4, 5]. Позднее, в 1971 г. Р. Coumel и соавт. [6] описали еще два случая пароксизмальной атриовентрикулярной блокады.

Отличительной характеристикой пароксизмальной атриовентрикулярной блокады служит внезапное изменение нормальной атриовентрикулярной проводимости, часто инициируемое паузой. Перед паузой регистрируется синусовый ритм либо с нормальной, либо с повышенной частотой. Предполагается, что пароксизмальная атриовентрикулярная блокада обусловлена чувствительностью к аденозину. М. Brignole и соавт. [7] указывают на роль низкого уровня эндогенного аденозина в провоцировании блокады. При обследовании 18 пациентов обнаружено, что общим для них был низкий уровень аденозина в плазме крови; после внутривенного введения аденозинтрифосфата у 88% из них была спровоцирована асистолия продолжительностью от 3,3 до 25 с. С учетом этих результатов была разработана гипотеза о гиперчувствительности аденозиновых рецепторов, которые в большом количестве встречаются в атриовентрикулярном узле [8]. Таким образом, возникло предположение, что пуринаргическая сигнальная система, включая аденозин и его рецепторы, участвует в развитии синкопе неясного генеза и его продромальных симптомов. Низкий уровень аденозина в плазме крови ассоциирован с транзиторной атриовентрикулярной блокадой, в то время как высокие уровни аденозина выявляются у лиц со склонностью к гипотензии/вазодепрессорному эффекту и рефлексным синкопе.

Действие аденозина реализуется через рецепторы клеточной поверхности 4 основных типов — аденозиновые рецепторы AP1, AP2A, AP2B, AP3. Все 4 типа рецепторов обнаружены в сердце, но локализация определенных типов рецепторов различна. Стимуляция расположенного на кардиомиоцитах AP1 ингибирует сократительную способность миокарда. При избирательной стимуляции AP1, расположенных на поверхности атипичных кардиомиоцитов, сокращается продолжительность, понижается амплитуда и снижается скорость нарастания потенциала действия клеток атриовентрикулярного узла, замедляется проводимость импульса через него (отрицательный дромотропный эффект). Аденозин также уменьшает спонтанную деполяризацию пейсмекерных клеток синоатриального узла, изменяя частоту синусового ритма [9].

Временное высвобождение эндогенного аденозина может быть достаточным для блокирования

атриовентрикулярной проводимости, когда доступно большое количество свободных высокоаффинных рецепторов AP1 в атриовентрикулярном узле (пациенты с исходно низким уровнем аденозина) [9]. Причина временного высвобождения эндогенного аденозина, ответственного за пароксизмальную атриовентрикулярную блокаду, неизвестна.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению синкопальных состояний от 2018 г. в качестве диагностического теста одобрена провокационная проба с аденозином. При проведении пробы выполняется быстрое (<2 с) болюсное введение 20 мг АТФ/аденозина под контролем непрерывного мониторинга электрокардиограммы. Развитие атриовентрикулярной блокады с асистолией длительностью более 6 с или ритма с полной блокадой длительностью более 10 с считается положительной пробой [10, 11]. Следует признать, что механизм влияния продукции эндогенного аденозина на развитие некоторых форм синкопе, связанных с асистолией (так называемые аденозин-чувствительные синкопе), нуждается в дополнительном изучении, так как накопленных данных недостаточно, чтобы доказать его роль.

Клинический случай. Девочка А., 17 лет, поступила в отделение клинической и интервенционной аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева с жалобами на обмороки, длительные эпизоды головокружения, онемения конечностей, потемнения в глазах, затруднения дыхания, ощущения неритмичного сердцебиения, эпизодически спутанностью сознания.

Анамнез жизни. Ребенок от II беременности, роды I оперативные. Масса тела при рождении 3250 г, длина тела 50 см. Физическое и нервно-психическое развитие в динамике соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены по календарю. В возрасте 5 лет перенесла ветряную оспу, в 8 лет — скарлатину. Больная состоит на учете у эндокринолога с диагнозом аутоиммунный тиреоидит, терапия не показана. Наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощен. В семье в молодом возрасте случаев внезапной смерти не зарегистрировано.

Анамнез заболевания. Впервые синкопальное состояние развилось в возрасте 6 лет во время спокойной игры в мяч. В последующем в возрасте 7 лет синкопе возникло во время спокойной игры в положении сидя и в возрасте 11 лет — во время беседы с родителем. Приступы не имели предвестников, приходила в себя самостоятельно. После приступов общее самочувствие не страдало. С 15 лет усугубление тяжести клинического течения заболевания в виде появления удушья, парестезии лица, рук. Так, во время одного из эпизодов в возрасте 15 лет резко проснулась с чувством нехватки воздуха, с последу-

ющим присоединением вышеописанных симптомов (удушие, парестезии). Неоднократно обследовалась по месту жительства. Неврологические заболевания исключены, кардиологическая патология не обнаружена. Для регистрации ритма сердца во время жалоб проводилось многодневное мониторирование ЭКГ, во время которого развивался типичный приступ. В момент жалоб сначала регистрировалась синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 114 уд/мин, отмечалось постепенное замедление атриовентрикулярного проведения (интервал $P-Q$ до 202 мс), в дальнейшем документировано несколько пауз за счет полной атриовентрикулярной блокады длительностью от 2817 до 4518 мс. Между паузами регистрировался ритм с атриовентрикулярной блокадой I и II степени (рис. 1).

Девочка госпитализирована в Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева. При поступлении состояние средней тяжести. Физическое развитие дисгармоничное за счет избыточной массы тела (рост 162 см, 25–50-й перцентиль; масса тела 78 кг, выше 97-го перцентиля). Тоны сердца ритмичные, соотношение тонов не изменено. Шумы сердца не выслушиваются; ЧСС в покое 90 уд/мин, артериальное давление 121/84 мм рт.ст. Пульсация

на периферических артериях удовлетворительного качества.

При лабораторном исследовании показатели клинического и биохимического анализов крови в пределах возрастной нормы. В гормональном профиле щитовидной железы отмечалось повышение уровня антител к тиреоидной пероксидазе до 44,1 МЕ/мл (норма <34 МЕ/мл), что связано с сопутствующим заболеванием — хроническим аутоиммунным тиреоидитом.

На стандартной ЭКГ покоя регистрировалась синусовая тахикардия с ЧСС 93–95 уд/мин, вертикальное положение электрической оси сердца, $P-Q$ 140 мс, QRS 80 мс, $Q-T$ 320 мс, $Q-Tc$ 400 мс, нарушений внутрижелудочковой и атриовентрикулярной проводимости не зарегистрировано (рис. 2). При эхокардиографии структурной патологии не выявлено. При тредмил-тесте на протяжении всего исследования нарушений ритма и проводимости не зарегистрировано.

С целью исключения рефлекторного генеза синкопальных состояний проведены клиноортостатическая проба, пассивная ортостатическая проба (тилт-тест), массаж каротидного синуса [12]. Результаты проб отрицательные. При электроэнцефалографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга патологии не выявлено.

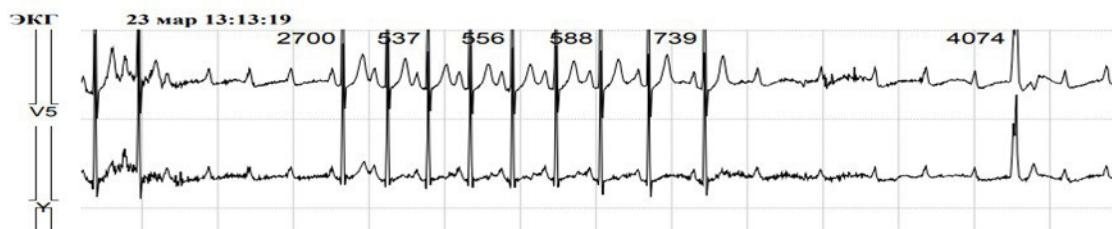


Рис. 1. Фрагмент записи холтеровского мониторирования электрокардиограммы пациентки А., 17 лет: эпизод атриовентрикулярной блокады с паузами ритма 2700 и 4074 мс.

Fig. 1. Fragment of a Holter monitoring recording of a patient. AV-block episode with rhythm pauses of 2700 and 4074 msec.

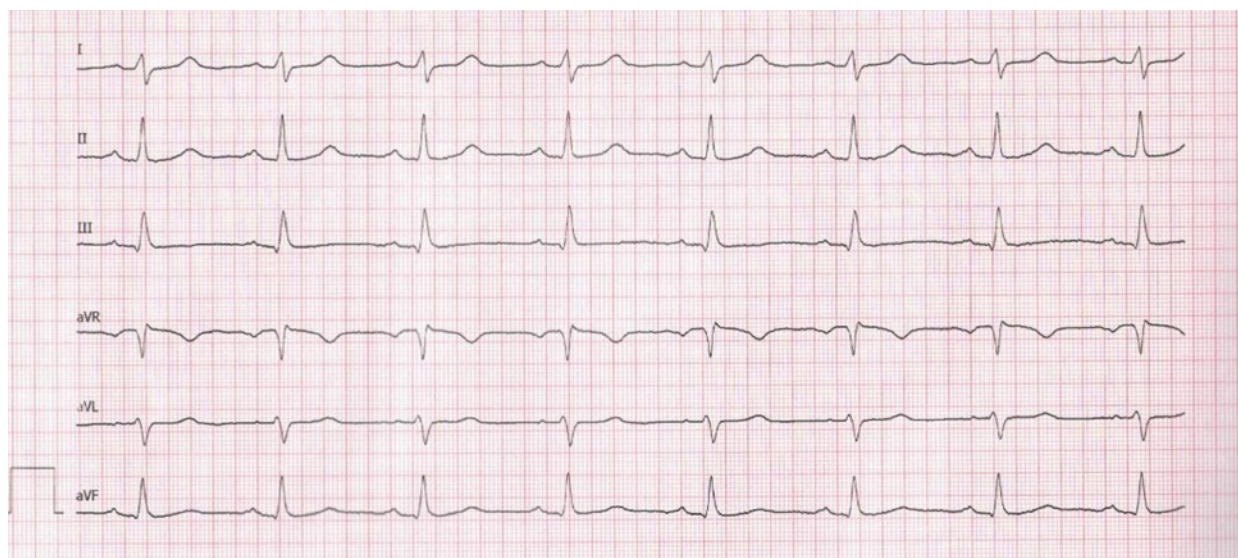


Рисунок 2. Поверхностная электрокардиограмма пациентки А., 17 лет.

Figure 2. The surface electrocardiogram of the Patient.

Проведено многосуточное мониторирование ЭКГ, во время которого на 3-й день регистрации в период с 21:00 по 22:00 ч пациентка ощущала перебои в работе сердца, сопровождаемые выраженной слабостью, затруднением дыхания. Во время жалоб на ЭКГ регистрировались паузы ритма за счет полной атриовентрикулярной блокады максимальной длительностью более 3 с, максимально до 3824 мс (рис. 3).

Для оценки чувствительности к аденозину и склонности к развитию кардиоингибиторного ответа проведена провокационная проба с аденозином (болюсно введено 20 мг АТФ), проба положительная — зарегистрирована полная атриовентрикулярная блокада с паузой ритма 14006 мс (рис. 4). Таким образом, ввиду наличия документированной идиопатической пароксизмальной полной атриовентрикулярной блокады, сопровождающейся головокружением, потемнением в глазах, затруднением

дыхания, удушьем, парестезией кожных покровов, показана имплантация постоянного эндокардиального стимулятора в соответствии с клиническими рекомендациями — 1-й класс показаний [13]. Был имплантирован двухкамерный кардиостимулятор в режиме AAI-DDD с базовой частотой 50 имп/мин. Послеоперационный период протекал без осложнений. На протяжении года наблюдения после оперативного вмешательства повторных эпизодов ухудшения самочувствия не отмечалась.

Заключение

Таким образом, пароксизмальная атриовентрикулярная блокада — труднодиагностируемое состояние из-за преходящего характера изменений на ЭКГ, в отсутствие патологических изменений на ЭКГ между эпизодами синкопе. Истинная распространенность пароксизмальной атриовентрикулярной

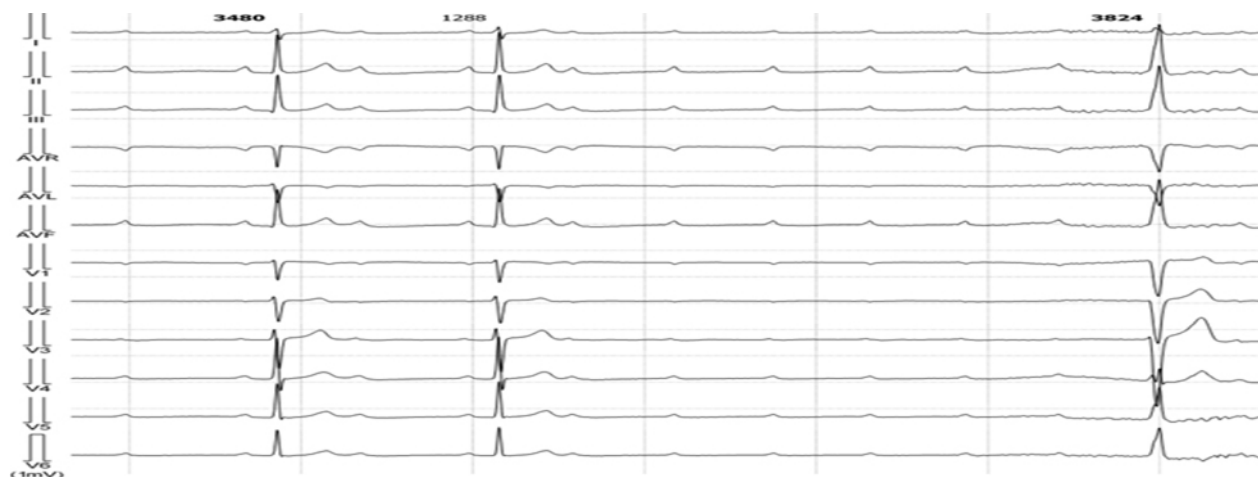


Рис. 3. Полная атриовентрикулярная блокада с максимальной паузой ритма 3824 мс.

Fig. 3. Complete atrioventricular block (third-degree atrioventricular block) with a maximum pause of 3,824 ms.

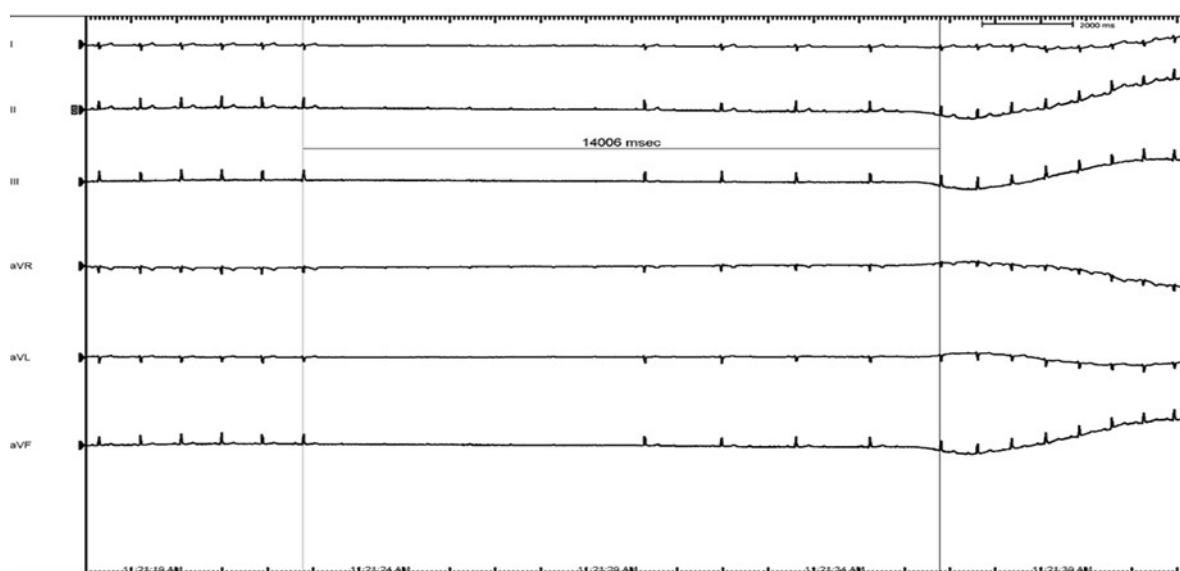


Рис. 4. Аденозиновый тест с развитием полной атриовентрикулярной блокады с паузой ритма продолжительностью до 14 006 мс.

Fig. 4. Adenosine test with development of complete atrioventricular block with paused rhythm lasting up to 14 006 ms.

лярной блокады неизвестна. Клиническая картина сходна с таковой других кардиальных и рефлекторных обмороков, что затрудняет дифференциальную диагностику. Общепринятые методы обследования не всегда позволяют вовремя диагностировать пароксизмальную атриовентрикулярную блокаду как причину синкопе. В настоящее время признано, что наибольшую диагностическую ценность имеет использование устройств длительного мониторинга ЭКГ (петлевые регистраторы длительной записи ЭКГ, «умные часы» и т.д.).

Представленный клинический случай демонстрирует вариант идиопатической пароксизмальной симптомной атриовентрикулярной блокады, требующей хирургического лечения. Всем детям с синкопальными состояниями необходимо проводить обследование, направленное на дифференциальную диагностику между рефлекторным, неврогенным и аритмогенным генезом синкопальных состояний, так как постановка правильного и своевременного диагноза позволяет определить верную тактику лечения пациента. Распознавание пароксизмальной атриовентрикулярной блокады имеет важное значение, поскольку асистолия сопровождается риском

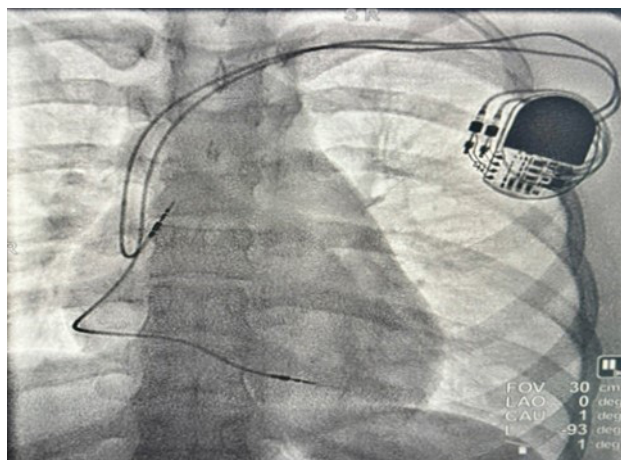


Рис. 5. Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции: тень имплантированного двухкамерного электрокардиостимулятора с эндокардиальными электродами.

Fig. 5. The posteroanterior (PA) x-ray chest view. X-ray shows the shadow of an implanted dual-chamber pacemaker with endocardial electrodes.

внезапной сердечной смерти, которую можно предотвратить с помощью имплантации постоянного электрокардиостимулятора.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Pratt J., Fleisher G. Syncope in children and adolescents. *Pediatr. Emerg Care* 1989; 5(2): 80–82. DOI: 10.1097/00006565-198906000-00002
2. Школьников М.А., Полякова Е.Б., Ильдарова Р.А., Трофимова Т.А., Леонтьева И.В., Ковалев И.А. Синкопальные состояния у детей и подростков. *Вестник аритмологии* 2017; 87: 59–71. [Shkol'nikova M.A., Polyakova E.B., Il'darova R.A., Trofimova T.A., Leont'eva I.V., Kovalyov I.A. Syncope conditions in children and adolescents. *Vestnik Aritmologii* 2017; 87: 59–71. (in Russ.)]
3. Milena A., Michele B. Syncope and paroxysmal atrioventricular block. *J Arrhythmia* 2017; 33(6): 562–567. DOI: 10.1016/j.joa.2017.03.008
4. Sachs A., Traynor R. Paroxysmal complete auriculo-ventricular heart-block. *Am Heart J* 1933; 9: 267–271.
5. Divakara Menon S.M., Ribas C.S., Ribas Meneclier C.A., Morillo C.A. Intermittent atrioventricular block: What is the mechanism? *Heart Rhythm* 2012; 9(1): 154–155. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.11.012
6. Coumel P., Fabiato A., Waynberger M., Motte G., Slama R., Bouvrain Y. Bradycardia-dependent atrio-ventricular block. *J Electrocardiol* 1971; 4(2): 168–177. DOI: 10.1016/s0022-0736(71)80010-9
7. Brignole M., Deharo J.C., Guieu R. Syncope and Idiopathic (Paroxysmal) AV Block. *Cardiol Clin* 2015; 33(3): 441–447. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.04.012
8. Guerrero-Márquez F., Arana-Rueda E., Pedrote A. Idiopathic paroxysmal atrio-ventricular block. What is the mechanism? *J Atrial Fibrillation* 2016; 9(3): 1449. DOI: 10.4022/jafib.1449
9. Чаулин А.М. Аденозин и его роль в патологии сердечно-сосудистой системы. *Кардиология: новости, мнения, обучение* 2019; 7 (3): 37–45. [Chaulin A.M. Adenosine and its role in the pathology of the cardiovascular system. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye* 2019; 7(3): 37–45. (in Russ.)]
10. Parry S.W., Samiran N., Bourke J.P., Bexton R.S., Kenny R.A. Adenosine test in the diagnosis of unexplained syncope: marker of conducting tissue disease or neutrally mediated syncope? *Eur Heart J* 2006; 27: 1396–1400. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi844
11. Рекомендации европейской ассоциации кардиологов по диагностике и лечению синкопальных состояний 2018. *Российский кардиологический журнал* 2019; 24(7): 159 [2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* 2019; 24(7): 159. (in Russ.)]
12. Бокерия О.Л., Сергеев А.В. Синдром каротидного синуса. Неинвазивная аритмология 2015; 12(2): 106–113. [Bokeriya O.L., Sergeev A.V. Carotid sinus hypersensitivity. *Neinvazivnaya aritmologiya* 2015; 12(2): 106–113. (in Russ.)]
13. 2021 PACES Expert Consensus Statement on the Indications and Management of Cardiovascular Implantable Electronic Devices in Pediatric Patients: Executive Summary. *Heart Rhythm* 2021; 21(6): 349–366. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.07.051

Поступила: 05.04.23

Received on: 2023.04.05

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Ошибки диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей

М.К. Ермакова, Л.П. Матвеева, С.Н. Найденкина

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

Errors in the diagnosis and therapy of bronchial asthma in children

M.K. Ermakova, L.P. Matveeva, S.N. Naidenkina

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Проведен анализ амбулаторных карт детей с бронхиальной астмой для выявления своевременности постановки диагноза бронхиальной астмы. Анализ показал, что диагноз поставлен с опозданием на 3,8 года. У детей с длительным персистирующим кашлем, повторными острыми обструктивными бронхитами проведение бронхофонографии выявило скрытый бронхоспазм. Назначение в последующем этим пациентам превентивной противовоспалительной терапии позволило уточнить диагноз бронхиальной астмы в 58,9% случаев. Анализ регистра пациентов с бронхиальной астмой выявил отсутствие базисной терапии у 2/3 детей с легким персистирующим течением заболевания. Частота вызовов бригад скорой медицинской помощи и госпитализаций была выше у детей с легкой бронхиальной астмой, не получающих контролирующую терапию. Анализ расходов короткодействующих β_2 -агонистов у 96 детей с астмой свидетельствует о чрезмерном их использовании у 50% этих пациентов. Проведение обучающих семинаров повышало знания участковых педиатров по современным лечебно-диагностическим подходам к бронхиальной астме.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, гиподиагностика, ошибки терапии, скорая медицинская помощь.

Для цитирования: Ермакова М.К., Матвеева Л.П., Найденкина С.Н. Ошибки диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(4): 102–107. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-102-107

The analysis of outpatient records of children with bronchial asthma was carried out to identify the timeliness of the diagnosis of bronchial asthma, which showed that the diagnosis was made with a delay of 3.8 years. In children with prolonged persistent cough, repeated acute obstructive bronchitis, bronchophonography revealed latent bronchospasm, the subsequent appointment of preventive anti-inflammatory therapy to these patients made it possible to clarify the diagnosis of bronchial asthma in 58.9% of cases. Analysis of the register of patients with bronchial asthma revealed the absence of basic therapy in 2/3 of children with a mild persistent course of the disease. The frequency of emergency medical calls and hospitalizations was higher in children with mild bronchial asthma who did not receive control therapy. An analysis of the expenditure of short-acting β_2 -agonists in 96 children with asthma indicates their excessive use in 50% of patients. Conducting training seminars increased the knowledge of district pediatricians on modern therapeutic and diagnostic approaches to bronchial asthma.

Key words: children, bronchial asthma, hypodiagnostics, therapy errors, emergency medical care.

For citation: Ermakova M.K., Matveeva L.P., Naidenkina S.N. Errors in the diagnosis and therapy of bronchial asthma in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(4): 102–107 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-102-107

Бронхиальная астма — одно из самых распространенных хронических заболеваний органов дыхания у детей, и за последние годы отмечается рост заболеваемости бронхиальной астмой [1]. В России по данным эпидемиологических исследований, проведенных по международной стандартизированной программе «ISAAC», распространенность бронхиальной астмы среди детей и подростков составляет около 10 на 100 человек, при этом в Удмуртской Республике — 9,5 на 100 детей с преобладанием пре-

имущественно легкой степени тяжести заболевания [1–3]. Истинная распространенность бронхиальной астмы существенно превышает данные официальной статистики [4, 5].

Несмотря на достижения в диагностике и терапии бронхиальной астмы, довольно часто диагноз заболевания устанавливается через несколько лет от начала заболевания. Международными рекомендациями в настоящее время наиболее эффективными препаратами для лечения и достижения контроля над бронхиальной астмой признаны ингаляционные глюкокортикостероиды, назначение которых показано при персистирующей форме болезни любой степени тяжести в качестве стартовой терапии [6]. Последствия позднего назначения ингаляционных глюкокортикостероидов остаются заметными даже через 5 лет лечения [7].

Сложности диагностики бронхиальной астмы возникают прежде всего в раннем и дошкольном возрасте [8–10]. Диагноз бронхиальной астмы у детей раннего возраста является клинико-anamnestическим, так как не все существующие методы лабо-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Ермакова Маргарита Кузьминична — д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней Ижевской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0001-8780-2994
e-mail: ermakovamk2@rambler.ru

Матвеева Лариса Петровна — к.м.н., доц. кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней Ижевской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-3824-0734

Наиденкина Светлана Николаевна — к.м.н., доц. кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней Ижевской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0003-4359-5844
426034 Удмуртия, Ижевск, ул. Коммунаров д. 281

раторной и функциональной диагностики могут использоваться в практике педиатра либо в связи с их дороговизной и трудоемкостью, либо вследствие возрастных ограничений [1]. В этом возрасте рецидивы бронхообструкции ассоциированы прежде всего с вирусной инфекцией и возникает необходимость проведения дифференциации диагноза от столь часто встречающихся в раннем возрасте острых вирусных заболеваний нижних дыхательных путей, что приводит к поздней диагностике бронхиальной астмы [10]. В первые 3 года жизни у большинства пациентов наблюдаются повторные обструктивные бронхиты на фоне острых респираторных вирусных инфекций, клиническими проявлениями которых служат дистанционные свистящие хрипы на выдохе, малопродуктивный кашель, эпизоды затрудненного дыхания. В последующем эти симптомы возникают уже вне связи с вирусной инфекцией, имеют преходящий характер, появляются типичные приступы бронхиальной астмы, которые не всегда удается зафиксировать во время врачебного осмотра. Основные трудности возникают при дифференциальной диагностике острого обструктивного бронхита и бронхиальной астмы, особенно при первых их проявлениях [1, 6, 10, 11]. Острая респираторная вирусная инфекция служит как этиологическим фактором острого обструктивного бронхита, так и самым частым триггером бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. И в том и в другом случае развивается синдром бронхиальной обструкции, который у детей этой возрастной группы имеет схожие патофизиологические механизмы и клинические проявления, одинаковые рентгенологические, функциональные и лабораторные изменения [1, 10–12]. Дебют бронхиальной астмы происходит именно у детей до 5-летнего возраста [10, 13].

Бронхиальную астму принято подозревать при возникновении трех и более эпизодов затрудненного свистящего дыхания, независимо от того, были ли они связаны с присоединением вирусной инфекции или нет. Наличие у этих детей сопутствующих аллергических заболеваний, повышения уровня общего и специфических иммуноглобулинов Е в сыворотке крови, наследственной предрасположенности к аллергии с высокой вероятностью свидетельствует о бронхиальной астме [1, 10].

В диагностике заболевания у детей большое значение имеет исследование функции внешнего дыхания [14]. До сих пор участковые педиатры редко диагностируют бронхиальную астму, и диагноз, как правило, устанавливает аллерголог или пульмонолог, зачастую когда заболевание приобретает среднетяжелое и тяжелое течение, что существенно влияет на прогноз и исход заболевания [15]. Отсутствие однозначных диагностических критериев для диагностики бронхиальной астмы в раннем возрасте связано не только с пре-

ходящим характером бронхообструктивного синдрома, но и с отсутствием специфических методов диагностики и возможности исследования функции внешнего дыхания в этом возрасте. Это приводит к определенным трудностям у врача первичного звена здравоохранения при постановке диагноза [8, 16, 17]. Поэтому участковому педиатру приходится ориентироваться прежде всего на клинические данные, которые сильно варьируют и зависят от периода заболевания и качества собранного анамнеза. Достоверно оценить вентиляционные нарушения по спирографии можно только у детей старше 6–7-летнего возраста [1, 6]. Для выявления бронхиальной обструкции у детей раннего и дошкольного возраста возможно проведение бронхофонографии, которая позволяет с помощью компьютера анализировать паттерны дыхания и дает дополнительную информацию о характере нарушения дыхательной функции [18].

Иногда диагноз бронхиальной астмы у ребенка сложно точно подтвердить или опровергнуть, и в этой ситуации оправдана пробная терапия низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов и короткодействующих β_2 -агонистов по потребности в течение 2–3 мес с обязательной последующей оценкой лечебного эффекта [6]. У пациентов с бронхиальной астмой при этом наблюдается значительное клиническое улучшение. Лечение низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов редуцирует симптомы бронхиальной астмы, повышает функцию легких, улучшает качество жизни, уменьшает риск обострений, госпитализаций и смертельных исходов. Ингаляционные глюкокортикостероиды обычно более эффективны, чем антилейкотриеновые препараты [19, 20].

Цель исследования: выявление наиболее частых ошибок в диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей.

Характеристика детей и методы обследования

Нами проведена оценка своевременности постановки диагноза бронхиальной астмы по 245 амбулаторным картам детей. Учитывали частоту бронхообструктивных состояний у детей, отягощенную по аллергическим заболеваниям наследственность, профиль специалиста и возраст первой верификации диагноза бронхиальной астмы у этих пациентов. Для уточнения диагноза бронхиальной астмы у 280 детей раннего и дошкольного возраста с длительным персистирующим кашлем в связи с невозможностью проведения спирографии из-за возрастных ограничений выполняли бронхофонографию. Учитывая повторные острые обструктивные бронхиты и явления скрытого бронхоспазма по бронхофонографии, этим пациентам назначали превентивную терапию на 2–3 мес в виде ингаляций будесонида через небулайзер.

Для оценки соответствия получаемой терапии тяжести заболевания были проанализированы данные регистра 4127 пациентов с бронхиальной астмой, в котором указывались степень тяжести заболевания, частота приступов в течение последнего года, получаемая противовоспалительная терапия. Основная цель терапии бронхиальной астмы — контроль симптомов заболевания и минимизация обострений. Одним из показателей контроля служат частота обострений заболевания и использование короткодействующих β_2 -агонистов. Для оценки частоты обострений и госпитализаций нами проведен анализ 241 вызова бригад скорой медицинской помощи к детям с разной степенью тяжести бронхиальной астмы. Проводилась оценка этих показателей в зависимости от получаемой пациентами базисной противовоспалительной терапии. Анализ расходования короткодействующих β_2 -агонистов для купирования приступов астмы выполнен у 96 пациентов.

По вопросам диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей проведены обучающие семинары для 401 участкового педиатра с анкетированием до и после обучения.

Полученные данные обработаны с помощью программы Statistica 8.0, Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

При ретроспективном анализе 245 амбулаторных карт детей с бронхиальной астмой выявлена поздняя диагностика болезни у 2/3 пациентов. Дети в раннем и дошкольном возрасте часто переносили острые респираторные вирусные инфекции с бронхиальной обструкцией, и им выставлялся диагноз острого обструктивного бронхита, острой респираторной вирусной инфекции с астматическим компонентом, рецидивирующего обструктивного бронхита. Иногда в анамнезе этих пациентов выявлялось более 10 эпизодов острого обструктивного бронхита, протекавших без повышения температуры. Но, несмотря на повторные эпизоды бронхообструкции у детей с отягощенной по аллергическим заболеваниям наследственностью, участковые педиатры не задумывались о диагнозе бронхиальной астмы, ограничивались диагнозом острого обструктивного бронхита, пациенты не направлялись для уточнения диагноза к пульмонологу или аллергологу и соответственно им не назначалась базисная противовоспалительная терапия. В целом диагноз бронхиальной астмы у пациентов с повторными эпизодами бронхообструкции (3 и более) устанавливался с опозданием на $3,8 \pm 0,4$ года. При этом впервые диагноз бронхиальной астмы у 159 (65,2%) из этих детей верифицировался при госпитализации педиатрами стационаров, у 76 (30,9%) — аллергологами и/или пульмонологами и лишь у 10 (3,9%) — участковыми педиатрами, что связано с недостаточным знанием практикующими врачами критериев диагностики бронхиальной астмы у детей.

Внедрение малоинвазивного метода исследования функции внешнего дыхания — бронхофонографии с помощью компьютерно-диагностического комплекса Паттерн 01 позволяет регистрировать дыхательные шумы в виде появления патологических акустических феноменов во всех частотных диапазонах, особенно у детей раннего и дошкольного возраста, у которых выполнить спирографию не представляется возможным. Так, при проведении бронхофонографии 280 пациентам с длительным персистирующим кашлем у 171 (61,1%) из них выявлен скрытый бронхоспазм, который не определялся при аускультации, но подтверждался при бронхофонографии и пробе с бронхолитиком короткого действия. Пациентам с длительным персистирующим кашлем, выявленным скрытым бронхоспазмом и имеющим в анамнезе повторные обструктивные бронхиты назначение превентивной противовоспалительной терапии в виде ингаляций будесонида способствовало уменьшению кратности обструкций, купированию кашля. Таким образом, назначение этим пациентам превентивной противовоспалительной терапии оказалось эффективным, что позволило в 101 (58,9%) случае установить у детей с длительным персистирующим кашлем диагноз бронхиальной астмы. Своевременное назначение противовоспалительной базисной терапии, безусловно, положительно влияет на течение бронхиальной астмы, повышает контроль симптомов заболевания [1, 18, 19].

Для оценки соответствия терапии тяжести бронхиальной астмы нами проведен анализ регистра 4127 детей с этой патологией. При анализе регистра пациенты распределились следующим образом: 72,1% — с легкой, 25,9% — со среднетяжелой и 2,0% — с тяжелой бронхиальной астмой. Таким образом, достоверно чаще ($p < 0,001$) встречались легкая и среднетяжелая формы бронхиальной астмы. Дети с установленным диагнозом не всегда получали адекватную терапию. Так, ингаляционные глюкокортикостероиды в низких дозах при легком персистирующем течении астмы получали лишь 35,0% детей, а 2/3 пациентов не получали базисную терапию. Противовоспалительную базисную терапию при среднетяжелом течении бронхиальной астмы получали 95,0% детей, но у 7,5% она была неадекватной (ввиду назначения только антилейкотриеновых препаратов или недостаточных доз глюкокортикостероидов), а 5,0% пациентов не получали базисную терапию. При тяжелом течении заболевания все пациенты получали ингаляционные глюкокортикостероиды в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами и/или тиотропия бромидом. Биологическую терапию препаратами Омализумаб или Дупилумаб в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами и длительно действующими β_2 -агонистами и/или тиотропия бромидом получали 25 детей с тяжелым течением бронхиальной астмы.

Учитывая, что риск тяжелых обострений бронхиальной астмы существует при любой степени тяжести заболевания, мы провели оценку вызовов бригад скорой медицинской помощи и госпитализаций в течение года у детей с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести заболевания и получаемой ими базисной терапии (см. таблицу). Как видно, у детей с легким течением бронхиальной астмы частота вызовов бригад скорой медицинской помощи в связи с обострением заболевания была достоверно выше, чем у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания. Частота госпитализаций в лечебные учреждения у детей с легким течением бронхиальной астмы была в 2 раза выше, чем у детей с тяжелым течением заболевания. Это связано с отсутствием базисной противовоспалительной терапии у 2/3 пациентов с легким течением бронхиальной астмы.

При анализе расходования препаратов быстрого действия для купирования приступов — дозированных аэрозольных ингаляторов (сальбутамола, беродуала) у 96 пациентов с бронхиальной астмой выявлено, что 12 (12,5%) детям хватало одной упаковки на 1 год, 11 (11,4%) — на 6 мес, 21 (21,9%) ребенку — на 3 мес, 2 детям — на 2 мес и еще 2 пациентам — только на 1 мес. Это связано с плохим контролем заболевания вследствие низкой приверженности к противовоспалительной терапии, дефектами в проведении ингаляции, обострениями сопутствующих аллергических заболеваний, рекуррентными инфекциями. Чрезмерное употребление короткодействующих β_2 -агонистов, безусловно, свидетельствует о ненадлежащем контроле за течением бронхиальной астмы у 48 (50,0%) пациентов.

В связи с выявленными ошибками ведения пациентов с бронхиальной астмой нами проведены обучающие семинары по современным подходам к диагностике и терапии данного заболевания для участковых педиатров с оценкой уровня знаний. Анкетирование участковых педиатров по 16 вопросам о ведущих синдромах в пульмонологии, признаках бронхообструкции, диагностических критериях бронхиальной астмы и степени ее тяжести, суще-

ствующих подходах к лечению этого заболевания показало недостаточный теоретический уровень подготовки практикующих педиатров. Наихудшие знания педиатры показали по вопросам о современных методах лечения бронхиальной астмы и ее диагностики в раннем возрасте. Недостаточная теоретическая подготовка и отсутствие настороженности в отношении бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом приводит к поздней диагностике данного заболевания и нерациональной терапии. При анализе результатов анкетирования до проведения обучающего семинара из максимальных 16 баллов участковые педиатры набрали в среднем по 6 баллов. Проведенные семинары по современным лечебно-диагностическим подходам к бронхиальной астме, которые посетили 90% участковых педиатров, повысили их теоретические знания, и при повторном анкетировании средняя оценка знаний составила 11,8 балла. Максимальные оценки (15–16 баллов) после проведения семинара, к сожалению, отмечено лишь у 22 педиатров, что свидетельствует о необходимости проведения повторных обучающих семинаров. При анализе оценок педиатрами своих знаний по данной проблеме большинство из них оценили свои знания на «удовлетворительно» до семинара, а после семинара — на «хорошо» и «отлично». Большинство врачей сочли полученную информацию новой, интересной, доступной, понятной, важной и необходимой. Тестирование участковых педиатров по вопросам терапии детей с бронхиальной астмой до и после проведения семинара показало повышение уровня знаний по этим вопросам.

Заключение

Таким образом, в настоящее время сохраняется гиподиагностика бронхиальной астмы у детей. Диагноз бронхиальной астмы прежде всего клинический. Поэтому при наличии в клинической картине повторных эпизодов бронхиальной обструкции, приступообразного сухого кашля или приступа удушья, сухих свистящих хрипов на выдохе или выслушиваемых дистанционно при аускультации необходимо

Таблица. Частота вызовов бригад скорой медицинской помощи и госпитализаций у детей с разной степенью тяжести бронхиальной астмы в зависимости от применяемой ими базисной терапии

Table. The frequency of emergency medical calls and hospitalizations in children with varying severity of bronchial asthma, depending on the basic therapy they use

Параметр оценки	Степень тяжести астмы			<i>p</i>		
	легкая (<i>n</i> =94)	среднетяжелая (<i>n</i> =89)	тяжелая (<i>n</i> =58)	<i>p</i> ₁	<i>p</i> ₂	<i>p</i> ₃
Получают базисную терапию, %	35,1±4,9	95,5±2,2	100,0	<0,001	<0,001	>0,05
Частота вызовов скорой медицинской помощи, %	52,1±5,2	39,3±5,2	8,6±3,7	>0,05	<0,001	<0,01
Частота госпитализаций, %	8,5±2,9	17,9±4,1	5,1±2,9	>0,05	>0,05	<0,05

Примечание. *p*₁ — для различий показателей между легкой и среднетяжелой бронхиальной астмой; *p*₂ — для различий показателей между легкой и тяжелой бронхиальной астмой; *p*₃ — для различий показателей между среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой.

предположить диагноз бронхиальной астмы, особенно у детей с отягощенной по аллергическим заболеваниям наследственностью, при наличии у ребенка atopического дерматита. Проведение бронхофонографии у детей раннего и дошкольного возраста с повторными эпизодами бронхиальной обструкции, исследование общего и специфических иммуноглобулинов Е, а также назначение превентивной противовоспалительной терапии детям с подозрением на бронхиальную астму могут помочь в диагностике этого заболевания. После уточнения приверженности к терапии и техники ингаляции наличие частично контролируемой и неконтролируемой бронхиальной

астмы требует пересмотра объема базисной терапии и ступени лечения. Для предупреждения обострений бронхиальной астмы и контроля симптомов астмы всем детям с легким течением заболевания необходимо назначение базисной противовоспалительной терапии. Это снизит частоту вызовов бригад скорой медицинской помощи и частоту госпитализаций в лечебные учреждения и, соответственно, снизит нагрузку на практическое здравоохранение. Для оптимизации ведения пациентов с бронхиальной астмой в первичном звене здравоохранения следует прежде всего повышать теоретический уровень знаний участковых педиатров.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактика. Национальная программа (пятое издание). М.: Оригинал-макет, 2017; 138. [Bronchial asthma in children: treatment strategy and prevention. National program (fifth edition). Moscow: Original-maket, 2017; 138. (in Russ.)]
2. Ермакова М.К., Матвеева Л.П., Гайнутдинова Р.И., Капустина Н.Р., Найденкина С.Н., Гузницева Л.А. Распространенность аллергических заболеваний органов дыхания у детей школьного возраста Удмуртской Республики. Российский педиатрический журнал 2008; 1: 35–37. [Ermakova M.K., Matveeva L.P., Gaynutdinova R.I., Kapustina N.R., Najdyonkina S.N., Guznishheva L.A. Prevalence of allergic respiratory diseases in school-age children of the Udmurt Republic. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal 2008; 1: 35–37. (in Russ.)]
3. Ермакова М.К., Матвеева Л.П., Капустина Н.Р. Современные тенденции распространенности астмоподобных симптомов у младших школьников. Педиатрия. Consilium medicum 2021; 3: 138–140. [Ermakova M.K., Matveeva L.P., Kapustina N.R. Current trends in the prevalence of asthma-like symptoms in primary school children. Pediatriya. Consilium medicum 2021; 3: 138–140. (in Russ.)] DOI: 10.26442/26586630.2021.2.200990
4. Намазова-Баранова Л.С., Огородова Л.М., Томилова А.Ю., Деев И.А., Алексеева А.А., Вишнева Е.А. и др. Распространенность астмоподобных симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков. Педиатрическая фармакология 2009; 6(3): 55–59. [Namazova-Baranova L.S., Ogorodova L.M., Tomilova A.Yu., Deev I.A., Alekseeva A.A., Vishneva E.A. et al. Prevalence of asthma-like symptoms and diagnosed asthma in the population of adolescents. Pediatricheskaya farmakologiya 2009; 6(3): 55–59. (in Russ.)]
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Статистическая информация [доступ от 21.09.2017]. [Ministry of Health of the Russian Federation. Statistical information [accessed 21.09.2017]. (in Russ.)] <https://minzdrav.gov.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya> Ссылка активна на 22.06.2023.
6. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA); 2014. Global Initiative for Asthma. https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/gt2/pulmonology/GINA_2014.pdf / Ссылка активна на 22.06.2023.
7. Selroos O., Löfroos A.B., Pietinalho A., Riska H. Asthma control and steroid doses 5 years after early or delayed introduction of inhaled corticosteroids in asthma: a real-life study. Respir Med 2004; 98(3): 254–262. DOI: 10.1016/j.rmed.2003.10.007
8. Овсянников Д.Ю. Трудности и ошибки диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей. Медицинский совет 2017; 1: 100–106. [Ovsyannikov D.Yu. Challenges and errors in the diagnosis and treatment of asthma in children. Medicinskii sovet 2017; 1: 100–106. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2017–1–100–106
9. Федоров И.А., Рыбакова О.Г. Ранняя диагностика бронхиальной астмы у детей младше 5 лет. Современные проблемы науки и образования 2018; 2: 33–40. [Fedorov I.A., Rybakova O.G. Early diagnosis of bronchial asthma in children younger than 5 years. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2018; 2: 33–40. (in Russ.)] DOI:10.17513/spno.27492
10. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста. Практическая медицина 2014; 9: 82–88. [Mizernitskiy Yu.L. Differential diagnosis and differentiated therapy of acute bronchial obstruction in acute respiratory viral infections in young children. Prakticheskaya meditsina 2014; 9: 82–88. (in Russ.)]
11. Федоров И.А., Рыбакова О.Г., Степанов О.Г. Диагностика бронхиальной астмы у детей, перенесших эпизоды острого обструктивного бронхита в дошкольном возрасте, по результатам десятилетнего наблюдения. Человек. Спорт. Медицина 2017; 17(1): 28–35. [Fedorov I.A., Rybakova O.G., Stepanov O.G. Diagnosis of bronchial asthma in children who have suffered episodes of acute obstructive bronchitis in pre-school age, based on the results of ten-year follow-up. Chelovek. Sport. Meditsina 2017; 17(1): 28–35. (in Russ.)] DOI: 10.14529/hsm170103
12. Brożek G., Lawson J., Shpakou A., Fedortsiv O., Hryshchuk L., Rennie D. et al. Childhood asthma prevalence and risk factors in three Eastern European countries — the Belarus, Ukraine, Poland Asthma Study (BUPAS): an international prevalence study. BMC Pulm Med 2016; 16(1): 11–16. DOI: 10.1186/s12890-016-0172-x
13. Иванова Н.А. Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(5): 64–69. [Ivanova N.A. Recurrent bronchial obstruction and asthma in children during the first five years of life. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2016; 61(5): 64–69. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–64–69
14. Красновский А.Л., Григорьев С.П., Александров О.В., Лошкарева Е.О., Корвяков С.А., Короткова Е.С. Провокационные бронхоконстрикторные тесты в современной пульмонологической практике. РМЖ 2014; 4: 41–46. [Krasnovskiy A.L., Grigoriev S.P., Alexandrov O.V., Loshkareva E.O., Korvyakov S.A., Korotkova E.S. Provocative bronchoconstrictor tests in modern pulmonological practice. RMZh 2014; 4: 41–46. (in Russ.)]

- va E.O., Korvyakov S.A., Korotkova E.S. Provocative bronchoconstrictor tests in modern pulmonological practice. RMZH 2014; 4: 41–46. (in Russ.)] DOI: 10.17816/rmj38189
15. Лапшин В.Ф., Уманец Т.Р. Критерии и сложности диагностики бронхиальной астмы у детей. Электронный ресурс. [Lapshin V.F., Umanets T.R. Criteria and difficulties of diagnosis of bronchial asthma in children. Electronic resource. (in Russ.)] <http://www.health-ua.org/archives/health/1697.html> / Ссылка активна на 22.06.2023.
16. Балаболкин И.И., Булгакова В.А. Диагностика бронхиальной астмы у детей. Фарматека. 2016; 4: 27–32. [Balabolkin I.I., Bulgakova V.A. Diagnosis of bronchial asthma in children. Farmateka 2016; 4: 27–32. (in Russ.)]
17. Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Новые возможности исследования функции внешнего дыхания у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63:(4): 79–83. [Diakova S.E., Mizernitskiy Yu.L. New possibilities of the study of respiratory function in children. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2018; 63:(4): 79–83. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–4–79–83
18. Генне Н.А., Малышев В.С., Лисицын М.Н., Селиверстова Н.А., Поденова Т.А. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей. Пульмонология 2002; 5: 33–39. [Geppe N.A., Malyshev V.S., Lisitsyn M.N., Seliverstova N.A., Podenova T.A. Bronchophonography in the complex diagnosis of bronchial asthma in children. Pul'monologiya 2002; 5: 33–39. (in Russ.)]
19. Зайцева О.В., Муртазаева О.А. Бронхиальная астма у детей: современные аспекты терапии. Вопросы современной педиатрии 2011; 10(6): 148–156. [Zaitseva O.V., Murtazaeva O.A. Bronchial asthma in children: modern aspects of therapy. Voprosy' sovremennoi pediatrii 2011; 10(6): 148–156. (in Russ.)]
20. Wilson A.M., Dempsey O.J., Sims E.J., Lipworth B.J. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. Clin Exp Allergy 2001; 31: 616–624. DOI: 10.1046/j.1365–2222.2001.01088.x

Поступила: 13.03.23

Received on: 2023.03.13

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.

Использование искусственного интеллекта для диагностики заболеваний и прогнозирования их исходов у новорожденных

Н.В. Харламова, И.Ф. Ясинский, М.А. Ананьева, Н.А. Шилова, С.Б. Назаров, Е.А. Матвеева, А.В. Будалова, Ю.А. Иваненкова

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

The use of artificial intelligence to diagnose diseases and predict their outcomes in newborns

N.V. Kharlamova, I.F. Yasinsky, M.A. Ananyeva, N.A. Shilova, S.B. Nazarov, E.A. Matveeva, A.V. Budalova, Yu.A. Ivanenkova

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

В последние годы в клиническую практику успешно внедряются современные модели искусственного интеллекта, в том числе нейронных сетей, что обусловлено высокой точностью функционирования и перспективностью их использования для диагностики и прогнозирования различных заболеваний.

Цель исследования. Совершенствование процессов диагностики заболеваний и прогнозирования их исходов у новорожденных с помощью нейросетевых технологий.

Материалы и методы. Исследование основано на статистически достоверном сборе данных анамнеза пациентов, математическом анализе, теории нечеткой логики и нейросетевых систем.

Результаты. Разработаны нейросетевые программы для прогнозирования течения постгипоксических нарушений сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей; определения вероятности возникновения у новорожденных таких тяжелых заболеваний, как церебральная лейкомаляция, внутримозговые кровоизлияния, гидроцефалия, некротизирующий энтероколит, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных, ранняя анемия недоношенных и их исходов; для прогнозирования физического и нервно-психического развития ребенка к возрасту одного года; для прогнозирования неблагоприятного исхода (смерть или формирование инвалидности со стойким нарушением здоровья) у детей, родившихся ранее 32 нед. Заключение. Разработанные искусственные нейросетевые программы могут быть использованы для персонализации лечебно-диагностического процесса и выхаживания новорожденных, в том числе глубоконедоношенных.

Ключевые слова: новорожденные, искусственная нейронная сеть, состояние здоровья, глубоконедоношенные, диагностика, прогнозирование.

Для цитирования: Харламова Н.В., Ясинский И.Ф., Ананьева М.А., Шилова Н.А., Назаров С.Б., Матвеева Е.А., Будалова А.В., Иваненкова Ю.А. Использование искусственного интеллекта для диагностики заболеваний и прогнозирования их исходов у новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(4): 108–114. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-108-114

In recent years, modern models of artificial intelligence, including neural networks, have been successfully introduced into clinical practice, due to the high accuracy of functioning and the prospects of their use for the diagnosis and prediction of various diseases. Purpose. To improve the processes of predicting and diagnosing diseases and their outcomes in newborns using neural network intelligent technologies.

Material and methods. The study is based on statistically reliable collection of patient history data, mathematical analysis, fuzzy logic theory and principles of trainable neural network systems.

Results. Neural network programs have been developed to predict the course of posthypoxic disorders of the cardiovascular system in newborns; to determine the probability of occurrence and outcomes in newborns of such significant diseases as cerebral leukomalacia, intracranial hemorrhages, hydrocephalus, necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, early anemia of prematurity; to predict the physical and neuropsychiatric development of a child to age of one year; and also to predict an unfavorable outcome (death or disability with persistent health problems) of children born earlier than 32 weeks of gestation.

Conclusion. The developed artificial neural network programs can be used for personification of the therapeutic and diagnostic process and nursing of newborns, including very preterm ones.

Key words: newborns, artificial neural network, health status, very preterm, diagnosis, prognosis.

For citation: Kharlamova N.V., Yasinsky I.F., Ananyeva M.A., Shilova N.A., Nazarov S.B., Matveeva E.A., Budalova A.V., Ivanenkova Yu.A. The use of artificial intelligence to diagnose diseases and predict their outcomes in newborns. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(4): 108–114 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-108-114

В последние годы набирает особую популярность внедрение искусственных нейронных сетей в клиническую медицинскую практику, что обусловлено высокой точностью функционирования современных нейросетевых моделей и перспективностью их использования в различных областях медицины для диагностики и прогнозирования заболеваний

[1–5]. В основе организации искусственных нейронных сетей лежит принцип работы биологических нейронных сетей: в искусственные нейроны поступают сигналы, которые суммируются, обобщаются, преобразуются и в дальнейшем выдают полученный результат. В зависимости от количества нейронов искусственные сети можно разделить на одно-

слойные, используемые для выполнения простых команд, и многослойные, обладающие значительно большей вычислительной способностью. Именно на основе многослойных искусственных нейронных сетей создаются различные автоматизированные системы диагностики и прогнозирования, системы автоматической классификации, анализа и сверки информации [4].

Преимущества использования искусственных нейронных сетей обусловлены их способностью к обучению и восприятию после обучения только необходимой и важной информации, способностью к фильтрации посторонних шумов, возможностью анализировать несколько параметров одновременно и работать с большим объемом данных. Кроме того, во время выполнения работы искусственная нейронная сеть находится в состоянии самообучения, что лежит в основе ее адаптации. В приложении к медицинской практике применение искусственных нейронных сетей позволяет значительно повысить специфичность метода, не снижая его чувствительность [1, 5, 6]. Таким образом, активное внедрение в клиническую медицинскую практику искусствен-

ных нейронных сетей способствует повышению точности диагностики заболеваний и прогноза, оказывает значительную дополнительную помощь в принятии врачебных решений.

В настоящее время в литературе имеется большое количество публикаций по использованию нейросетевых технологий в различных отраслях медицины: кардиологии, онкологии, пульмонологии, перинатологии, неврологии [7–15]. В педиатрии применение искусственных нейронных сетей не так обширно, как в других областях медицины. Тем не менее в доступной литературе имеются работы, показывающие высокую точность диагностики и прогнозирования определенных заболеваний детского возраста. Так, О.В. Алексеевой и соавт. [16] разработана программа нейросетевого анализа для дифференциальной диагностики рецидивирующей бронхолегочной патологии у детей. Тестирование разработанных авторами искусственных нейронных сетей показало их высокую точность. Диагностическая и прогностическая способность программы составили 95 и 92% соответственно.

Н.С. Резниченко и соавт. [17] использовали искусственные нейронные сети с целью диагностики синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, при этом точность прогноза составила 89%. Е.В. Славутская и соавт. [18] использовали искусственные нейронные сети для селективной оценки гендерных различий в эмоционально-волевой и интеллектуальной сферах детей в возрасте 10–11 лет. Авторы исследования использовали двухслойную сеть с прямой передачей сигнала и обратным распространением ошибки. Полученные результаты показали высокую эффективность применения нейронной сети, поскольку такой подход достаточно точно выделяет наиболее значимые психологические признаки, определяющие половые различия обследуемых детей.

Использование искусственных нейронных сетей в области неонатологии очень ограничено, что, несомненно, делает актуальным разработку и практическое внедрение данных технологий в этот раздел педиатрии.

Цель исследования: совершенствование процессов диагностики заболеваний и прогнозирования их исходов у новорожденных с помощью нейросетевых технологий.

Методология работы

Исследование основано на статистически достоверном сборе данных анамнеза пациентов, математическом анализе, теории нечеткой логики и принципах обучаемых нейросетевых систем. Необходимость применения интеллектуальных решений при информационном анализе обосновывается выраженным эмпирическим характером медицинской диагностики, а также нечетким установлением причинно-следственных связей между факторами, влияю-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Шилова Наталья Александровна — к.м.н., доц., ст. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, доцент кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0001–9623–2575
e-mail: shilova37@gmail.com

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

Ясинский Игорь Федорович — к.т.н., мл. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0002–3551–5923

Ананьева Мария Александровна — к.м.н., науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0002–8854–2642.

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

Матвеева Екатерина Александровна — к.м.н., ученый секретарь, врач-педиатр кабинета катамнеза Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0002–2366–610X

Будалова Анастасия Владимировна — врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, асс. кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии. Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0003–0499–9440

Иваненкова Юлия Андреевна — к.м.н., мл. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000–0001–6504–2664

153045 Иваново, ул. Победы, д. 20

щими на формирование точного прогноза развития болезни. Важным инструментом выполненных проектов служит технология сжатия данных с помощью нейросетевого автоэнкодера, позволяющая заменить вычислительно сложный метод главных компонент для выделения существенных информационных факторов анамнеза.

Первостепенное значение в работе имеет теория оптимизации функций. Задача обучения нейронной сети представляет собой процедуру поиска оптимального вектора весов нейронных связей. Чаще всего для этого используются различные версии алгоритма обратного распространения ошибки, являющегося реализацией метода градиента применительно к нейронным сетям. Серьезным недостатком градиентного способа, как известно, служит его неспособность выбираться из локальных экстремумов целевой функции. При этом рассмотрение многомерных пространств, образуемых параметрами медицинских задач, свидетельствует о значительном количестве таких локальных «ловушек». Эффективными способами преодоления возникающих препятствий признаны специализированные методы, а именно разработанный автором комбинированный метод глобальной оптимизации.

Результаты и обсуждение

В отделе неонатологии и клинической неврологии детского возраста Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова разработано несколько нейросетевых моделей для диагностики различных заболеваний и прогнозирования их исходов у новорожденных.

В 2009 г. разработана первая технология для прогнозирования течения постгипоксических нарушений сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей. Важный метод диагностики сердечно-сосудистых нарушений — оценка вариабельности ритма сердца. Метод основан на математическом анализе различных регистрируемых вариантов изменений ритма сердца. Частота ритма — чувствительный маркер состояния вегетативного равновесия, который быстро изменяется при адаптации новорожденного ко внеутробной жизни, физиологических нагрузках или патологических состояниях. Новорожденным с клиническими проявлениями нарушений сердечно-сосудистой системы на 3–4-е сутки жизни проводили электро- и эхокардиографическое исследование. Электрокардиограмму регистрировали на протяжении 5 мин во II стандартном отведении с последующей оценкой вариабельности ритма сердца. В динамике первого года жизни (в возрасте 6 мес и 1 года) на базе консультативно-диагностической поликлиники этим детям выполняли контрольные электрокардиографию и эхокардиографию. Конечными точками были восстановление функции сердечно-сосудистой

системы либо сохранение постгипоксических нарушений, в том числе нарушения реполяризации миокарда левого желудочка [19].

С целью выявления патологии сердечно-сосудистой системы были созданы две специализированные трехслойные нейронные сети (рис. 1). Для обучения и тестирования интеллектуальной нейронной сети оценивали вариабельность ритма сердца у 50 новорожденных детей. В последующем записи (в виде последовательности интервалов RR) доставляли для анализа на входной слой сети (в виде компьютерной программы). Выходной слой содержит один нейрон, который определяет, принадлежит пациент группе с данным типом расстройства или не принадлежит.

Обучение искусственных нейронных сетей состоит в нахождении оптимальных весовых коэффициентов связей между нейронами, погрешность ответа сети при которых стремится к нулю [12]. Обучение нейронной сети проводили комбинированным методом глобальной оптимизации, который включает генетический поиск с использованием каст, инерционную минимизацию, градиентный спуск, случайный поиск с памятью и улучшенный случайный поиск. Точность распознавания нарушений ST–T и других сохраняющихся к году жизни нарушений сердечно-сосудистой системы при использовании данного метода обучения искусственных нейронных сетей составила 91 и 82% соответственно.

В 2018 г. была разработана новая «Нейросетевая программная система прогнозирования состояния новорожденных» — Neuro_prognosis. Эта искусственная нейронная сеть функционирует по тому же принципу: после этапа обучения на основе извлеченной из базы данных заданной необходимой информации нейронная сеть определяет вероятность возникновения у новорожденных определенных групп заболеваний, а также прогнозирует исход этих заболеваний. Информация, подающаяся на вход нейронной сети, разделена на 3 блока: 1) состояние здоровья матери (анамнез жизни, течение беременности, родов) — 30 показателей; 2) состояние здоровья новорожденного ребенка — 15 показателей; 3) социально-бытовые

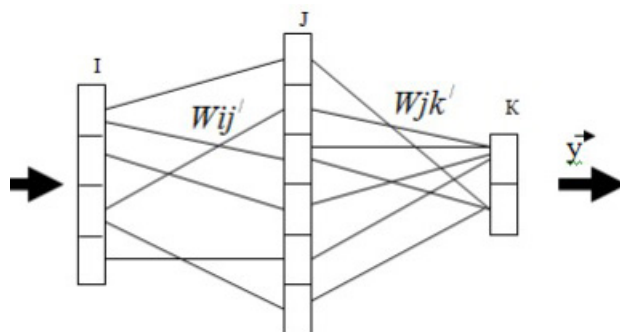


Рис. 1. Схема нейронной сети.

Fig. 1. Schematic representation of a neural network.

условия семьи — 5 показателей. На основе глубокого математического анализа введенных данных в специальных полях интерфейсной формы программы искусственная нейронная сеть оценивает вероятность развития у новорожденных таких тяжелых заболеваний, как церебральная лейкомаляция, внутричерепные кровоизлияния, гидроцефалия, некротизирующий энтероколит, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных. Эта программа позволяет также прогнозировать исход заболеваний (частичное или полное выздоровление или смерть). В зависимости от качества обучения соответствующих нейросетей точность распознавания заболеваний находится в диапазоне от 90 до 97% точных ответов.

В 2020 г. была разработана программа «Прогнозирование отклонений физического и нервно-психического развития глубоконедоношенных детей» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020619257). Эта искусственная нейронная сеть осуществляет анализ данных о новорожденном с целью формирования прогноза о состоянии здоровья ребенка к году жизни. Первый этап программы включает обучение весовых коэффициентов нейронной сети методом глобальной оптимизации и обратного распространения ошибки с использованием предварительно подготовленных образов пациентов. На втором этапе (рабочий режим программы) выполняется непосредственно прогноз состояния здоровья новорожденного. Входные данные, которые вводятся для анализа в специальных полях программы, включают массу тела, гестационный возраст, оценку по шкале Апгар, вид респираторной терапии, а также исследование вариабельности ритма сердца. Результат анализа выводится в виде заключения о задержке или нормальном физическом и нервно-психическом развитии (рис. 2). При заложенной максимальной погрешности реакции сигмоидальной функции 0,01 и 5000 эпох обучения удалось добиться точности прогнозирования на уровне 95,8%. При высокой вероятности задержки нервно-психического развития осуществляется указание характера отклонения — речевого или моторного. Архитектурно система является программной реализацией обученной искусственной нейронной сети со скрытыми слоями, осуществляющими прямое распространение и обработку входных сигналов.

В 2021 г. разработана автоматизированная интеллектуальная программа для прогнозирования неблагоприятного исхода у глубоконедоношенных детей, родившихся до 32-й недели гестации (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021663180). После предварительного обучения искусственной нейронной сети на заданном количестве образов в интерфейсной форме рабочего режима программы в специальных полях вводится информация о пациенте, которая включает клинико-анамнестические данные: наличие врожден-

ной пневмонии, срок гестации, наличие длительного безводного периода, оценка по шкале Апгар в конце 1-й и 5-й минут жизни, оценка тяжести дыхательных нарушений по шкале Сильверман, параметры физического развития при рождении, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), наличие гемодинамически значимого функционирующего артериального протока. После заполнения всех полей запускается рабочий режим программы и выдается оценка риска неблагоприятного исхода у глубоко-недоношенных новорожденных (летальный исход или формирование инвалидности со стойким нарушением здоровья). При получении оценки менее 0,5 прогнозируется низкий риск наступления неблагоприятного исхода, при этом точность результата выше, если оценка ближе к 0. При получении оценки более 0,5 прогнозируется высокий риск неблагоприятного исхода, при этом точность результата выше, если оценка ближе к 1 (рис. 3). Двадцать тысяч итераций обучения в выборке 138 случаев позволили получить распознаваемость в 86,3%.

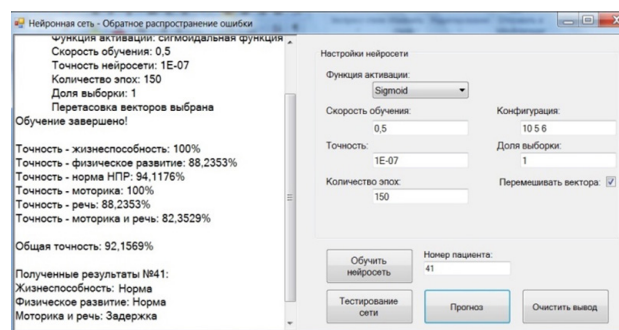


Рис. 2. Электронный вид нейросетевой программы по прогнозированию развития детей, родившихся глубоконедоношенными, в возрасте 1 года.

Fig. 2. Electronic form of a neural network program for predicting the development of children born preterm at the age of 1 year.

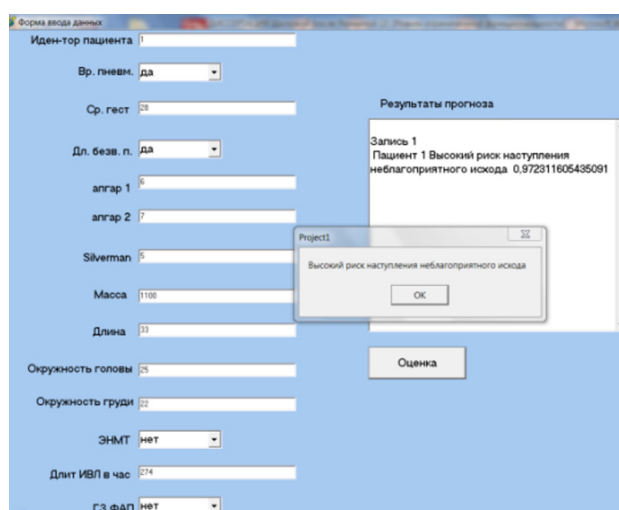


Рис. 3. Пример оценки риска (высокий риск) развития неблагоприятного исхода.

Fig. 3. An example of risk assessment (high risk) of the development of an unfavorable outcome in deeply premature newborns.

В 2021 г. также была разработана и внедрена в клиническую практику нейросетевая программа «Прогнозирование развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубококондошенных детей» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2021614986). Данная искусственная нейронная сеть осуществляет глубокий математический анализ входных данных о состоянии глубококондошенного новорожденного при рождении и в течение первых суток жизни с целью формирования прогноза развития внутрижелудочковых кровоизлияний в раннем неонатальном периоде. Данная компьютерная программа также проходит 2 этапа работы: предварительное обучение искусственной нейронной сети на заданном количестве случаев и выполнение анализа с формированием заключения о вероятности развития внутрижелудочкового кровоизлияния после ввода необходимых данных у конкретного пациента. Входные клинические данные включают оценку по шкале Апгар в конце 5-й минуты жизни, гестационный возраст, длительность первичной реанимации в родильном зале, концентрацию нейромодулина (GAP-43, нг/мл) в крови и показатели амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии в первые 7 дней жизни. Если определяется высокая вероятность развития внутрижелудочкового кровоизлияния, то программа указывает на наиболее вероятную степень тяжести кровоизлияния (I, II или III–IV; рис. 4). Наличие внутрижелудочкового кровоизлияния распознается с достоверностью 92,5%, а степень его тяжести — 76,9%.

Вслед за этой разработкой в 2022 г. создана программа для ЭВМ «Прогнозирование риска развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний у глубококондошенных новорожденных (нейронная сеть)» преимущественно с учетом качественных параметров тромбоцитов крови (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022664020). Принцип работы этой искусственной нейронной сети аналогичен принципу предыдущей разработки. Показатели, которые вводятся перед анализом, включают срок гестации, наличие родовой кровопотери при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты, массу и длину тела при рождении, оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, факт проведения ИВЛ в родильном зале и концентрацию кислорода при ее проведении, а также количество лейкоцитов в крови в 1-е сутки жизни, концентрацию С-реактивного белка в крови в 1-е сутки жизни, количество больших форм тромбоцитов (Large Plt, 10^3 cells), количество тромбоцитов в крови (PLT, 10^3 cells) в 1–3-и сутки, среднюю концентрацию компонентов тромбоцитов (MPC, g/dl), ширину распределения тромбоцитов по объему (PDW, %). Прогноз формируется с точностью 98% (рис. 5).

В 2022 г. также разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ «Прогнозирование развития ран-

Рис. 4. Процедура анализа по прогнозированию риска развития внутрижелудочкового кровоизлияния у глубококондошенных новорожденных (второй этап работы искусственной нейронной сети).

Fig. 4. The procedure for performing an analysis to predict the risk of intraventricular hemorrhage in deeply premature newborns (Stage 2 of the artificial neural network).

Рис. 5. Ввод данных и выполнение анализа по прогнозированию риска развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний у глубококондошенных новорожденных.

Fig. 5. Data entry and analysis for predicting the risk of severe intraventricular hemorrhages in deeply premature newborns.

Рис. 6. Ввод данных и выполнение анализа по прогнозированию риска развития ранней анемии у глубококондошенных детей.

Fig. 6. Data entry and analysis for predicting the risk of early anemia in preterm infants.

ней анемии у глубоко недоношенных детей (нейронная сеть)» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022614345). После предварительного обучения искусственной нейронной сети (первый этап работы) в специально заданных полях на интерфейсной форме программы вводятся данные о пациенте: гестационный возраст, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, окружность груди и головы, наличие дыхательной недостаточности и ряд лабораторных показателей (уровень гемоглобина на 3–5-е сутки, уровень белка-3, связывающего инсулиноподобный фактор роста, на 3–5-е сутки, растворимый рецептор трансферина на 3–5-е сутки). При переходе в рабочий режим (второй этап работы) в результате обработки полученной информации про-

грамма выдает заключение о вероятности развития ранней анемии у глубоко недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде (рис. 6). Прогнозирование ранней анемии недоношенных нейросетевым способом показывает точность 71,7%.

Заключение

Таким образом, разработанные группой наших сотрудников нейросетевые программы имеют важное значение для прогнозирования нарушений состояния здоровья новорожденных детей, в том числе родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, что имеет большое значение для оптимизации и персонификации ведения пациентов, в том числе с ранних этапов их развития.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Выхулейская М.В., Крайнова И.Н., Грибанов А.В. Нейросетевые технологии в диагностике заболеваний (обзор). Журнал медико-биологических исследований 2018; 6(3): 284–294. [Vyucheyetskaya M.V., Krainova I.N., Gribanov A.V. Neural network technologies in the diagnosis of diseases (review). Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy 2018; 6(3): 284–294. (in Russ.)] DOI: 10.17238/issn25421298.2018.6.3.284
2. Басова Л.А., Карякина О.Е., Мартынова Н.А., Кочорова Л.В. Прогнозирование послеоперационных осложнений на основе нейросетевых технологий. Вестник новых медицинских технологий 2015; 22(4): 117–121. [Basova L.A., Karyakina O.E., Martynova N.A., Kochorova L.V. Prediction of postoperative complications based on neural network technologies. Vestnik novykh meditsinskikh tehnologii 2015; 22(4): 117–121. (in Russ.)] DOI: 10.12737/17035
3. Кравченко В.О. Методы использования искусственных нейронных сетей в медицине. Устойчивое развитие науки и образования 2018; 6: 266–270. [Kravchenko V.O. Methods of using artificial neural networks in medicine. Ustoichivoe razvitie nauki i obrazovaniya 2018; 6: 266–270. (in Russ.)].
4. Головинова В.Ю., Киреев С.Г., Котенко П.К., Минаев Ю.Л., Штамбург И.Н., Кузьмин С.Г. Нейросетевые модели прогнозирования заболеваемости в организованных коллективах. Вестник Российской военно-медицинской академии 2014; 3(47): 150–154. [Golovinova V.Yu., Kireev S.G., Kotenko P.K., Minaev Yu.L., Shtamburg I.N., Kuzmin S.G. Neural network models of morbidity prediction in organized collectives. Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii 2014; 3(47): 150–154. (in Russ.)]
5. Фаустова К.И. Нейронные сети: применение сегодня и перспективы развития. Территория науки 2017; 4: 83–87. [Faustova K.I. Neural networks: application today and prospects for development. Territoriya nauki 2017; 4: 83–87. (in Russ.)]
6. Мелихова О.А., Вепринцева О.В., Чумичев В.С., Джамбинов С.В., Гайдуков А.Б. Режимы обучения в искусственных нейронных сетях. Инновации в науке 2016; 1(50): 17–22. [Melikhova O.A., Veprintseva O.V., Chumicheva V.S., Dzhambinov S.V., Gaidukov A.B. Learning modes in artificial neural networks. Innovatsii v nauke 2016; 1(50): 17–22. (in Russ.)]
7. Caliskan A., Yuksel M.E. Classification of Coronary Artery Disease Data Sets by Using a Deep Neural Network. Euro Biotech J 2017; 1(4): 271–277.
8. Ясницкий Л.Н., Думлер А.А., Богданов К.В., Полещук А.Н., Черепанов Ф.М., Макурина Т.В., Чугайнов С.В. Диагностика и прогнозирование течения заболеваний сердечно-сосудистой системы на основе нейронных сетей. Медицинская техника 2013; 3(279): 42–44. [Yasnitskiy L.N., Dumler A.A., Bogdanov K.V., Poleshchuk A.N., Cherepanov F.M., Makurina T.V., Chugainov S.V. Diagnosis and prediction of the course of diseases of the cardiovascular system based on neural networks. Meditsinskaya tekhnika 2013; 3(279): 42–44. (in Russ.)]
9. Sanoob M.U., Madhu A., Ajesh K., Varghese S.M. Artificial Neural Network for Diagnosis of Pancreatic Cancer. IJCI 2016; 5 (2): 41–49. DOI: 10.5121/ijci.2016.5205
10. Ганцев Ш.Х., Зимичев А.А., Хрисанов Н.Н., Климентьева М.С. Применение нейронной сети в прогнозировании рака мочевого пузыря. Медицинский вестник Башкортостана 2010; 3: 44–47. [Gantsev Sh.Kh., Zimichev A.A., Khrisanov N.N., Klimentyeva M.S. The use of a neural network in predicting bladder cancer. Meditsinskii vestnik Bashkortostana 2010; 3: 44–47. (in Russ.)]
11. Макарова Л.С., Семерякова Е.Г. Разработка решающих правил для системы поддержки принятия решений дифференциальной диагностики бронхиальной астмы. Вестник науки Сибири 2012; 3(4): 162–167. [Makarova L.S., Semeryakova E.G. Development of decisive rules for the decision support system of differential diagnosis of bronchial asthma. Vestnik nauki Sibiri 2012; 3(4): 162–167. (in Russ.)]
12. Панова И.А., Рокотьянская Е.А., Ясинский И.Ф., Малышкина А.И., Назаров С.Б., Парейшвили В.В., Богатова И.К. Использование нейросетевой технологии для прогнозирования преэклампсии у беременных с хронической артериальной гипертензией. Современные технологии в медицине 2018; 10(4): 151–158. [Panova I.A., Rokotyanskaya E.A., Yasinsky I.F., Malysheva A.I., Nazarov S.B., Pareishvili V.V., Bogatova I.K. The use of neural network technology to predict preeclampsia in pregnant women with chronic arterial hypertension. Sovremennye tehnologii v meditsine 2018; 10(4): 151–158. (in Russ.)] DOI: 10.17691/stm2018.10.4.18
13. Рокотьянская Е.А., Панова И.А., Малышкина А.И., Фетисова И.Н., Фетисов Н.С., Харламова Н.В., Кулигина М.В. Технологии прогнозирования преэклампсии. Современные технологии в медицине. 2020; 12(5): 78–86. [Rokotyanskaya E.A., Panova I.A., Malysheva A.I., Fetisova I.N., Fetisov N.S., Kharlamova N.V., Kuligina M.V. Technologies for predicting preeclampsia. Sovremennye tekhnologii v meditsine 2020; 12(5): 78–86. (in Russ.)]

- nologii v meditsine 2020; 12(5): 78–86. (in Russ.)) DOI: 10.17691/stm2020.12.5.09
14. Mantzaris D., Vrizas M., Trougakos S., Priska E., Vadikolias K. Artificial Neural Networks for Estimation of Dementias Types. *Artif Intell Appl* 2014; 1(1): 74–82.
 15. Lins A.J.C.C., Muniz M.T.C., Garcia A.N.M., Gomes A.V., Cabral R.M., Bastos-Filho C.J.A. Using Artificial Neural Networks to Select the Parameters for the Prognostic of Mild Cognitive Impairment and Dementia in Elderly Individuals. *Comput Methods Programs Biomed* 2017; 152: 93–104. DOI: 10.1016/j.cmpb.2017.09.013
 16. Алексеева О.В., Россиев Д.А., Ильенкова Н.А. Применение искусственных нейронных сетей в дифференциальной диагностике рецидивирующего бронхита у детей. *Сибирское медицинское обозрение* 2010; 6: 75–79. [Alekseeva O. V., Rossiev D.A., Ilyenkova N.A. The use of artificial neural networks in the differential diagnosis of recurrent bronchitis in children. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2010; 6: 75–79. (in Russ.)]
 17. Резниченко Н.С., Шилов С.Н. Использование нейросетевой системы для диагностики синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. *Медико-биологические науки* 2014; 1: 48–54. [Reznichenko N.S., Shilov S.N. Using a neural network system to diagnose attention deficit hyperactivity disorder. *Mediko-biologicheskie nauki* 2014; 1: 48–54. (in Russ.)]
 18. Славутская Е.В., Славутский Л.А. Использование искусственных нейронных сетей для анализа гендерных различий младших подростков. *Психологические исследования* 2012; 5(23): 4. [Slavutskaya E.V., Slavutsky L.A. Using artificial neural networks to analyze gender differences in younger adolescents. *Psikhologicheskie issledovaniya* 2012; 5(23): 4. (in Russ.)]
 19. Чаша Т.В., Харламова Н.В., Климова О.И., Ясинский Ф.Н., Ясинский И.Ф. Применение нейронных сетей для прогнозирования течения постгипоксических нарушений сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей. *Вестник Ивановского государственного энергетического университета* 2009; 4: 57–59. [Chasha T.V., Kharlamova N.V., Klimova O.I., Yasinsky F.N., Yasinsky I.F. The use of neural networks to predict the course of posthypoxic disorders of the cardiovascular system in newborns. *Vestnik Ivanovskogo gosudarstvennogo energeticheskogo universiteta* 2009; 4: 57–59. (in Russ.)]

Поступила: 21.03.23

Received on: 2023.03.21

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Самуил Юрьевич Каганов (К 100-летию со дня рождения)

Ю.Л. Мизерницкий, Е.С. Рынгаченко

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

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Рынгаченко Е.С. Самуил Юрьевич Каганов (К 100-летию со дня рождения). Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68;(4): 115–90. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-115-118

Samuil Yurjevich Kaganov (on the 100th anniversary of him birth)

Yu.L. Mizernitsky, E.S. Ryngachenko

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

For citation: Mizernitsky Yu.L., Ryngachenko E.S. Samuil Yurjevich Kaganov (on the 100th anniversary of him birth). Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68;(4): 115–114 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-115-118

Исполнилось 100 лет со дня рождения выдающегося ученого, заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Самуила Юрьевича Каганова — одного из основоположников отечественной педиатрической пульмонологии.

Самуил Юрьевич Каганов родился 11 сентября 1923 г. в городе Золотоноша Днепропетровской области. Сразу после окончания в 1941 г. средней школы №379 в Москве был призван в действующую армию. После короткой учебы в Высшем военно-морском училище (1941–1942) участвовал в составе батальона морской пехоты в боях на северном Кавказе, где получил тяжелое ранение.

В 1948 г. он с отличием окончил 1-й Московский ордена Ленина медицинский институт (ныне ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)), и с этого времени вся дальнейшая жизнь С.Ю. Каганова была связана с Московским научно-исследовательским институтом педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ (ныне ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова), где прошел путь от ординатора до руководителя отдела пульмонологии, на посту которого оставался до 2003 г. В течение ряда лет (1966–1969) Самуил Юрьевич был также заместителем директора по науке.

Во многом благодаря ему пульмонология детского возраста оформилась в самостоятельное научное направление, а Самуила Юрьевича Каганова по праву считают одним из основоположников отечественной педиатрической пульмонологии. Его научные труды посвящены вопросам диагностики, патогенеза, клинических проявлений и лечения пневмонии, острых и хронических инфекционно-воспалительных, а также аллергических заболеваний



легких у детей, врожденным и наследственным поражениям бронхолегочной системы, организации пульмонологической помощи детям, проблемам клинической фармакологии, функциональной диагностики и экопатологии легких. Кандидатская (1952) и докторская (1965) диссертации посвящены проблемам хронической пневмонии, ученое звание профессора присвоено в 1966 г.

Значительная часть патологии легких у детей в 50–60-е годы прошлого века поглощалась общим термином «хронические неспецифические заболевания легких». Именно С.Ю. Кагановым и его сотрудниками были заложены и внедрены в практику основы их дифференциальной диагностики, позволившие вычленив из общей массы целый ряд

ранее не диагностируемых заболеваний врожденной, наследственной, аллергической и иной природы, были впервые у детей описаны аллергический бронхолегочный аспергиллез, гиперчувствительный пневмонит, стала уже в раннем возрасте диагностироваться бронхиальная астма.

Важным вектором развития функциональной диагностики стала респираторная акустика. Метод бронхофонографии как одно из ее направлений зародился при непосредственном активном участии профессора С.Ю. Каганова. Вместе с учеными Московского энергетического института им был получен Патент на «Способ регистрации высокочастотных дыхательных шумов». В настоящее время это направление активно и успешно развивается в нашей стране с участием профессора Н.А. Геппе и других исследователей, находит все большее внедрение в практику.

Самуилом Юрьевичем и его сотрудниками разработана и успешно реализована Всероссийская комплексная целевая научно-практическая программа «Снижение смертности детей от пневмонии» (1984–1990), генеральная цель которой состояла в ликвидации пневмонии как ведущей причины младенческой смертности. Смертность снизилась тогда в 2,5 раза, что было большим успехом. Этим было доказано, что пневмония — это управляемая причина детской смертности.

Разработанной Самуилом Юрьевичем классификацией бронхиальной астмы у детей долгие годы пользовались педиатры СССР. При поддержке академика А.Г. Чучалина под руководством С.Ю. Каганова и Н.А. Геппе была разработана первая Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», позволившая унифицировать подходы педиатров к этому заболеванию (1997). С.Ю. Каганов был инициатором развития нового большого направления — экопатологии в пульмонологии детского возраста. В 1973 г. на клинической базе Детской инфекционной больницы №30 (позднее №12) г. Москвы было открыто первое в стране отделение респираторных аллергозов для детей раннего возраста.



С.Ю. Каганов (1941)

Много внимания С.Ю. Каганов уделял воспитанию научных кадров. Им создана крупная школа педиатров-пульмонологов. При его научном консультировании и/или руководстве защищено 63 диссертации (в том числе 13 докторских), посвященных актуальным проблемам педиатрической пульмонологии. Среди его учеников — профессора, руководители кафедр медицинских институтов и отделов научно-исследовательских институтов.

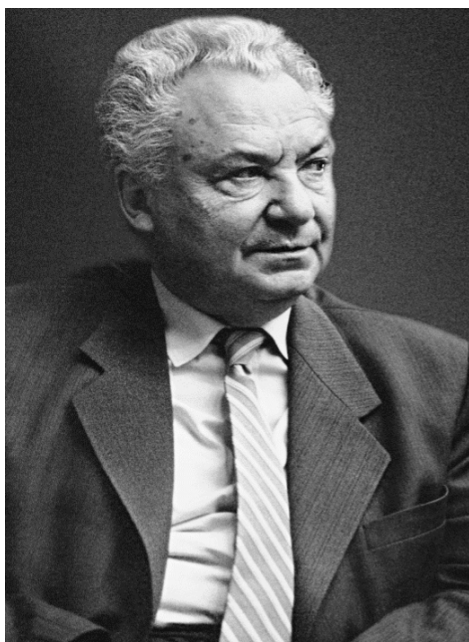
По инициативе Самуила Юрьевича Минздравом Российской Федерации на базе отделения пульмонологии института был организован Детский научно-практический пульмонологический центр, стали проводиться ежегодные выездные межрегиональные научно-практические конференции по актуальным проблемам заболеваний органов дыхания у детей и подростков, с 2001 г. стал издаваться ежегодник «Пульмонология детского возраста: проблемы и решения».

С.Ю. Каганов — автор более 250 публикаций, в том числе 7 монографий и 4 изобретений. Труды С.Ю. Каганова отличаются широким охватом про-



Обходы профессора С.Ю. Каганова в клинике (60-е и 80-е годы XX века)





блем, актуальностью, фундаментальностью, тесной связью с практикой здравоохранения. Его имя хорошо известно как в нашей стране, так и за ее пределами.

Профессор С.Ю. Каганов на протяжении 30 лет (1962–1992) был ответственным секретарем редколлегии журнала «Вопросы охраны материнства и детства», а в 1992–2002 гг. — заместителем главного редактора журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии», членом редколлегии журнала «Пульмонология». С.Ю. Каганов организовал и возглавил пульмонологическую секцию Московского общества детских врачей. Авторитет С.Ю. Каганова всегда привлекал к нему единомышленников, коллег, собиравшихся вокруг своего Учителя.

С.Ю. Каганов награжден целым рядом боевых и трудовых государственных наград, а в 1994 г. удостоен звания заслуженного деятеля науки Российской Федерации. Умер С.Ю. Каганов на 82-м году жизни 27 июня 2005 г.

С.Ю. Каганов был прекрасным врачом, предельно внимательным и чутким к больным детям и их родителям. Его как талантливого, кристально честного и мужественного человека сравнивали с «большой глыбой на горизонте отечественной

пульмонологии детского возраста». Мудрость, принципиальная требовательность и одновременно доброжелательность справедливо снискали ему уважение и любовь окружающих.

Несмотря на то что С.Ю. Каганова с нами нет уже около 20 лет, продолжает звучать его имя, высказанные им в свое время суждения о направлениях и перспективах развития пульмонологии детского возраста, с успехом развивается созданная им школа учеников и последователей. Усилиями учеников претворяются в жизнь его идеи в отношении развития таких направлений, как респираторная акустика, интерстициальные поражения легких, роль грибковой сенсibilизации в хронической патологии легких у детей, трудные для лечения формы бронхиальной астмы, гиперчувствительный пневмонит и др. Многие из идей Самуила Юрьевича оказались пророческими, определившими на годы вперед развитие пульмонологии детского возраста. В канун 100-летия со дня рождения Учителя мы с глубоким удовлетворением вспоминаем его напутствия и чтим его память. Даже будучи вне рамок Интернета, в условиях труднодоступных международных баз данных он на основании клинического чутья предвидел много дальше перспективы развития детской пульмонологии, чем иные зарубежные эскулапы того времени.

Самуил Юрьевич — ветеран и инвалид Великой Отечественной войны. Он был большим патриотом своей страны, всегда воспитывавшим своих учеников в духе высокого профессионализма и человеческой порядочности. Знавшие его лично всегда отмечали тонкое чувство юмора, коммуникабельность, открытость новым идеям и колоссальное трудолюбие этого Человека. В канун юбилея в Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии была утверждена ежегодная премия имени профессора С.Ю. Каганова за важный вклад в развитие отечественной педиатрической пульмонологии.

Добрая память о Самуиле Юрьевиче Каганове бережно сохраняется в сердцах коллег и учеников, всех, знавших его, а для последующих поколений врачей его жизнь является ярким примером служения педиатрии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Каганов С.Ю. О классификации бронхиальной астмы у детей. Вопросы охраны материнства и детства 1963; 11: 15–21. [Kaganov S.Yu. On the classification of bronchial asthma in children. *Voprosy okhrany materinstva i detstva* 1963; 11: 15–21. (in Russ.)]
2. Каганов С.Ю., Розинова Н.Н., Голикова Т.М., Мизерницкая О.Н., Чистяков Г.М. Хронические заболевания легких у детей и критерии их диагностики. М.: Медицина, 1979; 248. [Kaganov S.Yu., Rozinova N.N., Golikova T.M., Mizernitskaya O.N., Chistyakov G.M. *Chronic lung diseases in children and criteria for their diagnosis*. Moscow: Meditsina, 1979; 248. (in Russ.)]
3. Каганов С.Ю. Проблемы клинической фармакологии в пульмонологии детского возраста. Перспективы научных исследований в педиатрии. М., 1979: 51–62. [Kaganov S.Yu. *Problems of clinical pharmacology in pediatric pulmonology. Perspektivy nauchnykh issledovaniy v pediatrii*. Moscow, 1979: 51–62. (in Russ.)]
4. Каганов С.Ю. (ред.) Респираторные аллергозы у детей. М.: Медицина, 1980; 152. [S.Yu. Kaganov (ed.) *Respira-*

- tory allergois in children. Moscow: Meditsina, 1980; 152. (in Russ.)]
5. Каганов С.Ю. (ред.) Организация работы пульмонологического педиатрического центра. М.: Медицина, 1982; 128. [S.Yu. Kaganov (ed.) Organization of the work of the pulmonological pediatric center. Moscow: Medicina, 1982; 128. (in Russ.)]
6. Вельтишев Ю.Е., Каганов С.Ю., Таль В. (ред.) Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. М.: Медицина, 1986; 304. [Yu.E. Veltishchev, S.Yu. Kaganov, V. Tal' (ed.) Congenital and hereditary lung diseases in children. Moscow: Meditsina, 1986; 304. (in Russ.)]
7. Каганов С.Ю., Зелинская Д.И. Республиканская целевая научно-практическая программа «Снижение смертности от пневмонии» и ее реализация. Вопросы охраны материнства и детства 1991; 4: 5–9. [Kaganov S.Yu., Zelinskaya D.I. Republican target scientific-practical program «Decrease in mortality from pneumonia» and its implementation. Voprosy okhrany materinstva i detstva 1991; 4: 5–9. (in Russ.)]
8. Малышев В.С., Манюков, Медведев В.Т., Каганов С.Ю. и др. Способ регистрации дыхательных шумов, обусловленных бронхолегочной патологией у детей: патент РФ №5062396. Бюллетень изобретений. 1995; 18. [Malyshchev V.S., Manyukov, Medvedev V.T., Kaganov S.Yu. et al. Method for recording breath sounds caused by bronchopulmonary pathology in children: RF patent No. 5062396. Bulletin izobreteniy. 1995; 18. (in Russ.)]
9. Каганов С.Ю., Вельтишев Ю.Е. (ред.) Пневмонии у детей. М.: Медицина, 1995. [S.Yu. Kaganov, Yu.E. Veltishchev (ed.) Pneumonia in children. Moscow: Meditsina, 1995. (in Russ.)]
10. Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Нестеренко В.Н., Мизерницкий Ю.Л. Хронические бронхолегочные болезни у детей как проблема современной педиатрии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 1998; 1: 10–17. [Kaganov S.Yu., Rozinova N.N., Nesterenko V.N., Mizernitskiy Yu.L. Chronic bronchopulmonary diseases in children as a problem of modern pediatrics. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 1998; 1: 10–17. (in Russ.)]
11. Каганов С.Ю. (ред.) Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 1999. [S.Yu. Kaganov (ed.) Bronchial asthma in children. Moscow: Meditsina, 1999. (in Russ.)]
12. Каганов С.Ю., Розина Н.Н. Пульмонология детского возраста и ее насущные проблемы. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2000; 6: 6–11. [Kaganov S.Yu., Rozinova N.N. Pulmonology of childhood and its pressing problems. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2000; 6: 6–11. (in Russ.)]
13. Каганов С.Ю. (ред.) Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Под ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. Москва: Медпрактика-М, 2002 (1). [S.Yu. Kaganov (ed.) Pharmacotherapy in pediatric pulmonology. Rukovodstvo po farmakoterapii v pediatrii i detskoj khirurgii. Ed. by A.D. Tsaregorodtsev, V.A. Tabolin. Moscow: Medpraktika-M, 2002. (in Russ.)]
14. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М., 1997; 96. [National program «Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention». Moscow, 1997; 96. (in Russ.)]
15. Каганов С.Ю., Мизерницкий Ю.Л. (ред.). Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Москва — Ярославль; Ньюанс; 2001; 1 [S.Yu. Kaganov, Yu.L. Mizernitskiy (ed.). Pulmonologiya detskogo vozrasta: problem i resheniya. Moscow — Yaroslavl; Nyuans; 2001; 1. (in Russ.)]
16. Каганов Самуил Юрьевич. Этапы большого пути (1927–2012). Под ред. А.Д. Царегородцева, В.В. Дина, Ю.Л. Мизерницкого. М.: Прессарт, 2012: 395–396. [Kaganov Samuil Yurievich. Etapy bolshogo puti (1927–2012). Ed. by A.D. Tsaregorodtsev, V.V. Dlin, Yu.L. Mizernitskiy. Moscow: Pressart, 2012: 395–396. (in Russ.)]