



РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 68

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

5.2023

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
Генпе 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

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

5.2023

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 «Nacionalnaja pediatricheskaja akademija nauki i innovacij» /

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

Nekommercheskaja organizacija «Rossijskaja asociacija pediatricheskih centrov» /

Non-profit organization «Russian Association of Pediatric Centers»

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

Vladimir V. Dlin, MD, PhD, Prof., Deputy Director of Academician 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
Kobrinsky B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Krapivkin A.I., MD, PhD, Moscow, Russia

Kuchеров 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
Dobrovanov 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>

ПЕРЕДОВАЯ

Сабитова А.М., Анохин В.А., Халиуллина С.В.,
Фаткуллина Г.Р., Евдокимова А.Э.
Парэховирусные инфекции у детей: современные
представления

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Шайдуллина М.Р., Мансурова А.Т.
Особенности эндокринной регуляции пластических
процессов у недоношенных детей и детей, малых
для гестационного возраста

Волгина С.Я., Сачкова О.Г., Садыков М.М.,
Гамирова Р.Г.
Клинические особенности постковидного синдрома
у детей

Николаева И.В., Семенова Д.Р., Шайхиева Г.С.
Современные представления о клебсиеллезной инфек-
ции у детей

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Халиуллина С.В., Поздняк В.А., Анохин В.А.,
Хаертынов Х.С., Курбанова Г.М., Закирова А.М.
Клинико-патогенетические характеристики диарейно-
го синдрома при COVID-19 у детей

Халиуллина С.В., Анохин В.А., Раимова Ю.А.,
Насырова Э.И., Сабитова А.М., Евдокимова А.Э.,
Маннанова Э.Ф.
Состояние Т-клеточного иммунитета детей при соче-
танном инфицировании SARS-CoV-2 и герпесвирусами

Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М.,
Самороднова Е.А., Волянюк Е.В., Рашитова Э.Л.,
Яздани Е.В.
Колонизационная резистентность букальных эпите-
лиоцитов в оценке мукозального иммунитета у детей
с рекуррентными респираторными заболеваниями

Морозов В.И., Нуритдинов И.Н., Морозов Д.В.
Анализ осложнений нейрогенной дисфункции мочево-
го пузыря у детей

Рылова Н.В., Самойлов А.С., Жолинский А.В.,
Большаков И.В.
Оценка показателей свободного и связанного карнити-
на у юных спортсменов

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Габитова Н.Х., Черезова И.Н., Казакова Ф.М.,
Осипова И.В.
Транзиторный миелодиспластический синдром у но-
ворожденного ребенка

Бабинцева А.А., Садыкова Д.И., Звегинцева К.О.
Дистрофический буллезный эпидермолиз у новорож-
денного

Рахмаева Р.Ф., Сагеева Г.И., Артыкова Н.А.,
Мингачева Н.Р., Данилаева Н.М., Камалова А.А.
Перинатальная форма болезни Ниманна–Пика
тип С на фоне субстрат-редуцирующей терапии

Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Сафина Ф.М.,
Емельянова П.Н., Бахтигузина Т.К., Сабитова А.М.
Случай герпетиформной экземы Капоши у ребенка
4 мес

EDITORIAL

5 Sabitova A.M., Anokhin V.A., Khaliullina S.V.,
Fatkulmina G.R., Evdokimova A.E.
Human parechovirus infections in children: modern con-
cepts

LITERATURE REVIEWS

11 Shaydullina M.R., Mansurova A.T.
Specific features of endocrine regulation of plastic processes
in premature infants and children small for gestational age

17 Volgina S.Ya., Sachkova O.G., Sadykov M.M.,
Gamirova R.G.
Clinical features of post-COVID-19 syndrome in children

22 Nikolaeva I.V., Semenova D.R., Shaikhiyeva G.S.
Current insight into klebsiella infection in children

ORIGINAL ARTICLES

30 Khaliullina S.V., Pozdniak V.A., Anokhin V.A.,
Khaertynov Kh.S., Kurbanova G.M., Zakirova A.M.
Clinical and pathogenetic features of diarrheal syndrome
in COVID-19 in children

37 Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Raimova Yu.A.,
Nasyrova E.I., Sabitova A.M., Evdokimova A.E.,
Mannanova E.F.
T-cell immunity status of children with combined infection
with SARS-CoV-2 and human herpesviruses

45 Pikuza O.I., Faizullina R.A., Zakirova A.M.,
Samorodnova E.A., Volianuk E.V., Rashitova E.L.,
Yazdani E.V.
Colonization resistance of buccal epitheliocytes as an indi-
cator of mucosal immune homeostatic resources in children
with recurrent respiratory diseases

53 Morozov V.I., Nuritdinov I.N., Morozov D.V.
Analysis of complications of neurogenic bladder dysfunction
in children

61 Rylova N.V., Samoilov A.S., Zholinsky A.V.,
Bolshakov I.V.
Evaluation of free and bound carnitine in young athletes

CLINICAL CASES

65 Gabitova N.Kh., Cherezova I.N., Kazakova F.M.,
Osipova I.V.
Transient myelodysplastic syndrome in a newborn

70 Babintseva A.A., Sadykova D.I., Zvegintseva K.O.
Dystrophic bullous epidermolysis in a newborn

73 Rakhmaeva R.F., Sageeva G.I., Artykova N.A.,
Mingacheva N.R., Danilaeva N.M., Kamalova A.A.
Perinatal form of Niemann–Pick disease type C on the back-
ground of substrate-reducing therapy

78 Fatkulmina G.R., Anokhin V.A., Safina F.M.,
Emel'yanova P.N., Bakhtiguzina T.K., Sabitova A.M.
A case of Kaposi's varicelliform eruption in a 4-month-old
child

Сафина А.И., Михайлова Т.В., Закиров И.И., Сулейманова И.М.
Острое повреждение почек как дебют муковисцидоза у ребенка 1-го года жизни

Ишбулдина А.В., Рахмаева Р.Ф., Камалова А.А., Усова Д.В., Хазиева А.М., Нигматуллина А.М., Зайнетдинова М.Ш.

Саркопеническое ожирение у ребенка с гликогенозом IXa типа в сочетании с эозинофильным эзофагитом и болезнью Легга—Кальве—Пертеса

Садыкова Д.И., Грознова О.С., Пирогова Г.В., Слестникова Е.С., Галимова Л.Ф., Фирсова Н.Н., Кучерявая А.А., Халиуллина Ч.Д.

Диагностика сочетанной наследственной сердечно-сосудистой патологии у подростка

Мельникова Ю.С., Садыкова Д.И., Макарова Т.П., Ясав Д.М., Хамидуллин А.Ф., Бикмуллин М.Ф.
Сложности диагностики болезни мойя-мойя

Макарова Т.П., Садыкова Д.И., Фирсова Н.Н., Сабирова Д.Р., Кучерявая А.А., Мельникова Ю.С., Сергина А.В., Сергина П.В., Гимадиева А.И.

Гемофагоцитарный синдром и аневризмы коронарных артерий у ребенка с болезнью Kawasaki

Кулакова Г.А., Соловьева Н.А., Волгина С.Я., Курмаева Е.А., Калинина О.В., Каюмова И.И., Зарва Л.А.

Редкий случай кожного мастоцитоза в практике педиатра

Хакимова Р.Ф., Камалова А.А., Ахматова Ю.М., Тарасова Д.Э., Поляков Н.С., Хабибуллина А.Р., Кузнецова А.Г.

Рецидивирующее течение эозинофильного эзофагита у подростка

ОБМЕН ОПЫТОМ

Курмаева Е.А., Кулакова Г.А., Соловьева Н.А., Волгина С.Я., Иванов Р.В.

Трудный диагноз в педиатрии на примере клинического случая нейробластомы

Нурмеев И.Н., Миролюбов Л.М., Морозов В.И., Зыкова М.А., Нурмеев Т.И.

Хронические заболевания вен нижних конечностей у детей в практике педиатра

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Камалова А.А., Гарина Г.А., Валеева И.Х., Гайфутдинова А.Р.

Фекальный кальпротектин как маркер воспалительных заболеваний кишечника

85 Safina A.I., Mikhailova T.V., Zakirov I.I., Suleimanova I.M.
Acute kidney injury as the onset of cystic fibrosis in a child of 1 year of age

89 Ishbuldina A.V., Rakhmaeva R.F., Kamalova A.A., Usova D.V., Khazieva A.M., Nigmatullina A.M., Zainetdinova M.Sh.

Sarcopenic obesity in a child with type IXa glycogenosis in combination with eosinophilic esophagitis and Legg—Calvé—Perthes disease

95 Sadykova D.I., Groznova O.S., Pirogova G.V., Slastnikova E.S., Galimova L.F., Firsova N.N., Kucheriavaia A.A., Khaliullina Ch.D.

Diagnostics of combined hereditary cardiovascular pathology in a teenager

102 Melnikova Yu.S., Sadykova D.I., Makarova T.P., Yasav D.M., Khamidullin A.F., Bikmullin M.F.

110 Makarova T.P., Sadykova D.I., Firsova N.N., Sabirova D.R., Kucheriavaia A.A., Melnikova Yu.S., Sergina A.V., Sergina P.V., Gimadieva A.I.

Hemophagocytic syndrome and coronary artery aneurysms in a child with Kawasaki disease

119 Kulakova G.A., Solovieva N.A., Volgina S.Ya., Kurmaeva E.A., Kalinina O.V., Kaiumova I.I., Zarva L.A.

A rare case of cutaneous mastocytosis in pediatric practice

126 Khakimova R.F., Kamalova A.A., Akhmatova Yu.M., Tarasova D.E., Poliakov N.S., Khabibullina A.R., Kuznetsova A.G.

Recurrent eosinophilic esophagitis in an adolescent patient

EXPERIENCE EXCHANGE

131 Kurmaeva E.A., Kulakova G.A., Solovieva N.A., Volgina S.Ya., Ivanov R.V.

Diagnostic problems in pediatrics on the example of a clinical case of neuroblastoma

135 Nurmeev I.N., Miroliubov L.M., Morozov V.I., Zykova M.A., Nurmeev T.I.

Lower extremity chronic venous diseases in children in pediatric practice

FOR THE PRACTITIONER

138 Kamalova A.A., Garina G.A., Valeeva I.Kh., Gaifutdinova A.R.

Fecal calprotectin as a marker of inflammatory bowel diseases

Парэховирусные инфекции у детей: современные представления

А.М. Сабитова, В.А. Анохин, С.В. Халиуллина, Г.Р. Фаткуллина, А.Э. Евдокимова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Human parechovirus infections in children: modern concepts

А.М. Sabitova, V.A. Anokhin, S.V. Khaliullina, G.R. Fatkullina, A.E. Evdokimova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

В статье дан обзор современных представлений о парэховирусной инфекции у детей. Парэховирусы сегодня — частая причина инфекционных заболеваний в детстве, клинически проявляющаяся острым гастроэнтеритом, патологией верхних дыхательных путей, лихорадкой, сыпью. Тяжелые формы с поражением центральной нервной системы или развитием сепсиса возможны у новорожденных и грудных детей и связаны преимущественно с 3-м типом парэховируса А. Инфекция передается преимущественно фекально-оральным и капельным путями. Основной метод диагностики инфекции — обнаружение РНК-вируса методом полимеразной цепной реакции в реальном времени в спинномозговой жидкости, крови и кале. Лечение парэховирусной инфекции пока не разработано.

Ключевые слова: дети, парэховирусы, инфекция, новорожденные, неонатальный сепсис.

Для цитирования: Сабитова А.М., Анохин В.А., Халиуллина С.В., Фаткуллина Г.Р., Евдокимова А.Э. Парэховирусные инфекции у детей: современные представления. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(5): 5–10. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–5–10

This article is a review of modern ideas about human parechovirus infection in children. At this time human parechoviruses are a common cause of infectious diseases in childhood with clinical presentation of acute gastroenteritis, upper respiratory tract pathology, fever, and rash. Severe forms damaging the central nervous system or the development of sepsis are possible in newborns and infants and are almost exclusively associated with parechovirus A type 3 (HPeV-A3). The infection is transmitted mainly via food and droplet routes. The main method of infection diagnosis is the detection of viral RNA by real-time PCR in cerebrospinal fluid, blood, and feces. No treatment for the parechovirus infection has been developed so far.

Key words: children, parechoviruses, infection, newborns, neonatal sepsis.

For citation: Sabitova A.M., Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Fatkullina G.R., Evdokimova A.E. Human parechovirus infections in children: modern concepts Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68(5): 5–10 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–5–10

Инфекционные болезни — постоянные спутники человечества на протяжении всей его истории, которые по-прежнему остаются одной из основных проблем здравоохранения. Пандемия коронавирусной инфекции с очевидностью подтвердила, что мы вступили в эру вирусных инфекций. Это во многом изменило как диагностические подходы, так и терапию заболевших детей. В настоящее время вирусы — самая большая биологическая популяция, и каждый год открываются все новые ее представители.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Сабитова Альфия Махмутовна — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–9394–5879
e-mail: sabitova00@mail.ru

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–1050–9081

Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., проф. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–7763–5512

Фаткуллина Гузель Роальдовна — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–1362–0183

Евдокимова Арина Эдуардовна — ординатор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–9851–2386

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Парэховирусы (HPeV — *Human parechovirus*) можно с полным основанием отнести именно к такой категории возбудителей инфекционных заболеваний. Эта группа вирусов, поражающих людей самых разных возрастов, описана сравнительно недавно. Серологические исследования во взрослой популяции географически разных регионов показали, что серопозитивность к парэховирусам удивительно высока и составляет до 60–100% [1]. Несмотря на имеющиеся в настоящее время данные о способности HPeV вызывать тяжелые заболевания, общепринятые диагностические тесты для их выявления в клинко-диагностических лабораториях отсутствуют. Поэтому участие этих вирусов в патологии существенно недооценивается. По статистике, в 2021 г. в России только у 2 пациентов выделен HPeV [2]. Реальная же заболеваемость этой инфекцией на нашей территории неизвестна, и, что более важно, запоздалая диагностика и терапия тяжелых состояний остаются нерешенной проблемой.

Парэховирусы принадлежат к семейству *Picornaviridae*, которое в настоящее время объединяет 68 родов и 158 видов небольших безоболочечных одноцепочечных РНК-вирусов положительной полярности. Семейство включает большую группу микроорганизмов, ответственных за заболевания у человека, таких как рино- и энтеровирусы, полиовирусы,

гепатовирусы. После первой изоляции у детей с диареей в США в 1956 г. парэховирусы были отнесены к роду энтеровирусов и обозначены как эховирусы 22-го и 23-го типов [3]. Из-за обнаруженных впоследствии отличий от энтеровирусов в геномных структурах, кодируемых ими белках и в целом ряде биологических свойств в 1999 г. они были реклассифицированы как HPeV-A1 и HPeV-A2 соответственно с выделением в отдельный род *Parechovirus*. В настоящее время род включает 6 типов: парэховирус А, парэховирус В (ранее называвшийся вирусом Люнгана), парэховирус С (вирус Себокеле), парэховирус D (PeV хорька), парэховирус Е и парэховирус F [4]. Только парэховирус А (HPeV-A) способен вызывать тяжелые заболевания у человека, такие как менингоэнцефалит и сепсис-подобные (sepsis-like) заболевания [5, 6]. В 2004 г. в Японии у годовалого ребенка с преходящим параличом, лихорадкой и диареей из кала был выделен вирус HPeV-A3, а затем в 2006 г. в Нидерландах был открыт вирус HPeV-A4. Следующие два парэховируса, HPeV-A5 и HPeV-A6, были идентифицированы у детей младшего возраста с признаками, сходными с энтеровирусной инфекцией. С развитием современных молекулярных методов число типов HPeV-A быстро росло. В настоящее время известно 19 типов HPeV-A, при этом HPeV-A1 разделен на кластеры 1А и 1В [4]. Наиболее распространенный представитель рода — HPeV-A1. Однако наибольший интерес вызывает HPeV-A3 в связи с способностью вызывать тяжелые формы инфекции у новорожденных и грудных детей [5, 7].

Вопросы эпидемиологии

Установлено, что эта инфекция очень распространена среди детей: 60% изолятов HPeV были получены от детей в возрасте до 1 года [8]. Исследования по определению нейтрализующих HPeV-A антител у пациентов различных групп показали, что серопозитивность резко возрастает у детей в возрасте от 2 до 5 лет и практически обязательна у взрослых [9, 10]. Стратифицированный по возрасту анализ показал, что инфекция обычно возникает у детей младше 10 лет [8].

Как и другие представители семейства *Picornaviridae*, HPeV размножаются в основном в кишечнике и могут передаваться фекально-оральным путем. Вместе с тем вирусы часто обнаруживаются в респираторных секретах и могут также распространяться воздушно-капельным путем [11]. Тем не менее, как и в ситуации с другими энтеровирусами, невозможно исключить «вынос» из респираторного тракта случайно попавших туда вирусов за счет мукоцилиарного клиренса в ротоглотку с последующим их проглатыванием и развитием «классического» варианта заражения клеток кишечника. Появление симптомов в течение первых двух дней после рождения и обнаружение вируса на второй день в спинномоз-

говой жидкости позволяют предположить, что передача вируса может происходить от матери к ребенку во внутриутробном периоде [12].

Имеются явные признаки того, что HPeV-A циркулирует по всему миру, поскольку они были обнаружены примерно в 2% образцов, взятых у детей с клиническим подозрением на вирусные инфекции или в рамках национальных программ эпидемиологического надзора за энтеровирусами в разных странах [13, 14]. Недавно зарегистрирована удивительно высокая распространенность (23–57%) HPeV-A у детей из Малави в Африке [15]. Распространенность генотипов HPeV-A варьирует в разных регионах мира. В Европе и США наиболее распространен HPeV-A1, за которым следуют HPeV-A3 и HPeV-A4, в то время как HPeV-A2 и HPeV-A7-A19 регистрируются редко [13, 14]. В Азии также в целом распространены HPeV-A1, A3 и A4, но наибольшее разнообразие генотипов зарегистрировано в Индии и Пакистане [16, 17]. На африканском континенте распространены почти все генотипы HPeV-A [15].

Для парэховирусов характерна достаточная высокая генетическая вариабельность. Как у других пикорнавирусов, РНК-полимераза HPeV-A не обладает корректирующей активностью, а вирус имеет высокую частоту мутаций [18]. В дополнение к этому рекомбинация играет важную роль в эволюции HPeV-A [19].

Инфекция HPeV-A демонстрирует четкую сезонность, большинство инфекций регистрируется в конце лета и осенью. Характерно, что у HPeV-A3, в отличие от других подтипов вируса, отмечен двухгодичный цикл с гораздо более высокой заболеваемостью в четные годы на севере Европы [20]. Следует отметить, что эпидемиологические исследования, сообщающие о распространенности HPeV, резко различаются между когортами по возрасту, клиническим проявлениям, типам собранных образцов, и это затрудняет прямое сравнение и последующее обобщение их результатов.

Представления о патогенезе

Из-за отсутствия подходящих модельных систем современное понимание патогенеза HPeV-инфекции весьма условно. Хотя по ряду характеристик парэховирусы во многом схожи с энтеровирусами, оценка биологических и клинических аспектов инфекций демонстрирует значительные различия [21]. Для большинства парэховирусов рецепторы, участвующие в связывании и проникновении вируса в клетку, не идентифицированы, и предстоит выяснить, существует ли универсальный рецептор HPeV-A. Как только вирус связывается с рецептором на поверхности клетки-хозяина, инициируется эндоцитоз, за фазой эндоцитоза следуют декапсидация и выброс РНК в цитоплазму. Последующее ремоделирование внутриклеточных мембран способствует образованию

однослойных или двухслойных липидных везикул, так называемых репликационных органелл, в которых происходит репликация вируса. Вновь синтезированная РНК в данной ситуации служит матрицей дальнейших раундов репликации, а также трансляции временного полипротеинового комплекса, расщепляемого на структурные и неструктурные белки. Капсидный белок HPeV-A VP0 не расщепляется на VP2 и VP4 в зрелом вирионе [22]. Это первое отличие HPeV-A от других пикорнавирусов. Другая уникальная особенность HPeV-A состоит в том, что неструктурный белок 2A не обладает протеолитической активностью и не вызывает отключения трансляции хозяина. РНК парэховирусов инкапсулируется структурными белками с образованием зрелого вириона. По наблюдениям *in vitro* известно, что HPeV-A высвобождается из клетки-хозяина посредством лизиса клеток. Все в целом универсально для рода *Parechovirus*. Однако остается малообъяснимой пока ассоциация тяжелых форм инфекции почти исключительно с HPeV-A3, а не с другими генотипами [21].

Варианты клинических проявлений

Парэховирусные инфекции варьируют от бессимптомных или легких форм до крайне тяжелых. Как и при энтеровирусной инфекции, считается, что большинство парэховирусных заболеваний про-

текает бессимптомно. В то время как для многих генотипов HPeV-A не установлена окончательная связь с симптоматикой, имеются убедительные доказательства того, что преимущественно HPeV-3 ответствен за неонатальный сепсис и патологию центральной нервной системы (ЦНС) у детей первых 3 мес жизни [23]. С этим же типом вируса связаны долгосрочные последствия для нервной системы детей [24]. Обнаруживали HPeV1, HPeV3 и HPeV6 при спорадических случаях острого вялого паралича у детей [25]. Ряд наблюдений указывает на связь парэховирусов с лимфаденитом (HPeV4), миозитом (HPeV3), гемолитико-уремическим синдромом (HPeV1), миокардитом (HPeV1) и некротическим энтероколитом новорожденных (HPeV1) [8, 12, 21]. В таблице обобщены возможные клинические проявления HPeV-инфекции в соответствии с типом вируса. Важно понимать, что в отдельных случаях это был только один зарегистрированный эпизод заболевания.

HPeV-A1 чаще всего связан с острым гастроэнтеритом, симптомами поражения верхних дыхательных путей, лихорадкой и сыпью у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет. Распространенность инфекции HPeV-A у детей с диареей в исследованиях из разных стран колеблется от 1,6 до 57% [26]. В России у 572 больных с гастроэнтеритом в 1,2% случаев выделены HPeV, включая одну коинфекцию с рота- и астрови-

Таблица. Клинические проявления парэховирусной инфекции в зависимости от типа вируса [12]

Table. Clinical manifestations of human parechovirus according to type [12]

Тип вируса	Клинические проявления
HPeV 1	Бессимптомная инфекция; острый вялый паралич, менингит и энцефалит; насморк и пневмония; острый средний отит; миокардит; тяжелая дилатационная кардиомиопатия; диарея, в том числе кровавая; некротизирующий энтероколит; гемолитико-уремический синдром; лимфаденопатия; синдром Рея; увеит (только у взрослых)
HPeV 2	Легкие желудочно-кишечные симптомы; легкие респираторные симптомы; увеит (только у взрослых)
HPeV 3	Неонатальный сепсис; младенческий менингит, энцефалит и преходящий паралич; диарея; эритематозная и макуло-папулезная экзантема; неонатальный геморрагически-гепатитный синдром; гемофагоцитарный синдром; миалгия (только у взрослых); увеит; синдром внезапной детской смерти
HPeV 4	Заболевание ЦНС у младенцев; лимфаденит, лихорадка, и сепсис; гастроэнтерит
HPeV 5	Диарея; острый вялый паралич
HPeV 6	Диарея; острый вялый паралич; синдром Рея
HPeV 7	Острый вялый паралич
HPeV 8	Гастроэнтерит
HPeV 9	Неизвестно
HPeV 10	Гастроэнтерит
HPeV 11	Диарея
HPeV 12	Диарея; острый вялый паралич
HPeV 13	Гастроэнтерит
HPeV 14	Диарея; лихорадка
HPeV 15	Диарея
HPeV 16–19	Неизвестно

русами. Все пациенты были младше 1 года, из них 5 — младше 3 мес. Шесть изолятов были классифицированы как HPeV-1 и один как HPeV-5 [27].

Неонатальный сепсис — самый тяжелый вариант инфекции HPeV-A3. Мы традиционно связываем само понятие «сепсис» с генерализованной бактериальной инфекцией, для которой характерны полиорганные изменения, системная воспалительная и шоковая реакции. Однако в применении к ситуациям, развивающимся у новорожденных, в настоящее время однозначного заключения о бактериальной природе болезни сделать нельзя. Яркое тому подтверждение — пареховирусная инфекция. У таких детей описываются высокая лихорадка, раздражительность, сниженный аппетит, тахикардия, разного рода экзантемы, судороги, угнетение сознания. Среди 6 наблюдаемых новорожденных с HPeV-A3-инфекцией двое нуждались в искусственной вентиляции легких и инотропной поддержке [7]. В большинстве случаев у детей с менингитом в ликворе отсутствовал плоицитоз. На практике таких пациентов обычно длительно лечат антибиотиками широкого спектра действия. Кроме того, часто упускается возможность проведения нейровизуализации. По мнению некоторых ученых, при неонатальном сепсисе виремия и повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера способствуют пассивной «утечке» вируса в ЦНС [28]. Поэтому обнаружение РНК HPeV-A3 в образцах спинномозговой жидкости может быть следствием системного воспалительного ответа. Однако в противовес этому ряд исследований показали, что HPeV-A3 способен инфицировать клетки головного мозга, что потенциально может привести к энцефалиту, менингиту и неблагоприятным долгосрочным последствиям [29]. Другая причина тяжелого состояния новорожденных при пареховирусной инфекции может быть связана с иммунными реакциями.

Особенности иммунного ответа

В целом врожденный и адаптивный иммунный ответ хозяина, по-видимому, эффективно контролирует распространение вируса, поскольку инфекция в значительной степени проходит самостоятельно. Исследования показали, что HPeV-A3 индуцирует наибольшую активацию генов, участвующих в иммунной и воспалительной передаче сигналов [30]. Предполагается, что такой первоначальный ответ хозяина может определять различные клинические исходы при инфекциях, вызванных HPeV-A1 и HPeV-A3.

В то время как материнские антитела защищают новорожденных от болезней, связанных с большинством генотипов HPeV-A, HPeV-A3 в этом ряду занимает особую позицию. При HPeV-A1 высокие уровни антител длительно сохраняются у взрослых и оказывают протективное воздействие на ребенка. У тяжелобольных новорожденных отсутствовали материнские антитела против HPeV-A3 [31]. Предполагается,

что тяжелое проявление HPeV-A3 у детей раннего возраста связано как с недостаточными (адаптивными), так и с избыточными (врожденными) иммунными реакциями хозяина.

Методы лабораторной и инструментальной диагностики

HPeV-A можно обнаружить в кале, слизи носоглотки, крови и спинномозговой жидкости. Индикация вируса HPeV-A осуществляется с помощью ПЦР в реальном времени, направленной на нетранслируемую область 5'-конца, которая является консервативной у всех генотипов HPeV-A. Большинство исследований HPeV-A проводилось с использованием образцов кала детей младше 5 лет с симптомами острого гастроэнтерита. Кроме того, в некоторых опубликованных работах основное внимание уделяется пациентам с респираторными или неврологическими симптомами, у которых исследовались спинномозговая жидкость и образцы сыворотки крови.

Для HPeV-инфекции характерны лейкопения и лимфопения. Наиболее выраженная лейкопения отмечена у пациентов с тяжелой формой заболевания, т. е. нуждающихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии [32]. С-реактивный белок в этих случаях повышается незначительно [7]. Именно эта позиция, по нашему мнению, позволяет разграничить вирусную и бактериальную природу болезни.

Из методов нейровизуализации у пациентов с поражением ЦНС или сепсис-подобными состояниями наибольшую информативность имеет магнитно-резонансная томография головного мозга. Для HPeV-A-инфекции характерны низкая диффузия в таламусе, мозолистом теле и подкорковом белом веществе преимущественно в лобно-теменных областях, вовлечение внутренней и наружной капсул, а также укорочение времени релаксации в T1- и T2-взвешенных изображениях, связанное с повреждением белого вещества вдоль глубоких мозговых вен [6]. С 2022 г. Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) рекомендуют проведение лабораторных исследований на HPeV в отсутствие идентифицированного возбудителя у новорожденных и младенцев с лихорадкой, сепсис-подобным синдромом или признаками поражения ЦНС [33].

Проблемы и перспективы лечения

В настоящее время нет клинически доступных специфических препаратов против HPeV-A. Варианты лечения ограничены поддерживающей терапией и введением при тяжелых формах внутривенного иммуноглобулина [34]. В нескольких исследованиях проверялись ингибиторы энтеровируса в лечении HPeV-A-инфекции, но они показали, что морфология капсида, функции протеазы и зависимость от фактора хозяина различаются в этих двух родах. Например, плеконарил (ингибитор капсида энтеровируса)

был неспособен ингибировать репликацию HPeV-A из-за различий в структуре капсида, в результате чего большие боковые цепи аминокислот блокируют сайт связывания гидрофобного лекарственного средства на поверхности HPeV-A [22]. Было показано, что итраконазол и посаконазол *in vitro* обладают противовирусной активностью против HPeV-A3, но не против HPeV-A1 [35]. Необходимы дальнейшие исследования патогенеза HPeV-A для разработки таргетной противовирусной терапии. Учитывая, что материнские антитела, по-видимому, в большинстве случаев защищают от тяжелого заболевания, связанного с инфекцией HPeV-A, разработка терапевтических моноклональных антител является неудовлетворенной клинической потребностью. В экспериментальных исследованиях получены антитела, некоторые из которых эффективно нейтрализуют HPeV-A1 и другие геноотипы, но не циркулирующие клинические штаммы HPeV-A3 [36]. Тем не менее эти данные представляют собой многообещающий шаг к лечению инфекций, вызванных HPeV-A.

Заключение

Парэховирусная инфекция — важное эмерджентное заболевание у детей раннего возраста.

О ней тем не менее мало пишут и говорят. Поэтому, как нам кажется, необходима максимально возможная осведомленность об этой патологии среди неонатологов, педиатров и инфекционистов. Ареал распространения и спектр клинических проявлений этих инфекционных процессов удивительно широки. Более того, мы сейчас все более «сдвигаемся» в плоскость вирусных инфекционных заболеваний. Отсутствие убедительных доказательств бактериальной природы тяжелых состояний у детей, неудовлетворительная эффективность антибиотиков, получение позитивного эффекта от специфического противовирусного лечения и активной противовоспалительной терапии (моноклональные антитела, глюкокортикоиды, иммунодепрессанты и т.п.) лишний раз подтверждают факт сформированного тренда. Очевидно, что уже пришло время заново взглянуть на природу доминирующих острых заболеваний, таких как пневмония, сепсис, менингит и прочие у современных детей. Вирусы, в числе которых большая группа пикорнавирусов, занимают все большее место в спектре причин заболеваний ребенка. А это еще один из поводов внимательнее отнестись к динамично меняющейся картине мира в нашей области.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Tanaka S., Aoki Y., Matoba Y., Yahagi K., Itagaki T., Matsuzaki Y. et al. Seroepidemiology of human parechovirus types 1, 3, and 6 in Yamagata, Japan, in 2014. *Microbiol Immunol* 2016; 60: 854–858. DOI: 10.1111/1348–0421.12456
2. Новикова Н.А., Голицына Л.Н., Селиванова С.Г., Зверев В.В., Пономарева Н.В., Леонов А.В. и др. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Информационный бюллетень Референс-центра по мониторингу энтеровирусных инфекций. ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохинского Роспотребнадзора. Нижний Новгород, 2022; 16. [Novikova N.A., Golitsina L.N., Selivanova S.G., Zverev V.V., Ponomareva N.V., Leonov A.V. et al. Morbidity, etiological structure and issues of prevention of enterovirus (non-polio) infection. Information Bulletin of the Reference Center for Monitoring Enteroviral Infections. Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after academician I.N. Blockin. Nizhny Novgorod, 2022; 16. (in Russ.)]
3. Wigand R., Sabin A.B. Properties of ECHO types 22, 23 and 24 viruses. *Arch Gesamte Virusforsch* 1961; 11: 224–247. DOI: 10.1007/BF01241688
4. Current ICTV Taxonomy Release [Электронный ресурс]. <https://ictv.global/taxonomy/> / Ссылка активна на 11.07.2023.
5. Aizawa Y., Suzuki Y., Watanabe K., Oishi T., Saitoh A. Clinical utility of serum samples for human parechovirus type 3 infection in neonates and young infants: The 2014 epidemic in Japan. *J Infect* 2016; 72(2): 223–232. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.10.010
6. Suthar P.P., Hughes K., Kadam G., Jhaveri M., Gaddikeri S. Human parechovirus meningoencephalitis. *SA J Radiol* 2023; 27(1): 2589. DOI: 10.4102/sajr.v27i1.2589
7. Ancora G., Faldella G., Chierighin A., Marsico C., Nigro C.S., Lazzarotto T. et al. Parechovirus infection causing sepsis-like illness in newborns: a NICU approach. *New Microbiol* 2020; 43(3): 144–147
8. de Crom S.C., Rossen J.W., van Furth A.M., Obihara C.C. Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. *Eur J Pediatr* 2016; 175(8): 1023–1029. DOI: 10.1007/s00431–016–2725–7
9. Westerhuis B., Kolehmainen P., Benschop K., Nurminen N., Koen G., Koskinen M. et al. Human parechovirus seroprevalence in Finland and the Netherlands. *J Clin Virol* 2013; 58(1): 211–215. DOI: 10.1016/j.jcv.2013.06.036
10. Watanabe K., Hirokawa C., Tazawa T. Seropositivity and epidemiology of human parechovirus types 1, 3, and 6 in Japan. *Epidemiol Infect* 2016; 144(16): 3451–3460. DOI: 10.1017/S0950268816001795
11. Izumita R., Deuchi K., Aizawa Y., Habuka R., Watanabe K., Otsuka T., Saitoh A. Intrafamilial Transmission of Parechovirus A and Enteroviruses in Neonates and Young Infants. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2019; 8(6): 501–506. DOI: 10.1093/jpids/piy079
12. Shah G., Robinson J.L. The particulars on parechovirus. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014; 25(4): 186–188. DOI: 10.1155/2014/602501
13. Janes V.A., Minnaar R., Koen G., van Eijk H., Dijkman-de Haan K., Pajkrt D. et al. Presence of human non-polio enterovirus and parechovirus genotypes in an Amsterdam hospital in 2007 to 2011 compared to national and international published surveillance data: a comprehensive review. *Euro Surveill* 2014; 19(46): 20964. DOI: 10.2807/1560–7917
14. Abedi G.R., Watson J.T., Nix W.A., Oberste M.S., Gerber S.I. Enterovirus and Parechovirus Surveillance — United States, 2014–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67(18): 515–518. DOI: 10.15585/mmwr.mm6718a2
15. Fan Y.M., Oikarinen S., Lehto K.M., Nurminen N., Juuti R., Mangani C. et al. High prevalence of selected viruses and par-

- asites and their predictors in Malawian children. *Epidemiol Infect* 2019; 147: e90. DOI: 10.1017/S0950268819000025
16. Alam M.M., Khurshid A., Shaikat S., Rana M.S., Sharif S., Angez M. et al. Viral etiologies of acute dehydrating gastroenteritis in pakistani children: confounding role of parechoviruses. *Viruses* 2015; 7(1): 378–393. DOI: 10.3390/v7010378
 17. Patil P.R., Ganorkar N.N., Gopalkrishna V. Epidemiology and genetic diversity of human parechoviruses circulating among children hospitalised with acute gastroenteritis in Pune, Western India: a 5-years study. *Epidemiol Infect* 2018; 146(1): 11–18. DOI: 10.1017/S095026881700262X
 18. Faria N.R., de Vries M., van Hemert F.J., Benschop K., van der Hoek L. Rooting human parechovirus evolution in time. *BMC Evol Biol* 2009; 9: 164. DOI: 10.1186/1471–2148–9–164
 19. Kolehmainen P., Siponen A., Smura T. Intertypic recombination of human parechovirus 4 isolated from infants with sepsis-like disease. *J Clin Virol* 2017; 88: 1–7. DOI: 10.1016/j.jcv.2017.01.001
 20. Harvala H., Calvert J., Van Nguyen D., Clasper L., Gadsby N., Molyneux P. et al. Comparison of diagnostic clinical samples and environmental sampling for enterovirus and parechovirus surveillance in Scotland, 2010 to 2012. *Euro Surveill* 2014; 19(15): 20772. DOI: 10.2807/1560–7917
 21. Sridhar A., Karelehto E., Brouwer L., Pajkrt D., Wolthers K.C. Parechovirus A Pathogenesis and the Enigma of Genotype A-3. *Viruses* 2019; 11(11): 1062. DOI: 10.3390/v11111062
 22. Shakeel S., Westerhuis B., Domanska A., Koning R., Mata-deen R. Koster A.J. et al. Multiple capsid-stabilizing interactions revealed in a high-resolution structure of an emerging picornavirus causing neonatal sepsis. *Nat Commun* 2016; 7: 11387. DOI: 10.1038/ncomms11387
 23. Midgley C.M., Jackson M.A., Selvarangan R., Franklin P., Holzschuh E.L., Lloyd J. et al. Severe Parechovirus 3 Infections in Young Infants–Kansas and Missouri, 2014. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7(2): 104–112. DOI: 10.1093/jpids/pix010
 24. Britton P.N., Khandaker G., Khatami A., Teutsch S., Francis S., McMullan B.J. et al. High prevalence of developmental concern amongst infants at 12 months following parechovirus infection. *J Paediatr Child Health* 2018; 54(3): 289–295. DOI: 10.1111/jpc.13728
 25. Nejati A., Soheili P., Yousefipoor S., Zahraei S.M., Mahmoudi S., Yousefi M. et al. Molecular typing of enteroviruses and parechoviruses in acute flaccid paralysis patients in Iran in 2019. *Arch Virol* 2022; 167(3): 891–899. DOI: 10.1007/s00705–022–05359–0
 26. Zhang M., Wu F., Liang M., Xian J., Zheng L., Li Q. et al. Parechovirus A infection and risk of gastroenteritis in children: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2022; 32(6): e2380. DOI: 10.1002/rmv.2380
 27. Zhirakovskaia E., Tikunov A., Babkin I., Tikunova N. Complete genome sequences of the first parechoviruses A associated with sporadic pediatric acute gastroenteritis in Russia. *Infect Genet Evol* 2020 80: 104214. DOI: 10.1016/j.meegid.2020
 28. Danielski L.G., Giustina A.D., Badawy M., Barichello T., Quevedo J., Dal-Pizzol F. et al. Brain Barrier Breakdown as a Cause and Consequence of Neuroinflammation in Sepsis. *Mol Neurobiol* 2018; 55(2): 1045–1053. DOI: 10.1007/s12035–016–0356–7
 29. Jan M.W., Su H.L., Chang T.H., Tsai K.J. Characterization of Pathogenesis and Inflammatory Responses to Experimental Parechovirus Encephalitis. *Front Immunol* 2021; 12: 753683. DOI: 10.3389/fimmu.2021.753683
 30. Karelehto E., Cristella C., Yu X., Sridhar A., Hulsdouw R., de Haan K. et al. Polarized Entry of Human Parechoviruses in the Airway Epithelium. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018; 8: 294. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00294
 31. Karelehto E., Wildenbeest J.G., Benschop K.S.M., Koen G., Rebers S., Bouma-de Jongh S. et al. Human Parechovirus 1, 3 and 4 neutralizing Antibodies in Dutch Mothers and Infants and Their Role in Protection Against Disease. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37(12): 1304–1308. DOI: 10.1097/INF.0000000000001986
 32. Kurz H., Prammer R., Bock W., Ollerieth R., Bernert G., Zwiauer K. et al. Intracranial hemorrhage and other symptoms in infants associated with human parechovirus in Vienna, Austria. *Eur J Pediatr* 2015; 174(12):1639–1647. DOI: 10.1007/s00431–015–2583–8
 33. Recent Reports of Human Parechovirus (PeV) in the United States. [Электронный ресурс]. <https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00469.asp> / Ссылка активна на 11.07.2023.
 34. Wildenbeest J.G., Wolthers K.C., Straver B., Pajkrt D. Successful IVIG treatment of human parechovirus-associated dilated cardiomyopathy in an infant. *Pediatrics* 2013; 132(1): e243–7. DOI: 10.1542/peds.2012–1136
 35. Rhoden E., Nix W.A., Weldon W.C., Selvarangan R. Antifungal azoles itraconazole and posaconazole exhibit potent in vitro antiviral activity against clinical isolates of parechovirus A3 (Picornaviridae). *Antiviral Res* 2018; 149: 75–77. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.11.011
 36. Shakeel S., Westerhuis B.M., Ora A., Koen G., Bakker A.Q., Claassen Y. et al. Structural Basis of Human Parechovirus Neutralization by Human Monoclonal Antibodies. *J Virol* 2015; 89(18): 9571–9580. DOI: 10.1128/JVI

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Особенности эндокринной регуляции пластических процессов у недоношенных детей и детей, малых для гестационного возраста

М.Р. Шайдуллина^{1,2}, А.Т. Мансурова²

¹ГАУЗ «Детская Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Specific features of endocrine regulation of plastic processes in premature infants and children small for gestational age

M.R. Shaydullina^{1,2}, A.T. Mansurova²

¹Children's Republic Clinical Hospital, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Дети с низкой массой тела при рождении подвержены высокому риску возникновения ожирения и ассоциированных с ожирением заболеваний в будущем. В статье идентифицированы факторы риска и биомаркеры, обладающие наибольшей прогностической ценностью в отношении развития указанных метаболических заболеваний. Низкие концентрации инсулиноподобного фактора роста 1-го типа у детей с низкой массой тела при рождении ассоциированы с адипогенезом. Низкий уровень лептина может быть рассмотрен как биомаркер «догоняющего» роста. Эффекты внутриутробного воздействия лептина имеют долгосрочные последствия как детским, так и в подростковом возрасте. Уровень адипонектина положительно коррелирует с ожирением в раннем возрасте, но не в последующем. Быстрый темп постнатального роста ассоциирован с возникновением метаболического синдрома.

Заключение. Особенности эндокринной регуляции роста и динамики пластических процессов у недоношенных детей и детей, малых для гестационного возраста, сопряжены с избыточным накоплением жировой ткани, что может служить функциональным механизмом метаболического программирования отдаленных эндокринных и кардиометаболических нарушений.

Ключевые слова: недоношенные дети, инсулинорезистентность, ожирение, лептин, адипонектин.

Для цитирования: Шайдуллина М.Р., Мансурова А.Т. Особенности эндокринной регуляции пластических процессов у недоношенных детей и детей, малых для гестационного возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(5): 11–16. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-11-16

Low-birthweight and preterm infants have high risk of obesity and obesity-related diseases in the future. This review article identifies risk factors and endocrine biomarkers with greatest predictive value to the metabolic diseases development. Low concentrations of IGF-1 in low-birthweight children are associated with adipogenesis. Low leptin levels may be considered as a biomarker of catch-up growth. Long term programming effects of in utero exposure to leptin extend beyond infancy into early childhood. Adiponectin levels are positively correlated with obesity in early life, but not at ages older than three years. Rapid postnatal growth rate is associated with metabolic syndrome. **Conclusion.** Specific features of endocrine regulation of growth and dynamics of plastic processes in premature infants and SGA children are associated with excessive accumulation of adipose tissue, which can function as a mechanism for metabolic programming of distant endocrine and cardiometabolic disorders.

Key words: Preterm infants, insulin resistance, obesity, leptin, adiponectin.

For citation: Shaydullina M.R., Mansurova A.T. Specific features of endocrine regulation of plastic processes in premature infants and children small for gestational age. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68(5): 11–16 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-11-16

В условиях стремительного роста распространения ожирения и связанных с ним коморбидных состояний, значение которых для качества жизни пациентов и ее продолжительности крайне высоко, становится актуальным вопрос поиска ориентиров для прогнозирования рисков формирования данной патологии. Известно, что дети, рожден-

ные с низкой массой тела (недоношенные и малые для гестационного возраста), составляют особую группу риска метаболических нарушений значительно чаще, чем в популяции, демонстрируя развитие сахарного диабета 2-го типа уже в подростковом возрасте [1]. Определение неонатальных маркеров ожирения и инсулинорезистентности может помочь в разработке принципов стратификации риска и профилактических мероприятий.

Цель обзора: изучение маркеров метаболического неблагополучия и механизмов программирования метаболического здоровья.

Низкая масса при рождении (low birth weight, LBW) определяется как масса менее 2500 г независимо от срока беременности. Группа детей с низкой массой тела при рождении включает как недоношенных новорожденных с гестационным сроком менее

© Шайдуллина М.Р., Мансурова А.Т., 2023

Адрес для корреспонденции: Шайдуллина Мария Рустемовна — к.м.н., доц., зав. отделением эндокринологии Детской Республиканской клинической больницы, доц. кафедры эндокринологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2783-5759 e-mail: zizi97@mail.ru

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Мансурова Альфия Талгатовна — ординатор кафедры эндокринологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0009-0000-2009-2772

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

37 нед, так и доношенных с массой менее 10-го центиля для данного пола и гестационного срока [2–4]. Согласно данным мировой статистики от 15 до 20% всех новорожденных имеют низкую массу тела, что составляет более 20 млн родов в год [5]. Низкий и экстремально низкий вес при рождении по-прежнему остается серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире и связан с целым рядом как краткосрочных, так и долгосрочных последствий.

Сравнительные наблюдения за ростом плода и эпидемиологическими показателями здоровья взрослых породили гипотезу DOHaD (developmental origins of health and disease — истоки развития здоровья и болезней), которая предполагает, что факторы, влияющие на рост плода, формируют индивидуальные различия в патогенезе хронических заболеваний в дальнейшей жизни [6, 7]. Все больше данных доказывают, что неблагоприятная внутриутробная среда может привести к необратимым изменениям в характере клеточной пролиферации, дифференцировке ключевых органов и биофизических профилях метаболической и сердечно-сосудистой систем [8, 9]. Масса тела при рождении, отражающая внутриутробный рост и продолжительность беременности, которые определяются многими факторами, была связана с развитием различных заболеваний у взрослых, включая сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые и респираторные заболевания [10–12].

Программирование риска развития заболеваний у детей с низкой массой тела при рождении осуществляется посредством изменения экспрессии различных генов, в том числе отвечающих за продукцию инсулиноподобного фактора роста 1-го типа, гормона роста, инсулина или генов их рецепторов [13–16]. Известно, что инсулиноподобные факторы роста 1-го и 2-го типов (ИПФР-1, ИПФР-2) являются основными активаторами роста плода и тесно связаны с гестационным возрастом и массой тела при рождении. Продукция ИПФР-1 гепатоцитами контролируется стимуляцией рецепторов к соматотропному гормону. Незрелость гипофиза у недоношенных детей (здесь L.S. Möllers и соавт. [17] проводят аналогию с гипопитуитаризмом, характеризуя функцию передней доли гипофиза детей, рожденных раньше срока) не позволяет поддерживать активность этого процесса на должном уровне. Как следствие, достаточное потребление питательных веществ приводит преимущественно к стимуляции адипогенеза, а не к увеличению мышечной массы [17]. Кроме того, синтез и секреция ИПФР-1 напрямую зависят от стимулируемого питанием высвобождения инсулина. Инсулиноподобный фактор роста 1-го типа, в свою очередь, служит фактором пролиферации и поддержания массы β -клеток поджелудочной железы [15]. Поэтому низкие концентрации ИПФР-1 у детей с

низкой массой тела при рождении негативно влияют на развитие β -клеток и, как следствие, секрецию инсулина. Вероятно, поэтому уровни ИПФР-1 у недоношенных детей после родов значительно ниже, чем должные внутриутробные уровни на соответствующем сроке беременности. Подобные изменения наблюдаются и у детей, малых для гестационного возраста (small for gestational age, SGA). Исследования демонстрируют статистически значимо более низкий уровень ИПФР-1 в пуповинной крови у таких детей по сравнению с новорожденными, масса тела которых соответствует гестационному возрасту (optimal/appropriate for gestational age, OGA/AGA) [18].

В зарубежной литературе выделяют два фенотипа задержки внутриутробного развития: низкая масса тела при рождении и задержка роста плода [19]. До сих пор нет абсолютной ясности, сходны ли изменения биомаркеров метаболического здоровья в обоих случаях, поэтому содержание факторов внутриутробного роста плода в каждой из двух фенотипических групп рассматривается отдельно. Выявлено, что более низкие концентрации ИПФР-1 характерны для новорожденных с низкой массой тела при рождении в большей степени, чем для детей с нарушением внутриутробного развития в форме задержки роста [18]. Сочетание относительного дефицита ИПФР-1 и высококалорийного питания в послеродовой период приводит к физиологическому несоответствию, при котором потребляемый белок не может быть полностью преобразован в мышечную массу, что вызывает преимущественное увеличение объема жировой ткани [17].

Были предприняты попытки гормональной терапии, направленной на улучшение постнатального роста и состава тела, а также снижение риска развития метаболических заболеваний детей малых для гестационного возраста в зрелом возрасте. Доказано, что лечение гормоном роста оказывает липолитический эффект и значительно увеличивает мышечную массу тела к концу периода наблюдения [20]. На основании длительного анализа профиля метаболического и сердечно-сосудистого здоровья у взрослых после прекращения лечения гормоном роста были сделаны выводы об отдаленных последствиях терапии. Пациенты наблюдались в течение 5 лет после прекращения лечения: через 6 мес, 2 года и 5 лет. Данные сравнивались с контрольной группой, не получавшей препарат. Потеря фармакологических эффектов гормона роста наблюдалась через 5 лет после прекращения терапии: жировая масса, чувствительность к инсулину и функция β -клеток у ранее получавших лечение взрослых были такими же, как в контрольной группе. Длительное лечение гормоном роста детей, малых для гестационного возраста, не оказывает неблагоприятного воздействия на метаболическое здоровье во взрослой жизни [21]. В настоящее время проведен целый ряд

исследований, результаты которых демонстрируют положительное влияние терапии рекомбинантным ИПФР-1 на усвоение питательных веществ, рост и развитие недоношенных детей [22–25].

Жировая ткань обладает свойствами эндокринного органа, она регулирует многочисленные физиологические функции в организме, такие как чувствительность к инсулину, воспаление, рост, половое созревание и функционирование сердечно-сосудистой системы, выделяя молекулы-мессенджеры, известные как адипокины. Предпринимаются многочисленные попытки поиска взаимосвязи уровня данных веществ в пуповинной крови и антропометрических показателей ребенка в различные возрастные периоды, определения их прогностической значимости в качестве факторов риска развития ожирения, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Y. Pekal и соавт. (2022) [26], сравнивая концентрации адипокинов в пуповинной крови (спексин, лептин, висфатин) новорожденных с различной степенью отклонений массы тела от должноствующей (малый, крупный для гестационного возраста и соответствующий гестационному возрасту плод), отмечают наиболее выраженную корреляцию длины тела, его массы и окружности головы детей с содержанием спексина — вещества, продуцируемого жировой тканью [26]. Однако к наиболее изученным в неонатальном периоде адипокинам относятся лептин и адипонектин, снижающие инсулинорезистентность [27]. Лептин контролирует массу нашего тела, снижая аппетит и регулируя расход энергии. Он также проявляет нейротрофические эффекты в критические периоды развития. Лептин выполняет эти функции, воздействуя на специфические рецепторы в нервных клетках и передавая соответствующую информацию в мозг [27]. Согласно данным А.М. Ramos-Lobo Pryscila и соавт. (2019) [28], нарушение процесса передачи сигналов лептина на начальных этапах онтогенеза вызывает непроходящие метаболические сдвиги, нарушение развития мозга и репродуктивной системы. Уровень лептина в пуповинной крови увеличивается по мере увеличения срока беременности. Высокомолекулярный лептин материнского происхождения не способен проникать через плаценту, поэтому уровень лептина в пуповинной крови полностью отражает его продукцию жировой тканью плода и плацентой. Выработка лептина до 32-й недели гестационного возраста осуществляется преимущественно плацентой. Впоследствии, когда начинает накапливаться значительное количество жировой ткани, плод становится основным источником собственного лептина в плазме крови [29, 30]. Подтверждением этого служат данные исследований, демонстрирующих низкий уровень лептина как в группе недоношенных (особенно детей с экстремально низкой массой тела), так и в группе детей, малых для гестационного возраста, а самый

высокий уровень — в группе детей, масса тела которых превышает соответствующий гестационному возрасту или крупных для гестационного возраста (large birth weight, LGA) [26, 31–34]. Результаты многочисленных работ неоднозначны в отношении корреляции уровня лептина и ожирения. Есть данные как о положительной, но слабой, так и об отрицательной связи концентрации лептина в пуповинной крови с ожирением в детском и подростковом возрасте [34–37]. Обратно пропорциональная связь наблюдалась между уровнем лептина при рождении и ожирением в первый год жизни, но низкие уровни неонатального лептина не показали ассоциацию с высоким риском развития ожирения в дошкольном и школьном возрасте [32, 35–37].

Данные о связи уровня адипонектина в пуповинной крови с массой тела при рождении и ожирением в детстве и/или подростковом возрасте неоднозначны. У детей с низкой массой тела при рождении отмечались статистически значимо более низкие концентрации адипонектина, чем у детей с нормальными антропометрическими показателями [18, 31]. Продемонстрирована прямая корреляция между концентрацией адипонектина в плазме пуповины и жировой массой и окружностью талии в возрасте 17 лет в когорте детей из Великобритании [34]. В немецкой популяции D.M. Meyer и соавт. [38] обнаружили положительную корреляцию между сниженной концентрацией адипонектина в пуповинной крови и ожирением в возрасте 3 лет, а в возрасте 5 лет указанная зависимость уже отсутствовала. Однако прогностическая способность снижения уровня адипонектина пуповины в отношении развития ожирения в более старшем возрасте считается недоказанной.

Наблюдение за постнатальным развитием детей демонстрирует так называемый догоняющий рост, определяемый как высокая скорость увеличения массы тела в течение первых 2 лет после рождения у новорожденных, малых для гестационного возраста, и недоношенных [39, 40]. Быстрый скачок роста в раннем послеродовом периоде увеличивает шансы новорожденного на выживание. Однако в долгосрочной перспективе убедительно прослеживается отчетливая связь между «догоняющим» ростом и более высоким риском метаболических нарушений, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых и других заболеваний [41–43]. В попытке объяснить эту связь была предложена и получила широкое признание гипотеза «догоняющего» роста, согласно которой быстрый набор массы тела, характерный для недоношенных младенцев и младенцев, рожденных малыми для гестационного возраста, инициирует запуск каскада метаболических факторов риска (ожирение, инсулинорезистентность) [40].

Характер роста детей, малых для гестационного возраста, и недоношенных детей отличается от такового доношенных с нормальной массой тела в ранний

послеродовой период, особенно в отношении увеличения объема жировой ткани. Как установлено, для этих категорий новорожденных характерно быстрое увеличение массы тела в раннем младенчестве. Обсуждается роль лептина в качестве биомаркера быстрого «догоняющего» роста, необходимы дальнейшие исследования для оценки роли адипокина в этом процессе.

Важно знать, связаны ли ранние темпы роста индекса массы тела с риском развития стойкого ожирения в дальнейшей жизни. Исследования показывают, что у детей, достигших избыточной массы тела и ожирения к первому году жизни, сохраняется или увеличивается индекс массы тела в школьном и подростковом возрасте [40, 44].

Дискутабельным остается вопрос о необходимости высококалорийного питания недоношенных детей и детей, малых для гестационного возраста, для достижения желаемых (внутриутробных) темпов роста. С одной стороны, быстрый «догоняющий» рост ассоциирован с метаболическим синдромом, с другой стороны, медленный рост в раннем возрасте неблагоприятен в отношении когнитивного развития ребенка [45, 46]. Появились современные исследования, которые подтверждают положительную корреляцию скорости постнатального роста с нейрокогнитивным развитием недоношенных детей и детей с задержкой внутриутробного развития [47–49]. Новые данные могут помочь определению модели роста, которая способствует оптимальному развитию нервной системы, но при этом сводит к минимуму негативные метаболические последствия для здоровья, связанные с перекармливанием.

У детей, малых для гестационного срока, по сравнению с их сверстниками, соответствующими гестационному возрасту, с большей вероятностью избыточно накапливается жировая масса как в подкожной клетчатке, так и в брюшной полости. Чрезмерное накопление висцерального жира — также одно из патогенетических звеньев инсулинорезистентности. На основании анализа уровня глюкозы,

инсулина натощак и через 2 ч при проведении перорального глюкозотолерантного теста, расчета индексов HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) у детей, рожденных малыми к гестационному возрасту, прослеживается больший риск развития инсулинорезистентности по сравнению с таковым у детей с нормальными антропометрическими параметрами при рождении [50, 51]. У недоношенных детей риск развития инсулинорезистентности, по результатам исследования уровня глюкозы натощак, индекса HOMA-IR был выше лишь среди представителей группы с «догоняющим» постнатальным ростом [12, 52].

Заключение

Таким образом, очевидно, что дети с низкой массой тела при рождении имеют особенности дальнейшего физического развития, динамики пластических процессов и эндокринной регуляции роста, обусловленные в том числе стартовой нестабильностью процесса гормонально-метаболической адаптации новорожденных. Выявлены гормональные сдвиги, сопряженные с избыточным накоплением жировой ткани у новорожденных этой категории, что может служить функциональным механизмом метаболического программирования отдаленных эндокринных и кардиометаболических нарушений. Однако пока четко не идентифицированы как сами биохимические маркеры, обладающие наибольшей прогностической ценностью в отношении риска формирования указанных отклонений, так и сроки их определения у детей с дефицитом массы тела при рождении. Несмотря на безусловную важность динамического мониторинга состояния здоровья недоношенных и младенцев, малых для гестационного возраста, отсутствует ясность в отношении наиболее рациональной стратегии их вскармливания и необходимости фармакологической терапии для оптимизации процессов развития и снижения рисков формирования отдаленных метаболических сдвигов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Лаптев Д.Н., Зильберман Л.И., Еремина И.А., и др. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2-го типа у детей» 2020; 68. [Peterkova V.A., Bezlepkin O.B., Laptev D.N., Zilberman L.I., Eremina I.A. et al. Clinical guidelines «Diabetes mellitus type 2 in childhood» 2020; 68. (in Russ.)] https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinical-recomendations/sd2_deti_07.04.2012_1.pdf / Ссылка активна на 26.07.2023.
2. Web Supplement. Evidence base. In: WHO recommendations for care of the preterm or low-birth-weight infant. Geneva: World Health Organization; 2022. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/363697/9789240058262-eng.pdf> / Ссылка активна на 26.07.2023.
3. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, Fifth edition; World Health Organization; 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208> / Ссылка активна на 26.07.2023.
4. Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Ярыгина Т.А., Холин А.М., Долгушина Н.В., Кан Н.Е. Клинические рекомендации «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)», 2020; 71. [Hodzhaeva Z.S., Shmakov R.G., Yarygina T.A., Holin A.M., Dolgushina N.V., Kan N.E. Clinical guidelines «Insufficient growth of the fetus, requiring the provision of medical care to the mother (fetal growth retardation)», 2020; 71. (in Russ.)] <https://rd2rzn.ru/storage/web/source/1/mVMbBZ9ZPVgzNyy-7WiqokbYt60uEfId.pdf> / Ссылка активна на 26.07.2023.
5. Blencowe H., Krusevec J., de Onis M., Black R. E., An X., Stevens G. A. et al. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a system-

- atic analysis. *Lancet Global Health* 2019; 7(7): e849–e860. DOI:10.1016/S2214–109X(18)30565–5
6. Gillman M.W., Barker D., Bier D., Cagampang F., Challis J., Fall C. et al. Meeting report on the 3rd International Congress on Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). *Pediatr Res* 2007; 61(5 Pt 1): 625–629. DOI: 10.1203/pdr.0b013e3180459fed
7. Fall C.H., Kumaran K. Metabolic programming in early life in humans. *Philosophical Transactions of The Royal Society of London* 2019; 374 (1770): 20180123. DOI: 10.1098/rstb.2018.0123
8. Fleming T.P., Watkins A.J., Velazquez M.A., Mathers J.C., Prentice A. M., Stephenson J. et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet* 2018; 391: 1842–1852 DOI: 10.1016/S0140–6736(18)30312-X
9. Deodati A., Inzaghi E., Cianfarani S. Epigenetics and In Utero Acquired Predisposition to Metabolic Disease. *Front Genet* 2020; 10: 1270. DOI: 10.3389/fgene
10. Wang Y.X., Ding M., Li Y., Wang L., Rich-Edwards J. W., Florio A. A. et al. Birth weight and long-term risk of mortality among US men and women: Results from three prospective cohort studies. *Lancet Region Health* 2022; 15: 100344. DOI: 10.1016/j.lana.2022.100344
11. Knop M.R., Geng T.T., Gorny A.W., Ding R., Li C. et al. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus, Cardiovascular Disease, and Hypertension in Adults: A Meta-Analysis of 7 646 267 Participants From 135 Studies. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(23): e008870. DOI: 10.1161/JAHA.118.008870
12. Yun J., Jung Y.H., Shin S.H., Song I.G., Lee Y.A., Shin C.H. et al. Impact of very preterm birth and post-discharge growth on cardiometabolic outcomes at school age: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr* 2021; 21(1): 373. DOI: 10.1186/s12887–021–02851–5
13. Hellström A., Ley D., Hansen-Pupp I., Hallberg B., Ramenghi L.A., Löfqvist C. et al. Role of Insulinlike Growth Factor 1 in Fetal Development and in the Early Postnatal Life of Premature Infants. *Am J Perinatol*. 2016; 33(11): 1067–1071. DOI: 10.1055/s-0036–1586109
14. Fu Z., Gilbert E.R., Liu D. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diab Rev* 2013; 9(1): 25–53
15. Kulkarni R.N. New insights into the roles of insulin/IGF-I in the development and maintenance of beta-cell mass. *Rev Endocrine Metab Dis* 2005; 6(3): 199–210. DOI: 10.1007/s11154–005–3051-y
16. Kadakia R., Josefson J. The Relationship of Insulin-Like Growth Factor 2 to Fetal Growth and Adiposity. *Hormone Res Paediatr* 2016; 85(2): 75–82. DOI: 10.1159/000443500
17. Möllers L.S., Yousuf E.I., Hamatschek C., Morrison K.M., Hermanussen M., Fusch C., Rochow N. Metabolic-endocrine disruption due to preterm birth impacts growth, body composition, and neonatal outcome. *Pediatr Res* 2022; 91(6): 1350–1360. DOI: 10.1038/s41390–021–01566–8
18. He H., Zhu W.T., Nuyt A.M., Marc I., Julien P., Huang R. et al. Cord Blood IGF-I, Proinsulin, Leptin, HMW Adiponectin, and Ghrelin in Short or Skinny Small-for-Gestational-Age Infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106(8): e3049–e3057. DOI: 10.1210/clinem/dgab178
19. Vitoria C.G., Villar J., Barros F.C., Ismail L.C., Chumlea C., Papageorgiou A.T. et al. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). Anthropometric Characterization of Impaired Fetal Growth: Risk Factors for and Prognosis of Newborns With Stunting or Wasting. *JAMA Pediatr* 2015; 169(7): e151431. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.1431
20. Kühl A.M., Tortorella C.C.S., Almeida C.C.B., Gomes Dias M.R.M., Pereira R.M. Growth hormone effect on body composition of children born small for gestational age: a systematic review. *J De Pediatr* (Rio J) 2023; 99(3): 219–227. DOI: 10.1016/j.jped.2022.11.010
21. van der Steen M., Smeets C.C., Kerkhof G.F., Hokken-Koelega A.C. Metabolic health of young adults who were born small for gestational age and treated with growth hormone, after cessation of growth hormone treatment: a 5-year longitudinal study. *Lancet Diab Endocrinol* 2017; 5(2): 106–116. DOI: 10.1016/S2213–8587(16)30422–3
22. Hellström A., Ley D., Hansen-Pupp I., Hallberg B., Löfqvist C., van Marter L. et al. Insulin-like growth factor 1 has multisystem effects on foetal and preterm infant development. *Acta Paediatrica* 2016; 105(6): 576–586. DOI: 10.1111/apa.13350
23. Hansen-Pupp I., Hellström A., Hamdani M., Tocioian A., Kreher N.C. et al. Continuous longitudinal infusion of rhIGF-1/rhIGFBP-3 in extremely preterm infants: Evaluation of feasibility in a phase II study. *Growth Hormone IGF Res* 2017; 36: 44–51. DOI: 10.1016/j.ghir.2017.08.004
24. Guha N., Nevitt S.P., Francis M., Böhning W., Böhning D. et al. The effects of recombinant human insulin-like growth factor-1/insulin-like growth factor binding protein-3 administration on lipid and carbohydrate metabolism in recreational athletes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021; 94(4): 551–562. DOI: 10.1111/cen.14370
25. Chung J.K., Hallberg B., Hansen-Pupp I., Graham M.A., Fetterly G., Sharma J. et al. Development and verification of a pharmacokinetic model to optimize physiologic replacement of rhIGF-1/rhIGFBP-3 in preterm infants. *Pediatr Res* 2017; 81(3): 504–510. DOI: 10.1038/pr.2016.255
26. Pekal Y., Özhan B., Enli Y., Özdemir Ö.M.A., Ergin H. Cord Blood Levels of Spexin, Leptin, and Visfatin in Term Infants Born Small, Appropriate, and Large for Gestational Age and Their Association with Newborn Anthropometric Measurements. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2022; 14(4): 444–452. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022–4–24
27. Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. *Проблемы эндокринологии* 2021; 68(1): 73–80. [Markova T.N., Mishchenko N.K., Petina D.V. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Problemy endokrinologii* 2021; 68(1): 73–80. (in Russ.)] DOI: 10.14341/probl12805
28. Ramos-Lobo A.M., Teixeira P.D., Furigo I.C., Melo H.M., de M Lyra E Silva N. et al. Long-term consequences of the absence of leptin signaling in early life. *Elife* 2019; 8: e40970. DOI: 10.7554/eLife.40970
29. Steinbreker B., Roghair R. Modeling the impact of growth and leptin deficits on the neuronal regulation of blood pressure. *J Endocrinol* 2016; 231(2): R47–R60. DOI: 10.1530/JOE-16–0273
30. Steinbreker B., Colaizy T.T., Vasilakos L.K., Johnson K.J., Santillan D.A., Haskell S.E., Roghair R.D. Origins of neonatal leptin deficiency in preterm infants. *Pediatr Res* 2019; 85(7): 1016–1023. DOI: 10.1038/s41390–019–0359-y
31. Han L., Li B., Xu X., Liu S., Li Z., Wang D. Umbilical Cord Blood Adiponectin, Leptin, Insulin, and Ghrelin in Premature Infants and Their Association With Birth Outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 738964. DOI: 10.3389/fendo.2021.738964
32. Bagias C., Sukumar N., Weldeselassie Y., Oyebo O., Saravanan P. Cord Blood Adipocytokines and Body Composition in Early Childhood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environment Res Public Health* 2021; 18(4): 1897. DOI: 10.3390/ijerph18041897
33. Buck C.O., Eliot M.N., Kelsey K.T., Chen A., Kalkwarf H., Lanphear B.P., Braun J.M. Neonatal Adipocytokines and Longitudinal Patterns of Childhood Growth. *Obesity (Silver Spring)* 2019; 27(8): 1323–1330. DOI: 10.1002/oby.22519
34. Simpson J., Smith A.D., Fraser A., Sattar N., Lindsay R.S., Ring S.M. et al. Programming of Adiposity in Childhood and

- Adolescence: Associations With Birth Weight and Cord Blood Adipokines. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(2): 499–506. DOI: 10.1210/jc.2016–2342
35. Chaoimh C.N., Murray D.M., Kenny L.C., Irvine A.D., Hourihane J.O., Kiely M. Cord blood leptin and gains in body weight and fat mass during infancy. *Eur J Endocrinol* 2016; 175(5): 403–410. DOI: 10.1530/EJE-16–0431
 36. Karakosta P., Roumeliotaki T., Chalkiadaki G., Sarri K., Vassilaki M., Venihaki M. et al. Cord blood leptin levels in relation to child growth trajectories. *Metabolism* 2016; 65: 874–882. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.03.003
 37. Meyer D.M., Brei C., Stecher L., Much D., Brunner S., Hauner H. Leptin in Maternal Plasma and Cord Blood as a Predictor of Offspring Adiposity at 5 Years: A Follow-up Study. *Obesity (Silver Spring)* 2018; 26(2): 279–283. DOI: 10.1002/oby.22037
 38. Meyer D.M., Brei C., Stecher L., Much D., Brunner S., Hauner H. Cord blood and child plasma adiponectin levels in relation to childhood obesity risk and fat distribution up to 5 y. *Pediatr Res* 2017; 81(5): 745–751. DOI: 10.1038/pr.2016.275
 39. Hendrix M.L.E., van Kuijk S.M.J., El Bahaey S.E., Gerver W.J.M., Feron F.J.M., Kuin M.E. et al. Postnatal growth during the first five years of life in SGA and AGA neonates with reduced fetal growth. *Early Human Development* 2020; 151: 105199. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2020.105199
 40. Ou-Yang M.C., Sun Y., Liebowitz M., Chen C.C., Fang M.L., Dai W. et al. Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: A meta-analysis and systematic review. *PLoS One* 2020; 15(5): e0232238. DOI: 10.1371/journal.pone.0232238
 41. Goedegebuure W.J., Van der Steen M., Smeets C.C.J., Kerkhof G.F., Hokken-Koelega A.C.S. SGA-born adults with postnatal catch-up have a persistently unfavourable metabolic health profile and increased adiposity at age 32 years. *Eur J Endocrinol* 2022; 187(1): 15–26. DOI: 10.1530/EJE-21–1130
 42. Kerkhof G.F., Hokken-Koelega A.C. Rate of neonatal weight gain and effects on adult metabolic health. *Nature reviews. Endocrinology* 2012; 8(11): 689–692. DOI: 10.1038/nrendo.2012.168
 43. Arisaka O., Ichikawa G., Koyama S., Sairenchi T. Childhood obesity: rapid weight gain in early childhood and subsequent cardiometabolic risk. *Clin Pediatr Endocrinol* 2020; 29(4): 135–142. DOI: 10.1297/cpe.29.135
 44. Wu D., Zhu J., Wang X., Shi H., Huo Y., Liu M. et al. Rapid BMI Increases and Persistent Obesity in Small-for-Gestational-Age Infants. *Front Pediatr* 2021; 9: 625853. DOI: 10.3389/fped.2021.625853
 45. Hickey L., Burnett A., Spittle A.J., Roberts G., Anderson P., Lee K. et al. Victorian Infant Collaborative Study Group. Extreme prematurity, growth and neurodevelopment at 8 years: a cohort study. *Arch Dis Childhood* 2021; 106(2): 160–166. DOI: 10.1136/archdischild-2019–318139
 46. Cordova E.G., Cherkerzian S., Bell K., Joung K.E., Collins C.T., Makrides M. et al. Association of Poor Postnatal Growth with Neurodevelopmental Impairment in Infancy and Childhood: Comparing the Fetus and the Healthy Preterm Infant References. *J Pediatr* 2020; 225: 37–43.e5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.05.063
 47. Luo Z., You B., Zhang Y., Tang J., Zheng Z., Jia Y. et al. Non-linear relationship between early postnatal weight gain velocity and neurodevelopmental outcomes in very-low birth weight preterm infants: A secondary analysis based on a published prospective cohort study. *Front Pediatr* 2022; 10: 944067. DOI: 10.3389/fped.2022.944067
 48. Bishara R., Asbury M.R., Ng D.V.Y., Bando N., Ng E., Unger S. et al. Higher Energy, Lipid, and Carbohydrate Provision to Very Low-Birth-Weight Infants Is Differentially Associated With Neurodevelopment at 18 Months, Despite Consistent Improvements in Weight Gain. *J Parenteral Enteral Nutrition* 2021; 45(8): 1762–1773. DOI: 10.1002/jpen.2072
 49. Gerull R., Huber E., Rousson V., Ahrens O., Fumeaux C.J.F., Adams M. et al. Association of growth with neurodevelopment in extremely low gestational age infants: a population-based analysis. *Eur J Pediatr* 2022; 181(10): 3673–3681. DOI: 10.1007/s00431–022–04567–9
 50. Liu C., Wu B., Lin N., Fang X. Insulin resistance and its association with catch-up growth in Chinese children born small for gestational age. *Obesity* 2017; 25: 172–177. DOI: 10.1002/oby.21683
 51. Xu Y., Chen S., Yang H., Gong F., Wang L., Jiang Y. et al. Decreased insulin sensitivity and abnormal glucose metabolism start in preadolescence in low-birth-weight children—Meta-analysis and systematic review. *Prim Care Diab* 2019; 13(5): 391–398. DOI: 10.1016/j.pcd.2019.03.012
 52. Embleton N.D., Korada M., Wood C.L., Pearce M.S., Swamy R., Cheetham T.D. Catch-up growth and metabolic outcomes in adolescents born preterm. *Arch Dis Childhood* 2016; 101(11): 1026–1031. DOI: 10.1136/archdischild-2015–31019

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Клинические особенности постковидного синдрома у детей

С.Я. Волгина¹, О.Г. Сачкова², М.М. Садыков^{1,2}, Р.Г. Гамирова³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская городская поликлиника №9», Казань, Россия;

³ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

Clinical features of post-COVID-19 syndrome in children

S.Ya. Volgina¹, O.G. Sachkova², M.M. Sadykov^{1,2}, R.G. Gamirova³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's City Polyclinic No. 9, Kazan, Russia;

³Kazan Federal University, Kazan, Russia

Большинство детей полностью выздоравливают после новой коронавирусной инфекции, однако у некоторых длительно сохраняются разнообразные стойкие симптомы. Широкий спектр симптомов, возникающих в течение нескольких недель или месяцев после заражения SARS-CoV-2, называют длительным COVID-19-состоянием (постковидным синдромом). В обзоре представлены данные литературы о продолжительности и клинических особенностях постковидного синдрома у детей. Малое число исследований длительного COVID-19-состояния не позволяет сделать однозначных выводов, однако следует учитывать, что последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции могут существенно влиять на состояние здоровья детей и их качество жизни в будущем.

Ключевые слова: дети, SARS-CoV-2, длительный COVID, постковидный синдром.

Для цитирования: Волгина С.Я., Сачкова О.Г., Садыков М.М., Гамирова Р.Г. Клинические особенности постковидного синдрома у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(5): 17–21. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–17–21

Most children make a full recovery from a new coronavirus infection, but some of them have a variety of persistent symptoms for a long time. A wide range of symptoms that occur within weeks or months after infection with SARS-CoV-2 is referred to as a long COVID (post-COVID-19 syndrome). The review presents literature data on the duration and clinical features of post-COVID-19 syndrome in children. The paucity of studies on long COVID conditions does not allow us to draw unambiguous conclusions. However, it should be borne in mind that the consequences of a new coronavirus infection can have a significant impact on the health of children and their quality of life in the future.

Key words: children, SARS-CoV-2, long COVID, post-COVID-19 syndrome.

For citation: Volgina S.Ya., Sachkova O.G., Sadykov M.M., Gamirova R.G. Clinical features of post-COVID-19 syndrome in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(5): 17–21 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–17–21

Всемирная организация здравоохранения предложила определение состояния после перенесенной COVID-19 инфекции, обозначив его как возникающее через 3 мес от начала заболевания и сопровождающееся различными симптомами в течение не менее 2 мес, которые невозможно объяснить альтернативным диагнозом [1]. В настоящее время выделяют несколько состояний, определяемых

инфекцией SARS-CoV-2: острый COVID-19 (продолжительность до 4 нед), подострый или продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 4 до 12 нед) и пост-COVID-19-синдром (12 нед и более). В свою очередь, подострый COVID-19 и пост-COVID-19-синдром объединяют в длительный COVID-19 [2].

Распространенность длительного COVID у детей заметно варьировала от 1,6 до 70%. Наиболее частыми симптомами были такие, как утомляемость (2–87%), головная боль (3,5–80%), боль в мышцах и суставах (0,7–66%), стеснение и боль в грудной клетке (1,3–51%), одышка (2–57,1%), нарушение вкуса и обоняния (4,7–84%), а также ограничение повседневной деятельности (10,5–58,9%) [3]. По данным А.А. Mentis и соавт. (2022) [4], перенесенная инфекция COVID-19 может воздействовать на развитие детей в различные периоды их жизни и, возможно, окажет влияние на состояние здоровья последующих поколений.

Для оценки особенностей течения длительного COVID у детей нами изучены статьи, опубликованные в PubMed за период с июня 2020 по май 2023 г. После перенесенной новой коронавирусной инфекции у 28% детей сохранялись респираторные симптомы, причем стойкие проявления наблюдались

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4147–2309

e-mail: Volgina_Svetlana@mail.ru

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Сачкова Оксана Геннадьевна — врач-педиатр Детской городской поликлиники №9, ORCID: 0000–0002–8489–0519

Садыков Марат Мадаристович — д.м.н., проф. кафедры общей гигиены Казанского государственного медицинского университета; главный врач Детской городской поликлиники №9, ORCID: 0000–0001–8469–5628

420133 Казань, ул. Адоратского, д. 6

Гамирова Римма Габдульбаровна — к.м.н., доц., зав. кафедрой неврологии с курсами психиатрии и медицинской генетики Института фундаментальной медицины и биологии и ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории «Нейрокогнитивные исследования» Казанского федерального университета, ORCID: 0000–0002–8582–592X

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

у 50 и 12,5% пациентов соответственно с тяжелым и легким течением заболевания [5]. По данным K. Doležalová и соавт. (2022) [6], через 12 нед после заболевания в течение 4 мес сохранялись одышка при физической нагрузке (76,9%) и в покое (30,8%), затяжной кашель (48,7%), боль в грудной клетке (17,9%), причем у 53,8% детей регистрировалось более одного симптома.

Следует подчеркнуть, что через 2 мес после COVID-19 при рентгенографии органов грудной клетки интерстициальные изменения выявлялись у 13,5% детей, альвеолярные (с двусторонним поражением) — у 0,9%. По данным компьютерной томографии, 1,5% пациентов имели сохраняющиеся изменения в легких по типу матового стекла. По результатам спирометрии у 2,7% обследуемых наблюдался обструктивный тип нарушений вентиляционной функции легких, у 0,4% — рестриктивный [7]. D. Vuonsenjo и соавт. (2021) описали подростка, у которого через 7 мес после перенесенной в легкой форме инфекции была выявлена легочная гипертензия, определялся значительный дефект перфузии в апикальном сегменте верхней доли правого легкого [8].

При проведении теста с 6-минутной ходьбой у 80% детей возникало ощущение одышки в отсутствие десатурации [9]. В то же время некоторые дети предъявляли жалобы на одышку и усталость через 6–12 мес после перенесенной инфекции [10].

Сохраняющиеся нарушения функции сердечно-сосудистой системы могли быть вызваны непосредственным повреждением миокарда вирусом или в результате развития мультисистемного воспалительного синдрома [11]. Жалобы на сердцебиение предъявляли 1,5% и на изменение частоты сердечных сокращений 2,0% детей после перенесенной инфекции [12, 13].

Через 8 нед после легкого течения COVID-19 у 28% детей наблюдалось повышение артериального давления: у 16% пациентов отмечалась изолированная систолическая гипертензия, у 11% — артериальная гипертензия I степени, у 1% — артериальная гипертензия II степени. В проведенном исследовании показано, что систолическое артериальное давление повышалось при переутомлении детей, а диастолическое — при поражении легких [14]. У детей с мультисистемным воспалительным синдромом в 55,3% случаев определялась дисфункция миокарда, в 21,7% — аневризмы коронарных артерий [15]. E. Cintează и соавт. (2022) [16] представили клинический случай двухлетнего ребенка, у которого через 5 мес после перенесенного мультисистемного воспалительного синдрома развился обширный инфаркт миокарда на фоне множественных гигантских аневризм коронарных артерий.

J. Sabatino и соавт. (2022) [17] сообщили, что по результатам эхокардиографического исследования 60% детей, выздоровевших после бессимп-

томной или легкой формы новой коронавирусной инфекции, имели субклиническую систолическую сердечную недостаточность, которая наблюдалась в течение 148 ± 68 дней. F. Sperotto и соавт. (2021) [18, 19] отметили, что при электрокардиографии у 7–60% детей с мультисистемным воспалительным синдромом выявлялись различные нарушения (подъем сегмента ST, удлинение интервала Q–T, предсердные и желудочковые экстрасистолы), а у 53% пациентов имелись признаки миокардита.

В острый период новой коронавирусной инфекции у 60% детей наблюдались неврологические симптомы, которые сохранялись у 22–33% пациентов через 3–6 мес после выздоровления [20, 21]. Такими проявлениями были изменения вкуса и обоняния (32%), головные боли (12%), миалгия (8%), онемение и тремор рук (8%), потливость (8%), головокружение, «затуманивание зрения» при наклонах (12%), слабость, быстрая утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке (20%), ухудшение памяти (28%), перепады настроения, раздражительность (8%), метеозависимость (8%) и другие отклонения: диссомния, слабость в ногах, дефицит внимания, гиперкинезы (по 4%). Нейropsychологические тесты констатировали нарушение памяти, внимания, зрительного гнозиса, зрительно-пространственной функции, кинестетического и динамического праксиса, вербального и невербального компонентов мышления у детей после перенесенного COVID-19 [22]. По данным R. Ng и соавт. (2022) [23], наиболее распространенными неврологическими симптомами были проблемы с вниманием (83,3%), утомляемость/вялость (77,7%), нарушение сна (77,7%), головокружение (72,2%) и головные боли (72,2%). Родители также выражали обеспокоенность наличием депрессивного настроения и тревоги у детей. S. Werner и соавт. (2022) указывали на увеличение дневной сонливости у 42% детей [24].

В своем исследовании A. Gonzalez-Aumatell и соавт. (2022) [9] выявили нейрокогнитивные отклонения у детей: снижение внимания (63,3%) и скорости обработки информации (30%), нарушение исполнительной функции (53,3%) и рабочей памяти (30%). R. Savino и соавт. (2022) [25] обратили внимание на формирование навязчивых движений после перенесенной COVID-19. В ряде случаев после перенесенной новой коронавирусной инфекции развивались воспалительные заболевания центральной нервной системы: энцефалопатия, мозжечковая атаксия, острый диссеминированный энцефаломиелит, неврит зрительного нерва [26]. Опубликован случай развития острого ишемического инсульта и вестибулярной мигрени у детей [27, 28].

Наиболее распространенные желудочно-кишечные симптомы, встречающиеся при COVID-19, такие как диарея, тошнота, рвота и дискомфорт в животе, имелись у 5% детей и сохранялись более 4 нед

[29, 30]. Исследованиями, проведенными Y.K. Yeoh и соавт. (2021) [31], показано изменение кишечной микробиоты у пациентов с COVID-19. Персистенция SARS-CoV-2 в кале наблюдалась у 12,7% пациентов через 4 мес и у 3,8% — через 7 мес после постановки диагноза [32].

К. Suchman и соавт. (2021) [33] представили доказательства развития панкреатита у детей, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции. В свою очередь, S. Cooreg и соавт. (2022) [34] опубликовали клинические случаи развития гепатита с холестазом и острой печеночной недостаточности у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции. М. Brasseleg и соавт. (2022) [35] продемонстрировали формирование расстройств пищевого поведения у детей, что, очевидно, связано с длительной дисфункцией обоняния и вкуса.

Одними из наиболее частых симптомов поражения опорно-двигательной системы, которые сохранялись после инфекции, были миалгии (25%), артралгии (20%), непереносимость физических нагрузок (47%) [36]. R.A. Collins и соавт. (2021) [37] описали случай тяжелого пост-COVID-19 хондрита — воспаления реберных хрящей у 11-летнего мальчика, который предъявлял жалобы на боль в грудной клетке и одышку. D.N. Thakur и соавт. (2023) [38] опубликовали клинический случай возникновения у 8-летнего ребенка ювенильного дерматомиозита с развитием миопатии, контрактур и деформаций верхних и нижних конечностей и редкого осложнения в виде неходжкинской лимфомы высокой степени злокачественности после перенесенной COVID-19.

В литературе представлен случай тубулоинтерстициального нефрита и увеита у 11-летнего мальчика, признаки которых появились через 2 нед после перенесенного COVID-19 [39]. М. Naydar и соавт. (2021) [40] сообщили о развитии у ребенка орхоэпидидимита, связанного с инфекцией COVID-19.

После перенесенной COVID-19 инфекции наблюдалось и поражение органов зрения. Так, конъюнктивит выявлялся у 8,6% пациентов с легкой формой COVID-19, блефарит у 38% [41, 42]. Кроме того, диагностировались воспалительные изменения, такие как эписклерит, васкулит сетчатки, неврит зрительного нерва [43]. А. Soni и соавт. (2021) [44] описали случай острого некроза сетчатки у 5-летнего мальчика через месяц после выздоровления, вызванного реактивацией вируса герпеса. У 2,1% детей через 5 мес после

выписки из стационара после COVID-19 выявлялись «проблемы со зрением/затуманенное зрение» [12].

Важную роль в прогнозировании тяжести течения COVID-19 у детей принадлежит уровню D-димера [45]. Установлено, что у детей с сохраняющимися симптомами после перенесенной новой коронавирусной инфекции уровень D-димера был чаще выше референтного диапазона по сравнению с таковым у выздоровевших [46].

Оценка качества жизни имеет важное значение в оценке состояния здоровья. D. Buonsenso и соавт. (2022) [47] отметили, что через 1–5 мес наблюдения за детьми после их выздоровления 40,9% обнаружили меньший интерес к физической активности, 25,7% — к общению со сверстниками, 29,6% — к прогулкам на улице, 14,5% реже посещали школу, 22,7% сообщали об изменениях эмоционального состояния, а 12,7% — поведения. Родители сообщили, что у 66% детей имелось снижение успеваемости в школе, а 68% прекратили внеклассные занятия (занятия спортом). У 69% детей имелась умеренная или высокая степень утомления [9].

Заключение

У детей острая инфекция SARS-CoV-2 часто протекает бессимптомно или малосимптомно, а опасные для жизни осложнения встречаются редко. Тем не менее существуют два долгосрочных последствия инфекции SARS-CoV-2, которые вызывают озабоченность: мультисистемный воспалительный синдром и длительный COVID у детей. Данные литературы о постковидном синдроме у детей остаются недостаточными, а сообщения о его распространенности, продолжительности и влиянии на повседневную жизнь противоречивыми. В представленном обзоре показано, что длительный COVID — актуальная клиническая проблема. У некоторых детей развиваются долгосрочные симптомы, в значительной степени влияющие на качество жизни детей. Немногочисленность исследований постковидного синдрома не позволяет сделать однозначных выводов, однако следует учитывать, что сохраняющиеся симптомы после перенесенного COVID-19 могут повлиять на физическое, социальное и психологическое благополучие детей в будущем. Необходимо проведение дальнейших научных исследований для определения оптимальной тактики ведения детей с постковидным синдромом с целью сохранения их здоровья.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENS)

1. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., Relan P., Diaz J.V.; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 2022; 22(4):e102–e107. DOI: 10.1016/S1473–3099(21)00703–9
2. COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19. National Institute for Health and Care Excellence. [2023–03–07]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/pdf/Bookshelf_NBK567261.pdf. / Ссылка активна на 10.07.2023.

3. *Pellegrino R., Chiappini E., Licari A., Galli L., Marseglia G.L.* Prevalence and clinical presentation of long COVID in children: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2022; 181(12): 3995–4009. DOI: 10.1007/s00431-022-04600-x
4. *Mentis A.A., Paltoglou G., Demakakos P., Ahmed F., Chrousos G.P.* Could COVID-19's Aftermath on Children's Health Be Felt into the 22nd Century? *Children (Basel)* 2022; 9(4): 482. DOI: 10.3390/children9040482
5. *Özürk G.K., Beken B., Doğan S., Akar H.H.* Pulmonary function tests in the follow-up of children with COVID-19. *Eur J Pediatr* 2022; 181(7): 2839–2847. DOI: 10.1007/s00431-022-04493-w
6. *Doležalová K., Tuková J., Pohunek P.* The respiratory consequences of COVID-19 lasted for a median of 4 months in a cohort of children aged 2–18 years of age. *Acta Paediatr* 2022; 111(6): 1201–1206. DOI: 10.1111/apa.16297
7. *Jamaica Balderas L.M.D.C., Navarro Fernández A., Dragustinov Garza S.A., Orellana Jerves M.I., Solís Figueroa W.E., Koretzky S.G. et al.* Long COVID in children and adolescents: COVID-19 follow-up results in third-level pediatric hospital. *Front Pediatr* 2023; 11: 1016394. DOI: 10.3389/fped.2023.1016394
8. *Buonsenso D., Di Giuda D., Sigfrid L., Pizzuto D.A., Di Sante G., De Rose C. et al.* Evidence of lung perfusion defects and ongoing inflammation in an adolescent with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Lancet Child Adolesc Health* 2021; 5(9): 677–680. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00196-6
9. *Gonzalez-Aumatell A., Bovo M.V., Carreras-Abad C., Cuso-Perez S., Domènech Marsal È., Coll-Fernández R. et al.* Social, Academic, and Health Status Impact of Long COVID on Children and Young People: An Observational, Descriptive, and Longitudinal Cohort Study. *Children (Basel)* 2022; 9(11): 1677. DOI: 10.3390/children9111677
10. *Pinto Pereira S.M., Shafran R., Nugawela M.D., Panagi L., Hargreaves D., Ladhani S.N. et al.* Natural course of health and well-being in non-hospitalised children and young people after testing for SARS-CoV-2: a prospective follow-up study over 12 months. *Lancet Reg Health Eur* 2023; 25: 100554. DOI: 10.1016/j.lanpe.2022.100554
11. *Cinteza E., Voicu C., Grigore C., Stefan D., Anghel M., Galos F. et al.* Cardiac Implication in Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome—Three Case Reports and Review of the Literature. *Rom J Cardiol* 2021; 31: 885–892. DOI: 10.47803/rjc.2020.31.4.885
12. *Osmanov I.M., Spiridonova E., Bobkova P., Gamirova A., Shikhaleva A., Andreeva M. et al.* Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study. *Eur Respir J* 2022; 59(2): 2101341. DOI: 10.1183/13993003.01341-2021
13. *Garai R., Krivácsy P., Herczeg V., Kovács F., Tél B., Kelemen J. et al.* Clinical assessment of children with long COVID syndrome. *Pediatr Res* 2022; 93: 1616–1625. DOI: 10.1038/S41390-022-02378-0
14. *Uysal B., Akça T., Akacı O., Uysal F.* The Prevalence of Post-COVID-19 Hypertension in Children. *Clin Pediatr* 2022; 61(7): 453–460. DOI: 10.1177/00099228221085346
15. *Yasuhara J., Watanabe K., Takagi H., Sumitomo N., Kuno T.* COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56(5): 837–848. DOI: 10.1002/ppul.25245
16. *Cîntează E., Voicu C., Filip C., Ioniță M., Popescu M., Bălgădean M. et al.* Myocardial Infarction in Children after COVID-19 and Risk Factors for Thrombosis. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(4): 884. DOI: 10.3390/diagnostics12040884
17. *Sabatino J., Di Chiara C., Di Candia A., Sirico D., Donà D., Fumanelli J. et al.* Mid- and Long-Term Atrio-Ventricular Functional Changes in Children after Recovery from COVID-19. *J Clin Med* 2022; 12(1): 186. DOI: 10.3390/jcm12010186
18. *Sperotto F., Friedman K.G., Son M.B.F., VanderPluym C.J., Newburger J.W., Dionne A.* Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr* 2021; 180(2): 307–322. DOI: 10.1007/s00431-020-03766-6
19. *Dufort E.M., Koumans E.H., Chow E.J., Rosenthal E.M., Muse A., Rowlands J. et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med* 2020; 383(4): 347–358. DOI: 10.1056/NEJMoa2021756
20. *Guido C.A., Lucidi F., Midulla F., Zicari A.M., Bove E., Avenoso F. et al.* Neurological and psychological effects of long COVID in a young population: A cross-sectional study. *Front Neurol* 2022; 13: 925144. DOI: 10.3389/fneur.2022.925144
21. *Thallapureddy K., Thallapureddy K., Zerda E., Suresh N., Kamat D., Rajasekaran K. et al.* Long-Term Complications of COVID-19 Infection in Adolescents and Children. *Curr Pediatr Rep* 2022; 10(1): 11–17. DOI: 10.1007/s40124-021-00260-x
22. *Troitskaya L.A., Plotnikova I.A., Avakyan G.G., Erokhina V.A., Badalyan O.L., Muraveva A.V. et al.* Neuropsychological evaluation of cognitive disorders in children after COVID-19. *Eur J Transl Myol* 2022; 32(3): 10685. DOI: 10.4081/ejtm.2022.10685
23. *Ng R., Vargas G., Jashar D.T., Morrow A., Malone L.A.* Neurocognitive and Psychosocial Characteristics of Pediatric Patients With Post-Acute/Long-COVID: A Retrospective Clinical Case Series. *Arch Clin Neuropsychol* 2022; 37(8): 1633–1643. DOI: 10.1093/arclin/acac056
24. *Werner S., Doerfel C., Biedermann R., Lorenz M., Rasche M., Proquitté H. et al.* The CSHQ-DE Questionnaire Uncovers Relevant Sleep Disorders in Children and Adolescents with Long COVID. *Children (Basel)* 2022; 9(9): 1419. DOI: 10.3390/children9091419
25. *Savino R., Polito A.N., Arcidiacono G., Polisenio M., Lo Caputo S.* Neuropsychiatric Disorders in Pediatric Long COVID-19: A Case Series. *Brain Sci* 2022; 12(5): 514. DOI: 10.3390/brainsci12050514
26. *Aubart M., Roux C.J., Durrleman C., Gins C., Hully M., Kossorotoff M. et al.* Neuroinflammatory Disease following Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Children. *J Pediatr* 2022; 247: 22–28.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.05.018
27. *Scala M.R., Spennato P., Cicala D., Piccolo V., Varone A., Cinalli G.* Malignant cerebral infarction associated with COVID-19 in a child. *Childs Nerv Syst* 2022; 38(2): 441–445. DOI: 10.1007/s00381-021-05273-x
28. *Saniasiaia J.* Vestibular migraine: a manifestation of long COVID syndrome in children. *BMJ Case Rep* 2023; 16(5): e255734. DOI: 10.1136/bcr-2023-255734
29. *Molteni E., Sudre C.H., Canas L.S., Bhopal S.S., Hughes R.C., Antonelli M. et al.* Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021; 5(10): 708–718. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00198-X
30. *Radtke T., Ulyte A., Puhan M.A., Kriemler S.* Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA* 2021; 326(9): 869–871. DOI: 10.1001/jama.2021.11880
31. *Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C., Zhang F., Liu Q., Li A.Y. et al.* Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut* 2021; 70(4): 698–706. DOI: 10.1136/gut-jnl-2020-323020
32. *Natarajan A., Zlitni S., Brooks E.F., Vance S.E., Dahlen A., Hedlin H. et al.* Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastroin-

- testinal infection. *Med J* 2022; 3(6): 371–387.e9. DOI: 10.1016/j.medj.2022.04.001
33. Suchman K., Raphael K.L., Liu Y., Wee D., Trindade A.J.; Northwell COVID-19 Research Consortium. Acute pancreatitis in children hospitalized with COVID-19. *Pancreatol* 2021; 21(1): 31–33. DOI: 10.1016/j.pan.2020.12.005
 34. Cooper S., Tobar A., Konen O., Orenstein N., Kropach Gilad N., Landau Y.E. et al. Long COVID-19 Liver Manifestation in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 75(3): 244–251. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003521
 35. Brasseler M., Schönecker A., Steindor M., Della Marina A., Bruns N., Dogan B. et al. Development of restrictive eating disorders in children and adolescents with long-COVID-associated smell and taste dysfunction. *Front Pediatr* 2022; 10: 1022669. DOI: 10.3389/fped.2022.1022669
 36. Aiyegbusi O.L., Hughes S.E., Turner G., Rivera S.C., McMullan C., Chandan J.S. et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med* 2021; 114(9): 428–442. DOI: 10.1177/01410768211032850
 37. Collins R.A., Ray N., Ratheal K., Colon A. Severe post-COVID-19 costochondritis in children. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2021; 35(1): 56–57. DOI: 10.1080/08998280.2021.1973274
 38. Thakur D.N., Malhotra D.K., Singh D.P. Post Covid Juvenile Dermatomyositis with Non Hodgkins Lymphoma in a Child — A Case Report. *Curr Rheumatol Rev* 2023; 19(4): 504–507 DOI: 10.2174/1573397119666230331083402
 39. Bilak V.M., Ilko A.V., Ignatko Y.Y., Ignatko L.V. Rare complication of COVID-19 disease TINU syndrome in a 11-year-old boy, features and management. *Wiad Lek.* 2022; 75(10): 2541–2543. DOI: 10.36740/WLek202210142
 40. Haydar M., Baghdadi S., Taleb M., Al-Dali B., Badr H., Ghannem Y. Orchiepididymitis in the context of multisystem inflammatory syndrome in a child with Covid-19 from Syria: a very rare presentation for SARS-Cov-19 in children. *Oxf Med Case Reports* 2021; 2021(7): omab052. DOI: 10.1093/omcr/omab052
 41. Chen L., Deng C., Chen X., Zhang X., Chen B., Yu H. et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol* 2020; 98(8): e951–e959. DOI: 10.1111/aos.14472
 42. Meduri A., Oliverio G.W., Mancuso G., Giuffrida A., Guarneri C., Venzani Rullo E. et al. Ocular surface manifestation of COVID-19 and tear film analysis. *Sci Rep* 2020; 10(1): 20178. DOI: 10.1038/s41598-020-77194-9
 43. Fernández Alcalde C., Granados Fernández M., Nieves Moreno M., Calvo Rey C., Falces Romero I., Noval Martín S. COVID-19 ocular findings in children: a case series. *World J Pediatr* 2021; 17(3): 329–334. DOI: 10.1007/s12519-021-00418-z
 44. Soni A., Narayanan R., Tyagi M., Belenje A., Basu S. Acute Retinal Necrosis as a presenting ophthalmic manifestation in COVID-19 recovered patients. *Ocul Immunol Inflamm* 2021; 29(4): 722–725. DOI: 10.1080/09273948.2021.1938135
 45. Buonsenso D., Mariani F., Pierri L., Morello R., Yock-Corales A., Del Aguila O. et al. Association between Coagulation Profile and Clinical Outcome in Children with SARS-CoV-2 Infection or MIS-C: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Children (Basel)* 2022; 9(2): 279. DOI: 10.3390/children9020279
 46. Di Gennaro L., Valentini P., Sorrentino S., Ferretti M.A., De Candia E., Basso M. et al. Extended coagulation profile of children with Long Covid: a prospective study. *Sci Rep* 2022; 12(1): 18392. DOI: 10.1038/s41598-022-23168-y
 47. Buonsenso D., Pazukhina E., Gentili C., Vetrugno L., Morello R., Zona M. et al. The Prevalence, Characteristics and Risk Factors of Persistent Symptoms in Non-Hospitalized and Hospitalized Children with SARS-CoV-2 Infection Followed-Up for up to 12 Months: A Prospective, Cohort Study in Rome, Italy. *J Clin Med* 2022; 11(22): 6772. DOI: 10.3390/jcm11226772

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

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 of a conflict of interest, financial or any other support, about the need to identify.

Современные представления о клебсиеллезной инфекции у детей

И.В. Николаева¹, Д.Р. Семенова², Г.С. Шайхиева²¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Казань, Россия;²ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Current insight into klebsiella infection in children

I.V. Nikolaeva¹, D.R. Semenova², G.S. Shaikhieva²¹Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kazan;²Republican Clinical Hospital of Infectious Diseases, Kazan

Klebsiella pneumoniae — значимый возбудитель внутрибольничных и внебольничных инфекций у детей. Актуальность клебсиеллезной инфекции возросла в последние годы в связи с распространением полирезистентных и гипervирулентных штаммов, способных вызывать инвазивные формы инфекции (сепсис, менингит, абсцесс печени и др.). Штаммы *Kl. pneumoniae*, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия, а также карбапенемрезистентные штаммы служат причиной внутрибольничных вспышек с высокой летальностью. Выбор антибактериальных препаратов для лечения инвазивных форм инфекции ограничен и зависит от спектра чувствительности к противомикробным препаратам циркулирующих в стационаре клинических изолятов клебсиелл и возраста ребенка. В связи с высокой частотой продукции β-лактамаз расширенного спектра карбапенемы являются препаратами выбора в эмпирической терапии инвазивных форм инфекции.

Ключевые слова: дети, клебсиелла, резистентность, антибиотики, гипervирулентность.

Для цитирования: Николаева И.В., Семенова Д.Р., Шайхиева Г.С. Современные представления о клебсиеллезной инфекции у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(5): 22–29. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–22–29

Klebsiella pneumoniae is an important causative agent of nosocomial and community-acquired infections in children. The relevance of *Klebsiella* infection has increased in recent years due to the spread of multiresistant and hypervirulent strains that can cause invasive forms of infection (sepsis, meningitis, liver abscess, etc.). Strains of *Kl. pneumoniae*, producing extended-spectrum β-lactamase (ESBL), as well as carbapenem-resistant strains, are the cause of nosocomial outbreaks with high mortality. The choice of antibacterial drugs for the treatment of invasive forms of infection is limited and depends on the spectrum of sensitivity to antimicrobial drugs of *Klebsiella* clinical isolates circulating in the hospital and the age of the child. Due to the high rate of ESBL production, carbapenems are the drugs of choice in the empirical therapy of invasive forms of infection.

Key words: children, *Klebsiella*, resistance, antibiotics, hypervirulence.

For citation: Nicolaeva I.V., Semenova D.R., Shaikhieva G.S. Current insight into klebsiella infection in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(5): 22–29 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–22–29

В настоящее время клебсиеллезная инфекция представляет важную проблему педиатрии. Имеющиеся сообщения свидетельствуют о прогрессирующем росте заболеваемости и смертности от клебсиеллезной инфекции в мире в связи с распространением «гипervирулентных» и полирезистентных штаммов возбудителя [1, 2]. В настоящее время *Klebsiella pneumoniae* занимает первый критический уровень в списке Всемирной организации здравоохранения приоритетных антибиотикорезистентных микроорганизмов, нуждающихся в новых

исследованиях и разработке антибиотиков, и представляет собой угрозу для здоровья человека [3]. Клебсиеллезную инфекцию можно охарактеризовать как заболевание, не имеющее специфической локализации воспалительного процесса, при котором возможно поражение любых органов и систем с развитием пневмонии, менингита, сепсиса, инфекции мочевых путей, кишечных инфекций, гнойно-воспалительных заболеваний, абсцессов печени и других локализаций [1, 4–9].

Бактерии рода *Klebsiella* spp. служат представителями семейства *Enterobacterales* и насчитывают более 12 видов, из которых 2 вида клебсиелл (*Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*) наиболее часто связаны с заболеваниями человека. Клебсиеллы распространены повсеместно, включая растения, почву, воду, млекопитающих, а также являются частью микробиома носоглотки и желудочно-кишечного тракта здорового человека. Это условно-патогенный микроорганизм, вызывающий внутрибольничные и внебольничные инфекции у детей и взрослых [2, 4]. Наибольшую актуальность в развитии инфекционной

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Николаева Ирина Венидиктовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, e-mail: irinanicolaeva@mail.ru
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Семенова Дина Рашидовна — к.м.н., зав. боксированным отделением №14 Республиканской клинической инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова, ORCID: 0000–0001–9651–2307

Шайхиева Гульнара Сиреневна — к.м.н., зав. боксированным отделением №15 Республиканской клинической инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова, ORCID: 0000–0002–4389–4775

420110 Казань, пр. Победы, д. 83, кор. 2

патологии человека имеет *Kl. pneumoniae*, которая служит причиной 75–86% случаев клебсиеллезной инфекции человека [10].

Kl. pneumoniae представляет собой грамотрицательную, неподвижную инкапсулированную бациллу, которая обладает многочисленными факторами вирулентности, обеспечивающими развитие инфекционного процесса и защиту от иммунных эффекторов [11, 12]. Основным геном *Kl. pneumoniae* состоит из 2000 генов, которые выявляются более чем у 95% изолятов [1, 13]. К наиболее значимым факторам патогенности *Kl. pneumoniae* относятся капсула, гипермукоидный фенотип, липополисахарид, сидерофоры и фимбрии 1-го и 3-го типов и токсины [2, 12]. *Kl. pneumoniae* способна образовывать биопленки, которые обеспечивают микробу устойчивость к механизмам врожденного иммунитета хозяина и к антимикробным препаратам [14]. Полисахаридная капсула позволяет бактерии уклоняться от фагоцитоза и других реакций иммунного ответа и обеспечивает устойчивость возбудителя во внешней среде, а также его способность к длительной персистенции в организме хозяина. *Kl. pneumoniae* способна эффективно конкурировать за Fe^{2+} «хозяина» при помощи несколько типов сидерофоров: энтеробактина, сальмохелина, аэробактина и иерсиниобактина [15]. Иерсиниобактин — высоковирулентная детерминанта *Kl. pneumoniae*; достоверно чаще выявляется у штаммов, вызывающих инвазивные формы инфекции (бактериемии, абсцесс печени) [13]. Колибактин — экзотоксин, который способен индуцировать поломки ДНК в эукариотических клетках, нарушать митотический цикл и вызывать бесконтрольное размножение клеток [16]. Наличие колибактина ассоциируется с высокой вирулентностью и онкогенным потенциалом энтеробактерий [17]. Гены аэробактина и колибактина обнаружены у новорожденных с сепсисом и с инфекцией мочевыводящих путей [17, 18]. Фимбрии 1-го типа обеспечивают способность клебсиелл к адгезии и формированию биопленок на клетках мочевого пузыря и абиотических поверхностях, в связи с чем *Kl. pneumoniae* способна вызывать инфекции мочевых путей [4, 14].

С середины 80-х годов XX века стали приходить сообщения о появлении внебольничных случаев инвазивных форм клебсиеллеза у взрослых (абсцесс печени, головного мозга, селезенки, пневмония, менингит, эндофтальмит и др.), вызванных гипервирулентными штаммами *Kl. pneumoniae* с летальностью, достигающей 55% [19, 20]. Данные штаммы характеризуются наличием большего числа генетических детерминант вирулентности, каждый из которых ассоциирован с гипервирулентным патотипом *Kl. pneumoniae* [20–22].

Отличительная микробиологическая особенность гипервирулентных штаммов *Kl. pneumoniae* заключается в их гипермукоидном фенотипе, что обеспечи-

вает устойчивость микроба к действию бактерицидных факторов крови (комplementу и антимикробным пептидам) и способность к диссеминации в организме хозяина с участием нейтрофилов при незавершенном фагоцитозе. Для детекции гипермукоидного фенотипа *Kl. pneumoniae* используют стринг-тест, заключающийся в способности колонии образовывать тяжи длиной более 5 мм при захвате колонии микробиологической петлей [20].

В связи с множественной лекарственной устойчивостью *Kl. pneumoniae* включена в группу ESKAPE патогенов, в которую также входят *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* Отличительная особенность данной группы патогенов — множественная устойчивость к бактерицидному действию антибиотиков и способность вызывать тяжелые формы инфекций с высокой летальностью [3]. Полирезистентность *Kl. pneumoniae* ассоциируется с неблагоприятными исходами для пациентов, особенно для новорожденных [23]. Во многих регионах мира полирезистентные штаммы *Kl. pneumoniae* служат наиболее частыми возбудителями внутрибольничных инфекций [24, 25].

Kl. pneumoniae имеет около 400 генов устойчивости к антибиотикам, что почти в 2 раза больше, чем у других патогенов [26]. Особую проблему для практического здравоохранения представляют штаммы, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы, что обусловлено наличием у них β -лактамаз CTXM-, TEM, OXA-48-, NDM- и KPC-типов [27]. В детских стационарах России зарегистрировано распространение штаммов *Kl. pneumoniae*, устойчивых к β -лактамам антибиотикам (87–90%), выявлены изоляты, устойчивые к имипенему (6%) и меропенему (15%) [28]. В различных странах мира зарегистрированы неонатальные вспышки, вызванные карбопенем-резистентными штаммами *Kl. pneumoniae* с высокой летальностью [29, 30].

Основные генетические механизмы быстрого приобретения антибиотикоустойчивости клебсиелл заключаются в мутациях в генах бактериальной клетки, кодирующих мишени антибиотика, систем эффлюкса или генов пориновых белков, а также в приобретении новых детерминант устойчивости к антибактериальным препаратам с мобильными генетическими элементами. В последние годы отмечена неблагоприятная тенденция к распространению нозокомиальных штаммов *Kl. pneumoniae*, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра, во внебольничных условиях. Данное явление может быть связано с «выносом» пациентами внутрибольничных штаммов *Kl. pneumoniae* за пределы стационаров и широким применением антибиотиков в амбулаторной практике [5].

На основании филогенетического анализа корового генома *Kl. pneumoniae* S. Bialek-Davenet и соавт. [31] (2014) выделили две эволюционные

линии бактерии. К первой линии отнесены штаммы так называемых классических *Kl. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью и низкой вирулентностью, которые служат основными возбудителями нозокомиальных инфекций. Вторая линия объединила гипервирулентные штаммы *Kl. pneumoniae* с низким уровнем антибиотикорезистентности, обуславливающие развитие внебольничных инфекций, в том числе у здоровых людей. Имеются данные о появлении гипервирулентных *Kl. pneumoniae* с экстремальной резистентностью к антимикробным препаратам, что представляет серьезную угрозу практическому здравоохранению [13, 32].

Распространенность и значимость «гипервирулентных» клебсиелл в развитии инфекционных процессов у детей изучены недостаточно. В литературе имеются описания случаев менингита, сепсиса новорожденных, кишечной инфекции у грудных детей, септического артрита у подростка, вызванных гипервирулентными *Kl. pneumoniae* [6, 33]. По данным Д.Р. Семеновой и соавт. [22], штаммы, соответствующие критериям гипервирулентных, часто выявлялись у новорожденных и грудных детей с внебольничной (32%) и внутрибольничной (11,4%) инфекциями, однако тяжелых форм клебсиеллезной инфекции в обследованной когорте детей не выявлено.

Эпидемиология и клинические проявления клебсиеллезной инфекции у детей

Клебсиеллы часто обнаруживаются в составе микрофлоры кишечника у детей грудного возраста. Возможна колонизация клебсиеллами слизистой оболочки верхних дыхательных путей и кожи [34]. Наряду с другими энтеробактериями, клебсиеллы играют роль первичных колонизаторов, кишечника новорожденного и часто обнаруживаются в фекалиях уже с первых дней жизни ребенка. Частота колонизации клебсиеллами здоровых новорожденных достигает 79%. У здоровых детей первого года жизни микроб выделяется с частотой 32–34,5% [35]. Новорожденные часто имеют высокий популяционный уровень *Kl. pneumoniae* $7,6 \pm 0,5$ lg КОЕ/г, который снижается к 1 году до $6,6 \pm 0,5$ lg КОЕ/г. Выявлено, что кишечник здоровых новорожденных может быть колонизирован высоковирулентными, полирезистентными штаммами *Kl. pneumoniae* без клинических проявлений [36]. *Klebsiella* spp., выделенные из кишечника у здоровых и больных недоношенных детей, часто демонстрируют сходные профили устойчивости к противомикробным препаратам и вирулентности, при этом неясно, почему у некоторых младенцев развиваются потенциально опасные для жизни заболевания, а у других нет. Исход колонизации клебсиеллами ребенка, по данным разных авторов, зависит как от свойств возбудителя (вирулентность, факторы патогенности, уровень обсемененности), так и от исходного состояния ребенка

(недоношенность, искусственное вскармливание и др.), при этом желудочно-кишечный тракт служит основным источником эндогенного инфицирования ребенка с развитием клинически выраженной инфекции [37]. Доказано, что скрининг колонизации новорожденных клебсиеллами в группах высокого риска — надежный метод прогнозирования развития внутрибольничной клебсиеллезной инфекции и успешного контроля вспышки [38].

Критериями диагностики внутрибольничной клебсиеллезной инфекции признаны следующие: 1) выделение клебсиеллы из стерильных образцов, собранных у пациента более чем через 48 ч после госпитализации; 2) высева клебсиеллы в течение первых 48 ч после поступления у пациента, ранее находившегося в больнице в течение нескольких дней подряд за последние 30 дней. Внебольничная клебсиеллезная инфекция диагностируется на основании высева клебсиелл из биологического материала, взятого для анализа в течение 48 ч после поступления пациента в стационар без предшествующей госпитализации в течение последних 30 дней [24].

Внебольничные случаи клебсиеллеза у новорожденных детей ассоциируются с перинатальной передачей возбудителя от матери ребенку (об этом свидетельствует развитие симптомов инфекции в первые 48 ч после рождения), а также постнатальным инфицированием после выписки из роддома из других источников контактно-бытовым и пищевым путями [39]. При спорадических случаях внебольничного клебсиеллеза источником заражения новорожденного *Kl. pneumoniae* может быть мать с бессимптомной инфекцией мочевых путей, а также носительница микроба в кишечнике или на слизистой оболочке влагалища; при этом заражение происходит при прохождении ребенка через родовые пути или после родов [40]. В редких случаях заражение плода происходит внутриутробно при развитии клебсиеллезного хориоамнионита у матери, однако, по данным литературы, инфицирование мочевых путей и влагалища беременной женщины клебсиеллами — редкое явление. В литературе описаны единичные случаи доказанной передачи *Kl. pneumoniae* от матери новорожденному ребенку с развитием клебсиеллезной инфекции, в том числе случаев развития неонатального сепсиса у 2 недоношенных детей из двойни, связанного с вскармливанием их грудным молоком матери, инфицированным клебсиеллой [41, 42]. Возможен пищевой путь инфицирования клебсиеллами детей разного возраста, поскольку *Kl. pneumoniae* была выделена из сырого мяса, сырых овощей и готовых к употреблению продуктов [43].

Kl. pneumoniae возглавляет этиологическую структуру нозокомиальных инфекций у детей во всем мире и служит одной из наиболее распространенных причин развития неонатального сепсиса [44]. Клебсиеллезная инфекция у детей может иметь спорадический

характер, а также протекать в форме нозокомиальной вспышки, которая чаще развивается в неонатальных отделениях [29, 44]. За последние два десятилетия зарегистрировано значительное число внутрибольничных вспышек клебсиеллезной инфекции как в экономически развитых, так и в развивающихся странах, преимущественно у новорожденных детей [45]. Летальность при нозокомиальной клебсиеллезной инфекции в зависимости от локализации процесса, по данным разных авторов, составляет от 3 до 55% [2, 20]. Факторами риска развития внутрибольничной клебсиеллезной инфекции у новорожденных служат недоношенность, хирургическое вмешательство, наличие внутрисосудистого катетера, парентеральное питание, интубация, трахеостомия, преждевременный разрыв плодных оболочек, длительное пребывание в стационаре, нейтропения и предыдущее применение антибиотиков (карбапенемов, гликопептидов, аминогликозидов и β -лактамы антибиотиков) [29, 40]. Наиболее часто внутрибольничные инфекции возникают у недоношенных младенцев, гестационный возраст которых менее 32 нед [46]. Предрасполагающими факторами развития нозокомиальной бактериемии служат мочевые катетеры, иммуносупрессивная терапия, наличие центрального венозного катетера, искусственная вентиляция легких и оперативные вмешательства [47].

Источником внутрибольничной клебсиеллезной инфекции наиболее часто бывают руки медицинского персонала, кишечная микрофлора младенцев, смеси для энтерального питания, предметы ухода и медицинский инструментарий. В стационарных условиях клебсиеллы могут обсеменять перчатки, халаты медицинского персонала, а также медицинское оборудование и инструментарий. Клебсиеллы могут обнаруживаться в сцеженном грудном молоке, в смывах со «стерильных» предметов ухода за больными и на одежде персонала [1, 48]. Описана вспышка нозокомиального клебсиеллеза у новорожденных, связанная с носительством микроба на «искусственных» ногтях медицинской сестры, с загрязнением емкостей с дистиллированной водой, реанимационных аппаратов и дезинфицирующих средств [49]. В связи со способностью клебсиелл длительно сохраняться во внешней среде в стационарных условиях формируются «внутрибольничные» клоны с множественной устойчивостью к антибиотикам, дезинфектантам, обладающие генами, которые кодируют «острова патогенности» [4]. Больничные штаммы *Kl. pneumoniae* характеризуются полирезистентностью к антимикробным препаратам, что обусловлено в большинстве случаев наличием β -лактамаз расширенного спектра действия. В литературе имеются сообщения о распространении в детских стационарах штаммов *Kl. pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы [11, 50]. Внутрибольничный неонатальный клебсиеллез характеризуется групповой

вспышечной заболеваемостью, тяжестью клинических форм и высокой летальностью. При неонатальном сепсисе, вызванном карбапенемрезистентными штаммами *Kl. pneumoniae*, летальность достигает 33–40% [29]. В исследовании Н. Akturk и соавт. [30] (2016) выявлено, что в среднем через 7 дней после колонизации *Kl. pneumoniae* у 39% детей в отделении интенсивной терапии развилась генерализованная клебсиеллезная инфекция, которая у 62,5% детей проявлялась бактериемией, у 16,6% — ИВЛ-ассоциированной пневмонией, у 8,3% — вентрикулитом, у 8,3% — внутрибрюшными инфекциями и у 4,1% — инфекцией мочевых путей.

ИВЛ-ассоциированная пневмония, обусловленная *Kl. Pneumoniae*, — один из наиболее частых вариантов нозокомиальной инфекции у новорожденных детей. Развитию такой пневмонии у младенцев предшествуют респираторный дистресс-синдром, синдром аспирации околоплодных вод, синдром ранней послеродовой адаптации дыхания, сердечно-сосудистой системы и центральной нервной системы. ИВЛ-ассоциированная пневмония характеризуется значительным объемом поражения легких, тяжелым токсикозом, выраженной дыхательной недостаточностью и частым развитием гемодинамических и неврологических нарушений. Смертность достигает 14% [51].

Klebsiella spp. служит наиболее частой причиной сепсиса новорожденных [52] — самой тяжелой формой неонатальной клебсиеллезной инфекции. Летальность при клебсиеллезном сепсисе достигает 25–40%, причем самая высокая летальность регистрируется у новорожденных детей с массой тела менее 1500 г [46].

В соответствии с отчетом Совещания экспертов по сепсису у новорожденных и детей (8 июня 2010 г., ЕМА, Лондон) сепсис может быть диагностирован на основании 2 клинических и 2 лабораторных критериев или при получении положительной культуры крови у пациента с признаками инфекционного заболевания. К клиническим критериям относятся следующие: 1) нестабильность температуры тела; 2) гемодинамическая нестабильность; 3) наличие петехиальной сыпи или склеремы; 4) апноэ или потребность в респираторной поддержке; 5) непереносимость питания или вздутие живота; 6) раздражительность, вялость или мышечная гипотония. Лабораторными критериями служат следующие показатели: 1) лейкопения ($<4 \cdot 10^9/\text{л}$) или лейкоцитоз ($>20 \cdot 10^9/\text{л}$); 2) отношение количества незрелых нейтрофилов к суммарному их числу $>0,2$; 3) тромбоцитопения $<100 \cdot 10^9/\text{л}$; 4) уровень С-реактивного белка $>15 \text{ мг/л}$; 5) гипергликемия ($>180 \text{ мг/дл}$) или гипогликемия ($<40 \text{ мг/дл}$) при двукратном их определении; 6) метаболический ацидоз с избытком основания (BE) $\leq 10 \text{ ммоль / л}$ [53]. Повышение концентрации С-реактивного белка и/или гипербилирубинемия —

наиболее частые лабораторные изменения при клебсиеллезной бактериемии у новорожденных.

Клебсиеллы являются лидирующими возбудителями менингита у новорожденных, который обычно служит проявлением неонатального сепсиса. По данным А. Al-Harthi [54], *Kl. pneumoniae* была причиной развития бактериального менингита у новорожденных в 31% случаев. По данным С. Cagge и соавт. (2019) [7], факторами риска развития клебсиеллезного менингита у детей были недоношенность и врожденные аномалии мочевыводящих путей. Клебсиеллезный менингит характеризуется более высоким уровнем смертности (30%) и более частыми неблагоприятными исходами, чем менингиты другой этиологии.

В литературе описаны случаи инвазивной клебсиеллезной инфекции редкой локализации у детей. «Синдром неонатального целлюлита-аденита» представляет собой локализованное воспаление кожи с регионарным лимфаденитом, который обычно развивается на лице, паховой и аксиллярной областях с последующим развитием бактериемии [55].

Kl. pneumoniae может стать причиной развития абсцессов печени у детей. В литературе описано 38 случаев гнойного абсцесса печени у детей в Таиланде. Средний возраст детей составил $9,6 \pm 6,2$ года. Онкогематологические (28,9%) и гепатобилиарные (23,7%) заболевания были наиболее частыми predisposing факторами в развитии данного заболевания [56]. Некоторые штаммы *Kl. pneumoniae* способны синтезировать энтеротоксин и вызывать диарею. *Kl. pneumoniae* — одна из причин развития некротизирующего энтероколита у новорожденных с высокой смертностью (20–30%) [8].

Kl. pneumoniae — основной возбудитель инфекций мочевых путей у детей. Высокая частота рецидивов заболевания и появление уропатогенов с множественной лекарственной устойчивостью, в том числе устойчивых к карбапенемам *Kl. pneumoniae*, представляют серьезную проблему педиатрии во всем мире. В литературе описан редкий случай летального исхода у 13-месячного ребенка с гемолитико-уремическим синдромом, развившемся на фоне эмпиемы плевры и сепсиса клебсиеллезной этиологии [57].

Антимикробная терапия клебсиеллезной инфекции у детей проблематична в связи с полирезистентностью *Kl. pneumoniae* и возрастными ограничениями для новых антибиотиков. Выбор препаратов зависит от тяжести клебсиеллезной инфекции и спектра чувствительности к противомикробным препаратам циркулирующих в стационаре клинических изолятов клебсиелл и возраста ребенка [25]. Антибиотики не показаны при бессимптомной колонизации клебсиеллами желудочно-кишечного тракта и ротоглотки, за исключением случаев внутрибольничных вспышек. Штаммы *Kl. pneumoniae*, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра, в различной степени инактивируются ингибиторами β -лактамаз

(например, сульбактамом, тазобактамом, клавуланатом, ваборбактамом, авибактамом). В связи с высокой частотой продукции β -лактамаз расширенного спектра карбапенемы признаны препаратами выбора в эмпирической терапии инвазивных форм клебсиеллезной инфекции [9].

Выявление продукции карбапенемаз делает нецелесообразной монотерапию карбапенемами, даже при наличии фенотипической чувствительности к ним. При минимальной подавляющей концентрации (МПК) ≤ 8 мкг/мл для меропенема в некоторых случаях возможно применение комбинированных режимов терапии, включающих меропенем в максимальных дозах, амикацин, фосфомицин, тигециклин, полимиксины в различных комбинациях. В случае высокой МПК меропенема может проводиться комбинированная терапия с полимиксином. При устойчивости энтеробактерий к карбапенемам, обусловленной продукцией сериновых карбапенемаз, высокой эффективностью обладает цефтазидим/авибактам. В случае продукции металлоферментов, обладающих высокой гидролитической активностью и не ингибируемых авибактамом, а также при одновременной продукции нескольких карбапенемаз (наиболее частый вариант — OXA-48 + NDM) может применяться сочетание цефтазидима/авибактама и азтреонама, вводимых одновременно. Цефтазидим/авибактам, имипенем/релебактам и меропенем/ваборбактам включают новые ингибиторы β -лактамазы, которые также ингибируют карбапенемазы [9]. Нитрофурантоин, амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины третьего поколения, аминогликозиды и сульфаметоксазол/триметаприм могут быть рассмотрены для лечения нетяжелых форм внебольничной клебсиеллезной инфекции у детей [58]. Препараты бактериофагов можно рассматривать для лечения и профилактики инфекций, вызванных экстремально антибиотикорезистентными *Kl. pneumoniae* по результатам чувствительности выделенного штамма [59].

Заключение

Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что *Kl. pneumoniae* — значимый возбудитель внутрибольничных и внебольничных инфекций у детей (преимущественно новорожденных), способный вызывать различные по степени тяжести и локализации инфекционно-воспалительные процессы. Актуальность клебсиеллезной инфекции в последнее десятилетие возрастает в связи с ростом устойчивости возбудителя к антибактериальным препаратам и распространением в человеческой популяции «гипервирулентных» штаммов клебсиелл. Необходимы строгие меры инфекционного контроля и контроля антимикробной терапии инфекций, вызванных лекарственно-устойчивыми и одновременно «гипервирулентными» *Kl. pneumoniae*, чтобы остановить их дальнейшее распространение.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rebekah M. M., Michael A.B. Colonization, Infection, and the Accessory Genome of *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 4. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004
2. Ramasethu J. Prevention and treatment of neonatal nosocomial infections. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2017; 3: 1–11. DOI: 10.1186/s40748-017-0043-3
3. Boucher H. W., Talbot G. H., Bradley J. S., Edwards J. E., Gilbert D., Rice L.B. et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1–12. DOI: 10.1086/595011
4. Бондаренко В.М. Генетические маркеры вирулентности условно патогенных бактерий. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011; 3: 94–99. [Bondarenko V.M. Genetic markers of the virulence of opportunistic bacteria. *Zhurnal mikrobiologii jepidemiologii i immunobiologii* 2011; 3: 94–99. (in Russ.)]
5. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. Под ред. Б.Р. Гельфанда. М.: Медицинское информационное агентство, 2016; 176. [Nosocomial pneumonia in adults. Russian national recommendations. Editor Gel'fand B. R. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2016; 176. (in Russ.)]
6. Kishibe S., Okubo Y., Morino S., Hirotaki S., Tame T., Aoki K. et al. Pediatric hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* septic arthritis. *Pediatr Int* 2016; 58(5):382–385. DOI: 10.1111/ped.12806
7. Carrie C., Walewski V., Levy C., Alexandre C. *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* meningitis in infants. Epidemiological and clinical features. *Archives de Pédiatrie* 2019; 26(1):12–15
8. Coleman S., Unterhauser K., Rezaul K., Ledala N., Lesmes S., Caimano M.J. et al. High-resolution microbiome analysis reveals exclusionary *Klebsiella* species competition in preterm infants at risk for necrotizing enterocolitis. *Sci Rep* 2023; 12: 7893. DOI: 10.1038/s41598-023-34735-2
9. Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С. Азовский Д.К., Попов Д.А., Пшениснгов К.В. и др. Сепсис у детей. Федеральные клинические рекомендации (проект). Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2021; 2(11): 241–292. [Lekmanov A.U., Mironov P.I., Aleksandrovich Yu.S. Azovskij D.K., Popov D.A., Pshenisnigov K.V. et al. Sepsis in children. Federal clinical guidelines (draft). *Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii* 2021; 2(11): 241–292. (in Russ.)]
10. Janda J.M., Abbott S.L. The Genera *Klebsiella* and *Raoultella*. The Enterobacteria. Washington, 2006; 115–129
11. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон 2015–2016»; Исследовательская группа «Марафон». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2019; 2(21): 147–159. [Suhorukova M. V., Jeidel'shtejn M. V., Ivanchik N. V., Skleenova E.Ju., Shajdullina Je.R. Antibiotic resistance of nosocomial strains of Enterobacteriaceae in Russian hospitals: results of the multicenter epidemiological study «Marathon 2015–2016». *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2019; 2(21): 147–159. (in Russ.)]
12. Paczosa M.K., Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong Defense. *Microbiol Mol Biol Rev* 2016; 80(3): 629–661. DOI: 10.1128/MMBR.00078-15
13. Holt K.E., Wertheim H., Zadoks R.N., Baker S., Whitehouse C.A., Dance D. et al. Genomic analysis of diversity, population structure, virulence, and antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae*, an urgent threat to public health. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E3574–81. DOI: 10.1073/pnas.1501049112
14. Murphy C., Clegg S. *Klebsiella pneumoniae* and type 3 fimbriae: nosocomial infection, regulation and biofilm formation. *Future Microbiol* 2012; 7 (8): 991–1002. DOI: 10.2217/fmb.12.74
15. Russo T.A., Olson R., Fang C.T., Stoesser N., Miller M., MacDonald U. et al. Identification of Biomarkers for Differentiation of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from Classical *K. pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2018; 56(9): e00776–18. DOI: 10.1128/JCM.00776-18
16. Faïs T., Delmas J., Barnich N., Bonnet R., Dalmasso G. Colibactin: More Than a New Bacterial Toxin. *Toxins (Basel)* 2018; 10(4): 151. DOI: 10.3390/toxins10040151
17. Lu M.C., Chen Y.T., Chiang M.K., Wang Y.C., Hsiao P.Y., Huang Y.J. et al. Colibactin Contributes to the Hypervirulence of pks⁺ K1 CC23 *Klebsiella pneumoniae* in Mouse Meningitis Infections. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 103. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00103
18. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Ризванов А.А., Давидюк Ю.Н., Халиуллина С.В., Любин С.А. и др. Вирулентность и антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae* у новорожденных с локализованными и генерализованными формами клебсиеллезной инфекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 5(3): 139–146. [Haertynov H.S., Anohin V.A., Rizvanov A.A., Davidjuk Yu. H., Haliullina S.V., Ljubin S.A. et al. Virulence and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolates in newborns with localized and generalized forms of *Klebsiella* infection. *Rossiiskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2018; 5(3): 139–146. (in Russ.)]
19. Lee I.R., Molton J.S., Wyres K.L., Gorrie C., Wong J., Hoh C.H. et al. Differential host susceptibility and bacterial virulence factors driving *Klebsiella* liver abscess in an ethnically diverse population. *Sci Rep* 2016; 6: 29316. DOI: 10.1038/srep29316
20. Shon A.S., Bajwa R.P., Russo T.A. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*: a new and dangerous breed. *Virulence* 2013; 4(2): 107–118. DOI: 10.4161/viru.22718
21. Агеевец В.А., Агеевец И.В., Сидоренко С.В. Конвергенция множественной резистентности и гипervирулентности у *Klebsiella pneumoniae*. Инфекции и иммунитет 2022; 3(12): 450–460. [Agevec V.A., Agevec I.V., Sidorenko S.V. Convergence of multiple resistance and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae*. *Infektsii i immunitet* 2022; 3(12): 450–460. (in Russ.)]
22. Семенова Д.Р., Николаева И.В., Фиалкина С.В., Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Валиуллина И.Р. Частота колонизации «гипервирулентными» штаммами *Klebsiella pneumoniae* новорожденных и грудных детей с внебольничной и нозокомиальной клебсиеллезной инфекцией. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 5(65): 158–163. [Semenova D.R., Nikolaeva I.V., Fialkina S.V., Haertynov H.S., Anohin V.A., Valiullina I.R. The frequency of colonization by «hypervirulent» strains of *Klebsiella pneumoniae* in newborns and infants with community-acquired and nosocomial *Klebsiella* infection. *Rossiiskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2020; 5(65): 158–163. (in Russ.)]
23. Naas T., Cuzon G., Villegas M.V., Lartigue M.F., Quinn J.P., Nordmann P. Genetic structures at the origin of acquisition of the beta-lactamase bla KPC gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(4): 1257–1263. DOI: 10.1128/AAC.01451-07
24. Qiu Y., Lin D., Xu Y., Cheng Y., Wang F., Zhu Q. et al. Invasive *Klebsiella pneumoniae* Infections in Community-Settings and Healthcare Settings. *Infect Drug Resist* 2021; 14: 2647–2656. DOI: 10.2147/IDR.S315871
25. Mukherjee S., Mitra S., Dutta S., Basu S. Neonatal Sepsis: The Impact of Carbapenem-Resistant and Hypervirulent

- Klebsiella pneumoniae*. Front Med (Lausanne) 2021; 11(8): 634349. DOI: 10.3389/fmed.2021.634349
26. Wyres K.L., Holt K.E. *Klebsiella pneumoniae* as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. Curr Opin Microbiol 2018; 45: 131–140. DOI: 10.1016/j.mib.2018.04.004
 27. Николаева И.В., Шайхиева Г.С., Григорьева Т.В., Васильев И.Ю., Герасимова Е.С. Антибиотикорезистентность кишечных штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных у новорожденных в родильном доме. Практическая медицина 2020; 6(18): 128–132. [Nikolaeva I.V., Shajhieva G.S., Grigor'eva T.V., Vasil'ev I.Yu., Gerasimova E.S. Antibiotic resistance of intestinal strains *Kl. pneumoniae* isolated from newborns in the maternity hospital. Prakticheskaya meditsina 2020; 6(18): 128–132. (in Russ.)]
 28. Ильина В.Н., Струнин О.В., Соловьев О.Н., Самойлова Л.М., Горбатов Ю.Н. К вопросу резистентности *Klebsiella pneumoniae* у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца. Анестезиология реаниматологии и перфузиология 2012; 1(16): 57–60. [Il'ina V.N., Strunin O.V., Solov'ev O.N., Samojlova L.M., Gorbatyh Yu.N. On the issue of *Klebsiella pneumoniae* resistance in young children with congenital heart defects. Anesteziologiya, reanimatologiya i perfuziologiya 2012; 1(16): 57–60. (in Russ.)]
 29. Bor M., Ilhan O. Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit: Risk Factors for Mortality. 2021; 67 (3):fmaa057. DOI: 10.1093/tropej/fmaa057
 30. Akturk H. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization in pediatric and neonatal intensive care units: risk factors for progression to infection. Braz J Infect Dis 2016; 20(2): 134–140. DOI: 10.1016/j.bjid.2015.12.004.52
 31. Bialek-Davenet S., Criscuolo A., Ailloud F., Passet V., Jones L., Delannoy-Vieillard A.S. et al. Genomic definition of hypervirulent and multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clonal groups. Emerg Infect Dis 2014; 20(11): 1812–1820. DOI: 10.3201/eid2011.140206
 32. Алексеева А.Е., Бруснигина Н.Ф., Гординская Н.А. Молекулярно-генетическая характеристика карбапенем устойчивого штамма *Klebsiella pneumoniae* KP254 как представителя эволюционной ветки высоковирулентных штаммов. Инфекция и иммунитет 2021; 3(11): 506–516. [Aleksееva A.E., Brusnigina N.F., Gordinska N.A. Molecular and genetic characterization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* KP254 strain as a representative of the evolutionary branch of highly virulent strains. Infektsiya i immunitet 2021; 3(11): 506–516. (in Russ.)]
 33. Khaertynov K.S., Anokhin V.A., Davidyuk Y.N., Nikolaeva I.V., Khalioullina S.V., Semyenova D.R. et al. Case of Meningitis in a Neonate Caused by an Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-Producing Strain of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. Front Microbiol 2017; 8: 1576
 34. Callewaert L., Van Herreweghe J. M., Vanderkelen L., Leyssen S., Voet A., Michiels C.W. Guards of the great wall: bacterial lysozyme inhibitors. Trends Microbiol 2012; 20(10): 501–510. DOI: 10.1016/j.tim.2012.06.005
 35. Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 3(63): 13–18. [Nikolaeva I.V., Caregorodcev A.D., Shajhieva G.S. Formation of the intestinal microbiota of the child and factors influencing this process. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2018; 3(63): 13–18. (in Russ.)]
 36. Vasilyev I.Y., Siniagina M.N., Kharchenko A.M., Nikolaeva I.V., Shaikhieva G.S. Multidrug-Resistant Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Found Persisting Silently in Infant Gut Microbiota. Int J Microbiol 2020; 2020:4054393. DOI: 10.1155/2020/4054393
 37. Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Николаева И.В. Микродисбиоз и эндогенные инфекции. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 336. [Mazankova L.N., Rybal'chenko O.V., Nikolaeva I.V. Microdisbiosis and endogenous infections. Guide for doctors. M.: GJeOTAR-Media, 2018; 336. (in Russ.)]
 38. Бухарова Е.В., Попкова С.М., Ракова Е.Б., Джисоев Ю.П., Шабанова Н.М., Немченко У.М. и др. Детекция генетических маркеров факторов патогенности при ассоциативном симбиозе аутоштаммов *Klebsiella* spp. и *Staphylococcus aureus*, выделенных от детей первого года жизни. Бюллетень ВЧЦ СО РАМН 2015; 5: 44–47. [Buharova E.V., Popkova S.M., Rakova E.B., Dzhiyoev Yu.P., Shabanova N.M., Nemchenko U.M. et al. Detection of genetic markers of pathogenicity factors in associative symbiosis of autostrains of *Klebsiella* spp. and *Staphylococcus aureus* isolated from children of the first year of life. Bjulljuten' VSNC SO RAMN 2015; 5: 44–47. (in Russ.)]
 39. Nanayakkara D., Liyanapathirana V., Kandauda C., Gihan C., Ekanayake A., Adasooriya D. Maternal vaginal colonization with selected potential pathogens of neonatal sepsis in the era of antimicrobial resistance, a single center experience from Sri Lanka. BMC Infect Dis 2018; 18(1): 351. DOI: 10.1186/s12879-018-3262-y
 40. Самсыгина Г.А. О предрасполагающих факторах и факторах риска развития неонатального сепсиса и о современных подходах его лечения. Педиатрия 2012; 3 (91): 32–37. [Samsygina G.A. On the predisposing factors and risk factors for the development of neonatal sepsis and on modern approaches to its treatment. Pediatriya 2012; 3(91): 32–37. (in Russ.)]
 41. Rakotondrasoa A., Passet V., Herindrainy P., Garin B., Kermorvant-Duchemin E., Delarocque-Astagneau E. et al. Characterization of *Klebsiella pneumoniae* isolates from a mother-child cohort in Madagascar. J Antimicrob Chemother 2020; 75 (7): 1736–1746. DOI: 10.1093/jac/dkaa107
 42. Dorota P., Chmielarczyk A., Katarzyna L. *Klebsiella pneumoniae* in breast milk—a cause of sepsis in neonate. Arch Med 2017; 9 (1): 6. DOI: 10.21767/1989–5216.1000189
 43. Hartantyo S.H., Chau M.L., Koh T.H., Yap M., Yi T., Cao D.Y.H. et al. Foodborne *Klebsiella pneumoniae*: Virulence Potential, Antibiotic Resistance, and Risks to Food Safety. J Food Prot 2020; 83(7): 1096–1103. DOI: 10.4315/JFP-19–520
 44. Haller S., Eller C., Hermes J., Kaase M., Steglich M., Radonić A. et al. What caused the outbreak of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit, Germany 2009 to 2012? Reconstructing transmission with epidemiological analysis and whole-genome sequencing. BMJ 2015; 5: e007397. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007397
 45. Царегородцев А.Д., Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Николаева И.В., Семенова Д.Р., Любин С.А. и др. Клебсиеллезный неонатальный сепсис. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 4: 49–54. [Caregorodcev A.D., Haertynov H.S., Anohin V.A., Nikolaeva I.V., Semenova D.R., Ljubin S.A. et al. *Klebsiella* neonatal sepsis. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2016; 4: 49–54. (in Russ.)]
 46. Shah J., Jeffries A.L., Yoon E.W., Lee S.K., Shah P.S. Risk factors and outcomes of late-onset bacterial sepsis in preterm neonates born at <32 weeks gestation. Am J Perinatol 2015; 32: 675–682. DOI: 10.1055/s-0034–1393936
 47. Chaudhary P., Bhandari D., Thapa K., Thapa P., Shrestha D., Chaudhary H.K. et al. Prevalence of Extended Spectrum Beta-Lactamase Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolated From Urinary Tract Infected Patients. J Nepal Health Res Counc 2016; 14(33): 111–115
 48. Rock C., Thom K. A., Masnick M., Johnson J.K., Harris AD., Morgan D.J. Frequency of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing and non-KPC-producing *Klebsiella* species contamination of healthcare workers and the environment. Infect Control Hosp Epidemiol 2014; 35(4): 426–429. DOI: 10.1086/675598

49. Gupta A., Della-Latta P., Todd B., Gabriel P.S., Haas J.P., Wu F. et al. Outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit linked to artificial nails. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25(3): 210–215. DOI: 10.1086/502380
50. Gu D., Dong N., Zheng Z., Lin D., Huang M., Wang L. et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(1): 37–46. DOI: 10.1016/S1473–3099(17)30489–9
51. Wang H. High risk factors analysis of nosocomial infection in neonatal Intensive Care Units. *J New Med* 2018; 28(1): 61–63. DOI: 10.12659/MSM.917185
52. Misallati A., el-Bargathy S., Shembesh N. Blood-culture-proven neonatal septicaemia: a review of 36 cases. *East Mediterr Health J* 2000; 6(2–3): 483–486. DOI:10.26719/2000.6.2–3.483
53. Rossi P., Botgros R., Shane T. Report on the Expert Meeting on Neonatal and Paediatric Sepsis. London: European Medicines Agency, 2010: 6
54. Al-Harthi A.A., Dagriri K.A., Asindi A.A., Bello C.S. Neonatal meningitis. *Saudi Med J* 2000; 21(6): 550–553
55. Kuiper-Prins E., Debast S.B., d' Haens E. J., Hemels M.A. Neonatal cellulitis-adenitis syndrome caused by *Klebsiella oxytoca*. *J Clin Neonatol* 2017; 6:185–186. DOI: 10.4103/jcn.JCN_116_16
56. Yeh P.J., Chen h.C., Lai M.W., Yeh H.Y., Chao H.C. Pediatric Liver Abscess: Trends in the Incidence, Etiology, and Outcomes Based on 20-Years of Experience at a Tertiary Center. *Front Pediatr* 2020; 8: 111. DOI: 10.3389/fped.2020.00111
57. Eke F., Agbedeyi G., Eke U. Case Report Haemolyticuraemic syndrome associated with *Klebsiella empyema*-case report and literature review. *J Clin Med Res* 2011; 3(8): 109–113. DOI:10.5897/JCMR11.062
58. Qureshi S. *Klebsiella* infections. <https://emedicine.medscape.com/article/219907-treatment>. / Ссылка активна на 21.08.2023.
59. Даудова А.Д., Абдрахманова Р.О., Ясенявская А.Л., Демина Ю.З., Рубальский М.О., Рубальский О.В. и др. Перспективы фаготерапии бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. *Антибиотики и химиотерапия* 2022; 67(11–12): 56–63. [Daudova A.D., Abdrahmanova R.O., Jassenjavska A.L., Demina Yu.Z., Rubal'skij M.O., Rubal'skij O.V. et al. Prospects for phage therapy of bacterial infections associated with the provision of medical care. *Antibiotiki i khimioterapiya* 2022; 67(11–12): 56–63. (in Russ.)]

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Клинико-патогенетические характеристики диарейного синдрома при COVID-19 у детей

С.В. Халиуллина¹, В.А. Поздняк¹, В.А. Анохин¹, Х.С. Хаертынов¹, Г.М. Курбанова², А.М. Закирова¹¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;²ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Clinical and pathogenetic features of diarrheal syndrome in COVID-19 in children

S.V. Khaliullina¹, V.A. Pozdnyak¹, V.A. Anokhin¹, Kh.S. Khaertynov¹, G.M. Kurbanova², A.M. Zakirova¹¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;²Agafonov Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan, Russia

Известно, что SARS-CoV-2 способен поражать желудочно-кишечный тракт, вызывая различные симптомы. Практика показывает, что клинические проявления диарейного синдрома при COVID-19 не укладываются в классические проявления осмотической диареи. Нередко регистрируются случаи поражения нижних отделов кишечника.

Цель исследования. Оценка особенностей клинических проявлений и лабораторных показателей диарейного синдрома для определения возможного механизма поражения желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19.

Материалы и методы. На базе РКИБ г. Казани обследованы 80 пациентов: 40 отобраны в основную группу с диареей и подтвержденным диагнозом «COVID-19», 40 — в контрольную группу с рота- или норовирусной инфекцией. Обследование включало ежедневный осмотр, лабораторные исследования для оценки клинических особенностей течения, этиологической расшифровки, изучения патофизиологических механизмов диареи при COVID-19.

Результаты. COVID-19 отличается от классических вирусных диарей более выраженным катарально-респираторным синдромом ($p < 0,001$), пиретической лихорадкой ($p = 0,001$). Рвота больше характерна для рота- и норовирусных инфекций ($p < 0,001$). SARS-CoV-2 достоверно чаще вызывает клиническую картину дистального колита ($p = 0,034$). Пациентов с повышенным уровнем углеводов в кале наблюдали чаще в группе вирусных диарей, а кальпротектина — в группе COVID-19 ($p < 0,05$). Выраженное нарушение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры более характерно для пациентов, инфицированных SARS-CoV-2.

Заключение. Полученные результаты позволяют предполагать сложный генез поражения желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19, который включает признаки как осмотического, так и экссудативного (инвазивного) механизма образования диареи. Очевидно, что поражение желудочно-кишечного тракта при COVID-19 — многофакторный процесс.

Ключевые слова: дети, диарея, COVID-19, ротавирусный гастроэнтерит.

Для цитирования: Халиуллина С.В., Поздняк В.А., Анохин В.А., Хаертынов Х.С., Курбанова Г.М., Закирова А.М. Клинико-патогенетические характеристики диарейного синдрома при COVID-19 у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(5): 30–36. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-30-36

SARS-CoV-2 is known to be able to infect the gastrointestinal tract, causing a variety of symptoms. Practice shows that the clinical presentation of diarrheal syndrome with COVID-19 does not fit into the classic manifestations of osmotic diarrhea. Cases of lesions of the lower intestine are often reported.

Purpose. The study aims at evaluation of the features of clinical manifestations and laboratory parameters of diarrheal syndrome to determine the possible mechanism of gastrointestinal damage in children with COVID-19.

Material and methods. 80 subjects were examined on the basis of the Kazan Regional Clinical Hospital. 40 patients were selected for the main group with diarrhea and a confirmed diagnosis of COVID-19, 40 for the control group with rota- or norovirus infection. The examination included a daily examination, laboratory tests to assess the clinical features of the course, etiological decoding, study of the pathogenetic mechanisms of diarrhea in COVID-19.

Results. COVID-19 differs from classical viral diarrhea in more pronounced catarrhal respiratory syndrome ($p < 0.001$), pyretic fever ($p = 0.001$). Vomiting is more typical for rota- and norovirus infections ($p < 0.001$). SARS-CoV-2 is statistically significantly more likely to cause clinical scenario of distal colitis ($p = 0.034$). Patients with increased levels of carbohydrates in the feces were observed more often in the viral diarrhea group, and calprotectin — in the COVID-19 group ($p < 0.05$). A significant qualitative and quantitative imbalance of the intestinal microflora is more typical for patients infected with SARS-CoV-2.

Conclusion. The conducted study suggests a complex genesis of gastrointestinal lesions in children with COVID-19, which includes signs of both osmotic and exudative (invasive) mechanisms of diarrhea formation. Clearly, GI lesion in COVID-19 is a multifactorial process.

Key words: children, diarrhea, COVID-19, rotavirus gastroenteritis.

For citation: Khaliullina S.V., Pozdnyak V.A., Anokhin V.A., Khaertynov Kh.S., Kurbanova G.M., Zakirova A.M. Clinical and pathogenetic features of diarrheal syndrome in COVID-19 in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68(5): 30–36 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-30-36

Традиционно считается, что мишенью респираторных вирусов, в том числе нового варианта коронавируса, служат органы дыхания. Вместе с тем накопленный в отношении SARS-CoV-2 опыт показал, что это не всегда. Патогенез COVID-19, связанный с участием главной мишени вируса — рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа

(АПФ-2) — белка, который экспрессируется различными клетками организма человека, предполагает развитие широкого спектра поражений. Рецептор АПФ-2 широко представлен в клетках верхних и нижних дыхательных путей, меньше — в миокарде, почечном эпителии, эпителии печени и желчевыводящих путей, в эндотелиальных клетках. Наибольшее

количество рецепторов находится на поверхности эпителия желудка, двенадцатиперстной, подвздошной и прямой кишок; так, например, его концентрация в 100 раз выше, чем в легких [1]. Поражение вирусом желудочно-кишечного тракта доказано и при гистологических исследованиях: в биоптатах ткани кишечника инфицированных пациентов обнаружены как вирусные нуклеокапсидные белки, так и сами вирусные частицы [2]. W. Wang и соавт. [3] в 2020 г. смогли обнаружить в кале пациентов живой вирус. РНК SARS-CoV-2 в кале обнаруживается более чем у 50% больных COVID-19 [4]. Результаты компьютерной томографии свидетельствовали об изменениях стенки кишечника у 31% пациентов с COVID-19 [5].

Частота регистрации гастроэнтерологической симптоматики при коронавирусной инфекции, обусловленной SARS-CoV-2, по разным оценкам может составлять от 2 до 60% случаев [1–6]. У детей клиническая картина поражения желудочно-кишечного тракта схожа с таковой во взрослой популяции [4, 6, 7]. Клинические проявления поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19 в целом описаны достаточно подробно и включают диарею, тошноту, рвоту и боль в животе. При этом выявляются некоторые различия в разных возрастных группах, в зависимости от циркулирующего в период наблюдения штамма SARS-CoV-2, тяжести заболевания, выбора терапии и др.

С учетом того, что COVID-19 — вирусная инфекция, вполне ожидаемо, что варианты поражения желудочно-кишечного тракта должны соответствовать другим вирусным диарейам, для которых характерно развитие клинической картины гастроэнтерита. Однако изученные особенности патогенеза, накопленный по данным литературы опыт и собственные наблюдения указывают на возможную заинтересованность нижних отделов желудочно-кишечного тракта в отличие, например, от преимущественного поражения только желудка и тонкой кишки при рота- или норовирусных инфекциях [1, 5, 6].

Цель исследования: оценка особенностей клинических проявлений и лабораторных показателей диарейного синдрома для определения возможного механизма поражения желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19.

Характеристика детей и методы исследования

В период с октября 2022 г. по май 2023 г. на базе Республиканской клинической инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова (Казань) проведено перекрестное исследование. Перед началом работы мы провели пилотное исследование с оценкой возрастной структуры госпитализированных детей с изучаемой патологией для формирования адекватной выборки. Это связано с тем, что по результатам собственных наблюдений и по данным литературы, возраст детей, госпитализированных с клиническими признаками COVID-19 и традиционных вирусных диарей, существенно различался [6, 7]. Действительно, при случайном отборе пациентов в группы они оказались несопоставимы по возрасту. Дети, инфицированные SARS-CoV-2, были значительно младше ($p < 0,001$). На основании этого было принято решение при отборе детей в контрольную группу (с лабораторно доказанным диагнозом рота- или норовирусной диареи) дополнительно учитывать возраст. Таким образом, способ отбора детей в группу с вирусными диарейами был схож с методологией отбора «контролей» в исследовании случай—контроль: каждому пациенту в основной группе подбирали соответствующую по возрасту пару в контрольной. Всего были отобраны 80 больных: 40 составили основную группу с диареей и подтвержденным диагнозом COVID-19, 40 вошли в контрольную группу с рота- или норовирусной инфекцией. Критерии включения: возраст младше 18 лет, отсутствие необходимости в интенсивной терапии. Критерии отказа от включения: тяжелые сопутствующие заболевания, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта.

Наблюдение пациентов осуществляли в течение всего срока пребывания в стационаре. Обследование включало ежедневный осмотр, лабораторные исследования: общеклинический анализ крови, общий анализ мочи, копроцитограмму, биохимический анализ крови (определение уровня общего белка, глюкозы, аланин- и аспаратаминотрансферазы, С-реактивного белка, уровня лактата), определение кислотно-основного состояния (рН, BE) и уровня электролитов (Na, K). Для верификации этиологии заболевания, используя смыв из носоглотки и кал, определяли ДНК/РНК, антигены возбудителей COVID-19 и острых кишечных инфекций методом полимеразной цепной реак-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., проф. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–7763–5512
e-mail: svekhal@mail.ru

Поздняк Валерий Александрович — асп. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–7853–3312

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–1050–9081

Хаертынов Халит Саубанович — д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–9013–4402

Закирова Альфия Мидхатовна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–2976–0807
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Курбанова Гюзаль Махмудовна — врач-инфекционист, зав. отделением №13 Республиканской инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова, ORCID: 0000–0002–1215–2250

420110 Казань, Проспект Победы, д. 83

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов с COVID-19 и рота/норовирусными инфекциями
 Table 1. Clinical characteristics of patients with COVID-19 and rota/norovirus infections

Признак	Возбудитель ОКИ		p
	SARS-CoV-2 n=40	РВ/НВ n=40 (37/3)	
Число девочек, n (%)	14 (35)	15 (37,5)	0,816
Средний возраст, мес (Me [МКР])	4,5 [2; 10]	6,5 [3; 13]	0,504
Дети до года, n (%)	31 (77,5)	31 (77,5)	
Дети 1–5 лет, n (%)	6 (15)	6 (15)	
Масса тела, кг (Me [МКР])	8 [5,8; 10,1]	8,1 [6,8; 10,5]	0,761
Легкая БЭН (гипотрофия 1-й, 2-й степени), n (%)	4 (10)	10 (25)	0,069
День болезни на момент госпитализации (Me [МКР])	2 [2; 5]	2 [1; 3]	0,861
Продолжительность пребывания в стационаре, дни (Me [МКР])	5 [4,5; 6]	5 [4; 6]	0,842
Форма тяжести, n (%)			
легкая	—	1 (2,5)	
среднетяжелая	37 (92,5)	38 (95)	0,644
тяжелая	3 (7,5)	1 (2,5)	0,304
Катаральный синдром, n (%)	26 (65)	5 (12,5)	<0,001
Респираторный синдром (кашель), n (%)	29 (72,5)	3 (7,5)	<0,001
Уровень поражения ЖКТ: гастрит, гастроэнтерит, энтерит, n (%)	22 (55)	31 (77,5)	0,034
энтероколит, гастроэнтероколит, n (%)	18 (45)	9 (22,5)	0,034
в том числе гемоколит, n (%)	4 (10)	1 (2,5)	0,166
Высота лихорадки, °С (M, 95% ДИ)	38,9 (37,5–40,2)	38,3 (37,8–39)	0,395
Температура тела >39 °С, n (%)	21 (52,5)	7 (17,5)	0,001
Продолжительность лихорадки, дни (Me [МКР])	3,5 [3; 4]	3 [2,5; 4]	0,317
Частота стула (Me [МКР])	4 [3; 5]	8 [5; 10]	0,347
Продолжительность стула, дни (Me [МКР])	3,5 [2; 5]	5 [4; 6,5]	0,587
Рвота, n (%)	13 (32,5)	32 (80)	<0,001
Частота рвоты (Me [МКР])	2 [1; 3]	5 [3; 7]	0,015
Продолжительность рвоты, дни (Me [МКР])	1 [1; 4]	2 [1; 3]	0,806
Синдром избыточного газообразования, n (%)	24 (60)	27 (67,5)	0,485
Абдоминальный синдром, n (%)	18 (45)	24 (60)	0,179
Обезвоживание, n (%)	16 (40)	29 (72,5)	0,003
Кетоацидоз, n (%)	4 (10)	13 (32,5)	0,013

Примечание. ОКИ — острая кишечная инфекция; РВ/НВ — рота-/норовирус; БЭН — белково-энергетическая недостаточность; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

ции, иммунохроматографического анализа, проводили бактериологическое исследование кала в целях выявления патогенной кишечной флоры (шигеллы, сальмонеллы, диареогенные эшерихии), детям до года — дополнительно условно-патогенной флоры. Для изучения патофизиологических механизмов диареи в кале определяли осмолярность (метод осмометрии), количество углеводов (метод Бенедикта), каль-протектин, рН. У детей с подтвержденным диагнозом COVID-19 определяли РНК вируса в кале.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием статистической программы Statistica 8 (США). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения выполняли с помощью теста Шапиро–Уилка. Нулевую гипотезу отклоняли при пороговом уровне статистической значимости (p), равном 0,05. В случае невыполнения данного условия использовали непараметрические методы статистического анализа. При нор-

мальном распределении признака из мер центральной тенденции использовали среднюю (M), из мер рассеяния — 95% доверительный интервал (ДИ); при распределении признака, отличном от нормального, определяли медиану (Me) и межквартильный размах (МКР, т.е. значения 25-го и 75-го перцентилей) соответственно. Для определения достоверности различий между сравниваемыми группами, в зависимости от типа распределения признаков и количества наблюдений, использовали критерии Стьюдента, Манна–Уитни (для порядковых переменных) и критерий χ -квадрат Пирсона (для номинальных данных), точный критерий Фишера.

Результаты

В группе детей с вирусными диареями диагностировали 3 (7,5%) случая норовирусной инфекции, остальные приходились на инфицирование ротавирусами. Данные по клиническим характеристикам групп представлены в табл. 1. Сравнимые группы по основным характеристикам (пол, возраст, масса тела) не имели статистически значимых различий.

Эпиданамнез был положительным у 28 (70%) детей с COVID-19, причем на контакт с больным диареей указывали лишь 3 ребенка. В группе вирусных диарей контакт с больным отмечался достоверно реже — у 16 (40%) детей. Дети с проявлениями диареи

Таблица 2. Результаты стандартных лабораторных исследований пациентов с COVID-19 и рота/норовирусными инфекциями
Table 2. Results of standard laboratory tests for patients with COVID-19 and rota/norovirus infections

Признак	Возбудитель ОКИ		p
	SARS-CoV-2 n=40	РВ/НВ n=40 (37/3)	
Общеклинический анализ крови			
лейкоцитоз, n (%)	11 (27,5)	6 (15)	0,171
лейкопения, n (%)	7 (17,5)	2 (5)	0,076
нейтрофиллез, n (%)	16 (40)	24 (60)	0,073
нейтропения, n (%)	3 (7,5)	1 (2,5)	0,304
лимфоцитоз, n (%)	3 (7,5)	—	
лимфопения, n (%)	14 (35)	25 (62,5)	0,013
тромбоциты, M (95% ДИ)	299 (245—351,5)	358,5 (266—466,5)	0,030
анемия (гемоглобин <110 г/л), n (%)	8 (20)	11 (27,5)	0,430
Биохимический анализ крови, КОС, определении электролитов, n (%)			
гипергликемия (>6,1 ммоль/л)	14 (35)	1 (2,5)	<0,001
АлАТ >31ед/л	18 (45)	17 (42,5)	0,822
АсАТ >31ед/л	33 (82,5)	37 (92,5)	0,177
СРБ >5 мг/л	18 (45)	20 (40)	0,655
лактат >2,2 ммоль/л	8 (20)	13 (32,5)	0,204
ацидоз (рН <7,35)	11 (27,5)	20 (50)	0,039
гипонатриемия (<135 ммоль/л)	21 (52,5)	12 (30)	0,041
гипокалиемия (<3,5 ммоль/л)	2 (5)	3 (7,5)	0,645
Исследование кала для определения механизма диареи, n (%)			
повышение уровня осмолярности (норма <125)	21 (52,5)	28 (70)	0,109
наличие углеводов в кале	12 (30)	26 (65)	0,017
рН кала ≤5,5	—	3 (7,5)	
рН кала ≥8	1 (2,5)	—	
наличие кальпротектина	26 (37,5)	7 (17,5)	0,046
наличие лейкоцитов в кале ≥8	14 (35)	9 (22,5)	0,217
наличие эритроцитов в кале	2 (5)	3 (7,5)	0,644
стеаторея (нейтральный жир)	28 (70)	31 (77,5)	0,446
амилорея (крахмал)	16 (40)	20 (50)	0,369

Примечание. ОКИ — острая кишечная инфекция; РВ/НВ — рота/норовирус; КОС — кислотно-основное состояние; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; СРБ — С-реактивный белок.

любой этиологии госпитализировались достаточно рано, в среднем на 2-й день от начала болезни. Различий по этому признаку мы также не выявили. Продолжительность пребывания пациентов в стационаре в сравниваемых группах также статистически значимо не различалась.

Практически все дети, вошедшие в исследование, переносили заболевание в среднетяжелой форме. Лишь у 3 пациентов из основной группы и у одного из контрольной болезнь протекала тяжело. Очевидно, это связано с особенностями выборки (наблюдение проводили за госпитализированными) и критериями включения (больных, нуждающихся в реанимационном пособии, из исследования исключали).

Катаральный и респираторный синдромы регистрировались в основной группе чаще, чем в контрольной. Признаки компенсированной дыхательной недостаточности с нормальным уровнем насыщения (сатурации — Sp) крови кислородом регистрировали у 2 пациентов основной группы. В этой же группе дыхательная недостаточность с Sp 96% наблюдалась у 4 и с Sp <92% — у 3 детей. У 4 детей, инфицированных SARS-CoV-2, имелась рентгенологически подтвержденная пневмония. В контрольной группе пациентов с дыхательной недостаточностью не было.

Лихорадка при вирусных инфекциях редко достигает пиретических значений, температуру тела более 39 °C некоторые эксперты рассматривают как «красный флаг» бактериальной природы диареи. В нашем исследовании у детей с острыми кишечными инфекциями рота/норовирусной этиологии пиретическую лихорадку регистрировали достоверно чаще в основной группе (см. табл. 1).

Продолжительность и частота эпизодов жидкого стула статистически значимо не различались у детей в сравниваемых группах. Рвоту, в том числе многократную, регистрировали чаще в группе с рота- и норовирусными диареями. Известно, что частота и продолжительность рвоты при кишечных инфекциях у детей коррелирует с выраженностью обезвоживания [8]. В нашем исследовании обезвоживание чаще регистрировали также в группе вирусных диарей. Причем если у детей с COVID-19 дегидратация была 1-й степени, то в контрольной группе обезвоживание было более выраженным: 19 пациентов имели 1-ю степень, 10 — 2-ю степень. Кетоацидоз чаще наблюдали в группе детей с рота/норовирусными диареями.

Поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта у представленных нами пациентов чаще было связано с энтеропатогенными вирусами, тогда как SARS-CoV-2 статистически значимо чаще вызывал клинические признаки дистального колита.

Данные лабораторных исследований представлены в табл. 2 и 3. У детей с COVID-19 статистически значимо чаще регистрировали повышение уровня глюкозы по сравнению с возрастной нор-

мой и гипонатриемии. Для них же были характерны высокие уровни тромбоцитов в крови. Однако нужно отметить, что случаев тромбоцитопении в нашем исследовании мы не регистрировали. Лимфопению в общем анализе крови, ацидоз в крови чаще наблюдали у пациентов с классическими вирусными кишечными инфекциями.

Результаты копроцитограммы у наших пациентов оказались, к сожалению, малоинформативными в части дифференциальной диагностики. Стеаторею и амилорею чаще наблюдали при инфицировании энтеропатогенными вирусами, а лейкоциты в кале — при COVID-19, но статистически значимых различий по этим показателям мы также не получили. Пациентов с повышенным уровнем углеводов в кале было больше в группе вирусных диарей, а кальпротектина — в группе COVID-19. Нарушение кишечного биоценоза было характерно для пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. В этой группе «нормобиоценоз» отсутствовал. В группе с рота/норовирусными диареями 11 пациентов не имели признаков нарушения кишечного состава микрофлоры (см. рисунок).

Обсуждение

Патогенез поражений желудочно-кишечного тракта при COVID-19 до сих пор находится на стадии обсуждения. Ряд экспертов указывают на способность SARS-CoV-2 непосредственно поражать энтероциты, т.е. на прямой вирусиндуцированный цитопатический эффект. Следствием этого может быть нарушение моторики, целостности кишечного барьера, водно-электролитного баланс и развитие диареи. В 2020 г. M. Lamers и соавт. [9] продемонстрировали способность SARS-CoV-2 поражать дифференцированные энтероциты на экспериментальной модели тонкой кишки человека, при этом с помощью конфокальной и электронной микроскопии внутриклеточно обнаруживали значительное число вирусных частиц. Кроме того, проведение секвенирования и гибридизации *in situ* биоптатов кишечника пациентов с COVID-19 позволило выявить вирус непосредственно в тканях толстой и терминального отдела подвздошной кишки [10]. С учетом этого полученные нами клинические данные по частоте поражения дистальных отделов желудочно-кишечного тракта вполне объяснимы.

Ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа в кишечнике участвует в поддержании гомеостаза жидкости и электролитов, а также в регуляции транспорта и взаимодействия различных метаболитов (глюкозы и аминокислот) [11]. Наше исследование подтвердило развитие электролитных нарушений (гипонатриемии), склонность к гипергликемии у больных COVID-19. Следует отметить, что в группе «вирусных диарей» ацидоз регистрировали значительно чаще. Мы объясняем это большей частотой формирования обезвоживания за счет

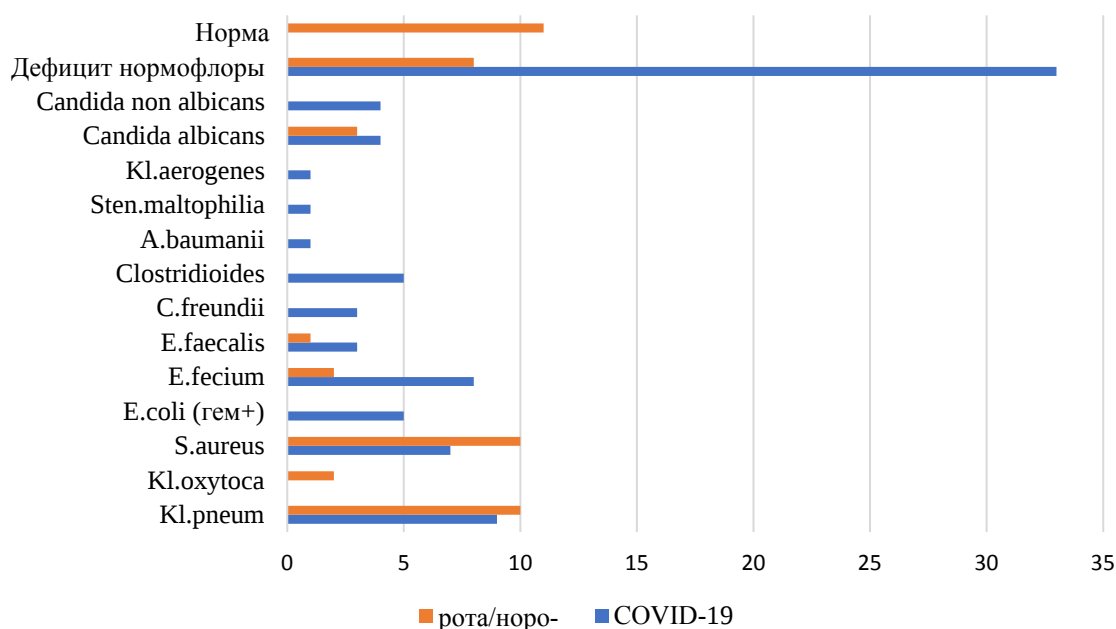


Рисунок. Характеристика микробиоценоза кишечника у пациентов в зависимости от этиологии заболевания (в абсолютных значениях. Составлено автором).

Figur. Characteristics of the intestinal microbiocenosis in patients depending on the etiology of the disease (in absolute values).

частоты эпизодов рвоты, потерями на перспирацию за счет высокой лихорадки, преобладанием поражения тонкой кишки.

Считают, что взаимодействие SARS-CoV-2 с АПФ-2 в желудочно-кишечном тракте приводит к увеличению продукции провоспалительных цитокинов, повреждению барьерной функции за счет разрушения ряда специфических барьерных белков (окклюдина, клаудинов и пр.) [11]. Это, в свою очередь, может привести к развитию воспаления в кишечнике, в том числе в его дистальных отделах. Кроме того, некоторые исследователи предполагают, что одной из причин возникновения воспалительных реакций в различных отделах желудочно-кишечного тракта может стать опосредованное SARS-CoV2 снижение количества АПФ-2 в клетках слизистой оболочки, что приводит к повышению уровня ангиотензина II (эффекторного пептида классического пути ренин-ангиотензиновой системы), снижению уровня ангиотензина-1–7 (эффекторный пептид альтернативного пути ренин-ангиотензиновой системы), активации фактора некроза опухоли альфа (TNFα) и дефициту триптофана [12]. Преобладание детей с высоким уровнем кальпротектина в группе пациентов с COVID-19 отчасти подтверждает эту гипотезу.

Дисрегуляция экспрессии АПФ-2 тесно связана с изменениями микробиоты кишечника. В исследованиях на моделях животных при «выключении» гена экспрессии АПФ-2 наблюдали значительное снижение уровня абсорбции триптофана [11, 12]. Подобные изменения приводили к снижению секреции антимикробных пептидов (дефензинов), что рас-

сматривали как наиболее вероятную причину развития кишечного дисбиоза. Наше исследование показало, что у больных, инфицированных SARS-CoV-2, нарушение кишечного микробиоценоза действительно развивается статистически значимо чаще, чем при «классических» вирусных острых кишечных инфекциях. Кроме того, дисбиотические сдвиги более выражены, спектр условно-патогенной флоры разнообразнее, а сниженный уровень нормальной микрофлоры регистрируется чаще. Формирование статистически значимых количественных и качественных расстройств состава кишечной микробиоты при COVID-19 также позволяет объяснить «заинтересованность» нижних отделов желудочно-кишечного тракта при вирусной (SARS-CoV-2) диарее.

Заключение

Результаты исследования позволяют предполагать достаточно сложный генез поражения желудочно-кишечного тракта у детей с COVID-19. Диарея у таких пациентов ожидаемо связана с осмотическим механизмом, поскольку речь идет о вирусной инфекции и вовлечении зрелых эпителиоцитов тонкой кишки. В то же время у ряда пациентов мы наблюдали клиническую картину дистального колита, что вместе с высокой частотой регистрации в кале кальпротектина указывает на воспалительный (инвазивный) характер диареи. И, наконец, выраженные сдвиги в кишечном биоценозе также, по-видимому, играют роль в развитии диареи при COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Садретдинова Л.Д., Ганцева Х.Х., Вишняков Д.С., Голубятников В.Б., Калимуллина Д.Х., Павлов В.Н., Тюрин А.В. Поражение желудочно-кишечного тракта при COVID-19. Профилактическая медицина 2022; 25(7): 106–115. [Sadretdinova L.D., Gantseva Kh.Kh., Vishnyakov D.S., Golubyatnikov V.B., Kalimullina D.Kh., Pavlov V.N., Tyurin A.V. Gastrointestinal injury in COVID-19. Profilakticheskaya Meditsina 2022; 25(7): 106–115. (in Russ.)] DOI: 10.17116/profmed202225071106
2. Wu X., Jing H., Wang C., Wang Y., Zuo N., Jiang T. et al. Intestinal Damage in COVID-19: SARS-CoV-2 Infection and Intestinal Thrombosis. Front Microbiol 2022; 13: 860931. DOI: 10.3389/fmicb.2022.860931
3. Wang W., Xu Y., Gao R., Lu R., Han K., Wu G., Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA 2020; 323(18): 1843–1844. DOI: 10.1001/jama.2020.3786
4. Шикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А., Рассулова М.А., Филиппов М.С. Поражение желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы при COVID-19. Доказательная гастроэнтерология 2021; 10(1): 30–37. [Shchikota A.M., Pogonchenkova I.V., Turova E.A., Rassulova M.A., Filippov M.S. Gastrointestinal tract, liver, and pancreas affected by COVID-19. Dokazatel'naya gastroenterologiya 2021; 10(1): 30–37. (in Russ.)] DOI: 10.17116/dokgastro20211001130
5. Masanam M.K., Cheney S.M., Sutton W., Keyloun J.W., Fitzgibbons S. COVID-19 infection and large intestinal perforation: A case series. Int J Surg Case Rep 2022; 98: 107538. DOI: 10.1016/j.ijscr.2022.107538
6. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Поздняк В.А., Раимова Ю.А., Хаертынов Х.С., Закирова А.М., Мухамедиева З.Т. Диарейный синдром у детей в период пандемии коронавирусной инфекции. Практическая медицина 2022; 20(5): 48–55. [Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Pozdnyak V.A., Raimova Yu.A., Khaertynov Kh.S., Zakirova A.M., Mukhamerdieva Z.T. Diarrheal syndrome in children during the COVID-19 pandemic. Prakticheskaya meditsina 2022; 20(5): 48–55. (in Russ.)] DOI: 10.32000/2072–1757–2022–5–48–55
7. Харитонов Л.А., Османов И.М., Плоскирева А.А., Солдовникова О.Н., Милова Ю.Е. Поражения органов пищеварения при COVID-19 у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2021; 185(1): 53–66. [Kharitonova L.A., Osmanov I.M., Ploskireva A.A., Solodovnikova O.N., Milova Yu.E. Digestional diseases in COVID-19 in children. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2021; 185(1): 53–66. (In Russ.)] DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–53–66
8. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Николаева И.В., Валиахметова Л.Х. Особенности острых кишечных инфекций, протекающих с синдромом обезвоживания. Практическая медицина 2013; 75(6): 133–139. [Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Nikolaeva I.V., Valiakhmetova L.Kh. Features of acute intestinal infections occurring with dehydration syndrome. Prakticheskaya meditsina 2013; 75(6): 133–139. (in Russ.)]
9. Lamers M.M., Beumer J., van der Vaart J., Kooops K., Puschhof J., Breugem T.I. et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. Science 2020; 369(6499): 50–54. DOI: 10.1126/science.abc1669
10. Westerhoff M., Jones D., Hrycaj S.M., Chan M.P., Pantanowitz L., Tu H. et al. Gastrointestinal Pathology in Samples From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Positive Patients. Arch Pathol Lab Med 2021; 145(9): 1062–1068. DOI: 10.5858/arpa.2021–0137-SA
11. Pola A., Murthy K.S., Santhekadur P.K. COVID-19 and gastrointestinal system: A brief review. Biomed J 2021; 44(3): 245–251. DOI: 10.1016/j.bj.2021.01.001
12. Garg M., Royce S.G., Lubel J.S. Letter: intestinal inflammation, COVID-19 and gastrointestinal ACE2-exploring RAS inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2020; 52(3): 569–570. DOI: 10.1111/apt.15814

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Статья подготовлена по материалам исследований, выполненных в рамках гранта ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России № 2/22–1 от 1.08.2022 года «Клинико-лабораторные предикторы постковидных состояний в разных возрастных группах».

The article was prepared based on the materials of studies carried out within the framework of the Grant of the Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia No. 2/22–1 dated August 1, 2022 “Clinical and laboratory predictors of post-COVID conditions in different age groups”.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанского ГМУ (протокол заседания №3 от 21.03.2023).

The study was approved by the Local Ethics Committee of the Kazan State Medical University (Protocol №3, March 21, 2023).

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.

Состояние Т-клеточного иммунитета детей при сочетанном инфицировании SARS-CoV-2 и герпесвирусами

С.В. Халиуллина¹, В.А. Анохин¹, Ю.А. Раимова¹, Э.И. Насырова¹, А.М. Сабитова¹,
А.Э. Евдокимова^{1,2}, Э.Ф. Маннанова³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Республиканская инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

³ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

T-cell immunity status of children with combined infection with SARS-CoV-2 and human herpesviruses

S.V. Khaliullina¹, V.A. Anokhin¹, Ya.A. Raimova¹, E.I. Nasyrova¹, A.M. Sabitova¹,
A.E. Evdokimova^{1,2}, E.F. Mannanova³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Agafonov Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan, Russia;

³Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

Существует мнение, что COVID-19 может быть причиной реактивации герпесвирусов.

Цель исследования. Изучить состояние клеточного звена адаптивного иммунитета при сочетанном варианте течения герпес-вирусных инфекций и COVID-19, описать клинико-лабораторные характеристики таких состояний.

Материалы и методы. В 2022–2023 гг. проведено поперечное исследование. Отобран 71 пациент в возрасте от 1 мес до 16 лет. Критерии включения: наличие признаков острого респираторного заболевания, ассоциированного с SARS-CoV-2 и/или мононуклеозоподобного синдрома, связанного с активной герпесвирусной инфекцией. Все пациенты проходили стандартное лабораторное обследование, определенное нозологией, и дополнительно оценку клеточного звена адаптивного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+, CD3+HLA-DR+, CD3-CD16+CD56+ и CD20+) на проточном цитофлуориметре с использованием моноклональных антител.

Результаты и выводы. Клиническая картина сочетанного течения герпесвирусной инфекции и SARS-CoV-2 мало отличается от таковой моноинфекций. Только при первичной встрече с вирусом Эпштейна–Барр чаще регистрировали лимфопролиферативный синдром и гепатомегалию ($p < 0,05$). Сравнивая характер клеточного иммунного ответа у пациентов с COVID-19 и герпесвирусной инфекцией, мы наблюдали выраженные различия. У пациентов с первичной герпесвирусной инфекцией Т-клеточный иммунный ответ был на порядок выше, чем при остром COVID-19, реактивации герпесвирусов и сочетанном варианте инфицирования, причем это касалось всех изучаемых субпопуляций лимфоцитов. При SARS-CoV-2 наблюдали снижение общего числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов. Это состояние, безусловно, нельзя назвать иммуносупрессией, но некоторая параллель явно прослеживается. Даже при сочетанном течении SARS-CoV-2 и герпесвирусной инфекции абсолютные значения Т-клеточного иммунитета не достигают тех же показателей у пациентов без COVID-19. Вероятно, именно эта причина лежит в основе феномена реактивации персистирующих герпесвирусов у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2.

Ключевые слова: дети, SARS-CoV-2, COVID-19, герпесвирусы, Т-клеточный иммунитет.

Для цитирования: Халиуллина С.В., Анохин В.А., Раимова Ю.А., Насырова Э.И., Сабитова А.М., Евдокимова А.Э., Маннанова Э.Ф. Состояние Т-клеточного иммунитета детей при сочетанном инфицировании SARS-CoV-2 и герпесвирусами. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(5): 37–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-37-44

There is an opinion that COVID-19 may be the cause of the reactivation of herpesviruses.

Purpose. To study the state of the cellular link of adaptive immunity in the combined course of herpesvirus infections and COVID-19, to describe the clinical and laboratory characteristics of such conditions.

Material and methods. In 2022–2023 a cross-sectional study was conducted. 71 patients aged from 1 month to 16 years were selected. Inclusion criteria: presence of signs of acute respiratory disease associated with SARS-CoV-2 and/or mononucleosis-like syndrome associated with active herpesvirus infection. All patients underwent a standard laboratory examination, determined by nosology, and an additional assessment of the cellular link of adaptive immunity (CD3+, CD4+, CD8+, CD3+HLA-DR+, CD3-CD16+CD56+ and CD20+) on a flow cytometer using monoclonal antibodies.

Results and conclusion. The clinical pattern of the combined course of herpesvirus infection and SARS-CoV-2 differs little from mono-infections. Only at the first encounter with the Epstein-Barr virus, lymphoproliferative syndrome and hepatomegaly were more often recorded ($p < 0,05$). Comparing the nature of the cellular immune response in patients with COVID-19 and herpesvirus infection, we observed pronounced differences. In patients with primary herpesvirus infection, the T-cell immune response was an order of magnitude higher than in acute COVID-19, herpesvirus reactivation, and co-infection, and this was true for all studied lymphocyte subpopulations. With SARS-CoV-2, a decrease in the total number of T-lymphocytes, T-helpers, and cytotoxic lymphocytes was observed. This condition, of course, cannot be called immunosuppression, but some parallel is clearly traced. And even with the combined course of SARS-CoV-2 and herpesvirus infection, the absolute values of T-cell immunity indicators do not reach the same indicators in patients without COVID-19. It is likely that this reason underlies the phenomenon of reactivation of persistent herpesviruses in patients infected with SARS-CoV-2.

Key words: children, SARS-CoV-2, COVID-19, human herpesviruses, T-cell immunity.

For citation: Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Raimova Ya.A., Nasyrova E.I., Sabitova A.M., Evdokimova A.E., Mannanova E.F. T-cell immunity status of children with combined infection with SARS-CoV-2 and human herpesviruses. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68(5): 37–44 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-37-44

Как известно, большинство людей на планете инфицированы герпесвирусами. Это хроническая инфекция и, как показывает практика, взаимоотношения герпесвирус—макроорганизм могут проявляться по-разному. В ряде случаев персистирующие в организме вирусы конкурируют с другими инфекционными агентами за счет формирующейся пролонгированной продукции гамма-интерферона и активации системы макрофагов [1, 2]. Описан даже механизм защиты от рецидива лейкемии на фоне реактивации цитомегаловируса у пациентов с аллогенной трансплантацией [3]. В отношении герпесвирусов накопилось достаточно данных, касающихся ухудшения прогноза при сочетанном течении герпесвирусных инфекций с другими инфекционными болезнями. Например, хорошо известно, что реактивация герпесвирусов у пациентов с вирусом иммунодефицита человека может быстро привести к неблагоприятному исходу [1].

Жизненные циклы персистирующих вирусов включают смену латентной и литической фаз, т.е. чередование «спящего» режима пребывания внутри пермиссивных клеток (транскрипционно-трансляционное подавленное состояние) и реактивации. Причины реактивации весьма разнообразны, к ним относят стрессовые ситуации, приобретенные иммунодефицитные состояния, в том числе ятрогенные, сопутствующие соматические и, конечно, инфекционные заболевания.

Вот уже на протяжении почти 4 лет весь мир находится в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Повсеместное распространение возбудителя COVID-19 привело к тому, что практи-

чески каждый человек встретился с этим вирусом. Механизмы патогенного воздействия SARS-CoV-2 на макроорганизм до конца не изучены, но очевидно, что одной из основных «точек приложения» является иммунная система, причем это касается и врожденных и адаптивных иммунных реакций. Врожденный иммунный ответ при COVID-19 в основном связан с активацией макрофагов и избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, адаптивный клеточный иммунный ответ демонстрирует в большей мере паттерны функционального истощения цитотоксических лимфоцитов CD8+ [4]. С учетом того, что именно Т-клеточный иммунный ответ участвует в контроле баланса литического и латентного состояния герпесвирусов, очевидно, что SARS-CoV-2-инфекция может служить своего рода триггером их активации [1, 5]. Это предположение подтверждают результаты ряда исследований, в которых показано, что возбудитель COVID-19 действительно может выступать в качестве прямого регулятора литической реактивации вирусов герпеса человека [6–8]. Это подтверждают лабораторные результаты и данные эпидемиологических исследований: реактивацию герпесвирусов статистически значимо чаще регистрировали у пациентов с COVID-19, причем есть данные о корреляции распространенности этого явления с тяжестью текущего заболевания [6]. Более того, именно реактивацию персистирующих вирусов рассматривают в качестве одной из возможных причин формирования постковидных состояний [9].

Цель исследования: изучить состояние клеточного звена адаптивного иммунитета при сочетанном варианте течения герпесвирусных инфекций и COVID-19, описать клинико-лабораторные характеристики таких состояний.

Характеристика детей и методы исследования

На базе Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казани в период с октября 2022 г. по май 2023 г. в рамках перекрестного исследования был отобран 71 пациент в возрасте от 1 мес до 16 лет. Критерии включения: наличие признаков острого респираторного заболевания, ассоциированного с SARS-CoV-2 и/или моноклеозоподобного синдрома, связанного с активной герпесвирусной инфекцией. В «группу герпесвирусов» в нашем исследовании вошли Эпштейна–Барр вирус (ЭБВ), цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6). Пациенты, инфицированные прочими представителями семейства *Herpesviridae*, по клиническим характеристикам не соответствовали критериям включения. Критерии отказа от включения: наличие тяжелой сопутствующей патологии, позднее поступление в стационар (более 5 дней с момента начала заболевания), необходимость лечения в условиях реанимации и интен-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Халиуллина Светлана Викторовна — д.м.н., проф., кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–7763–5512
e-mail: svekhal@mail.ru

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–1050–9081

Раимова Юлия Алексеевна — асп. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–1348–728X

Насырова Эльмира Ильдаровна — ординатор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0005–7831–8494

Сабитова Альфия Махматовна — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–9394–5879

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Евдокимова Арина Эдуардовна — врач Республиканской инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова, ординатор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–9851–2386

420110 Казань, Проспект Победы, д. 83

Маннанова Эльмира Фарходовна — асс. кафедры хирургии, акушерства и гинекологии с курсом ЛОР-болезней Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000–0002–6085–1275

420012 Казань, ул. Карла Маркса, д. 76

сивной терапии. Срок наблюдения: исследуемые наблюдались до момента выписки из стационара (с улучшением или выздоровлением).

Все пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от результатов серологических и молекулярно-генетических исследований. В 1-ю группу вошли 16 детей с COVID-19, не инфицированных герпесвирусами (серонегативные по результатам иммуноферментного анализа, с отрицательным результатом ПЦР), во 2-ю группу включили 20 детей с сочетанным течением COVID-19 и герпесвирусной инфекции. В 3-ю группу вошли 35 детей с маркерами активной герпесвирусной инфекции и отрицательным результатом теста на РНК SARS-CoV-2. В связи с предполагаемыми различиями течения инфекции с разными вариантами инфицирования было принято решение разделить группу пациентов с герпетической инфекцией на 2 подгруппы: пациенты с первичным инфицированием (3А) и с реактивацией (3Б). Первичную герпесвирусную инфекцию диагностировали при наличии ДНК представителей семейства *Herpesviridae* и/или при обнаружении специфических IgM в отсутствие IgG в крови обследованных. Реактивацию герпесвирусов констатировали при выявлении ДНК в крови и/или положительных результатах иммуноферментного анализа (IgM, IgG).

Медиана возраста детей в группе с коронавирусной инфекцией составила 2,9 года [МКР 1,1; 3,6 года], детей с сочетанным течением инфекций — 1,8 года [МКР 9 мес; 6,8 года], в группе с первичной герпесвирусной инфекцией — 2,9 года [МКР 2,6; 6 года], с реактивацией герпесвирусной инфекцией — 2,8 года [МКР 1,7; 9,2 года] ($p>0,05$). Соотношение мальчиков и девочек было примерно равным и не различалось между группами ($p>0,05$).

Все пациенты проходили стандартное лабораторное обследование, включавшее общеклинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови с определением аланин- и аспаратаминотрансферазы, мочевины, С-реактивного белка и пр. Дополнительно для выявления этиологии заболевания проводили определение РНК SARS-CoV-2 в смыве из носоглотки и ДНК ЭБВ, ЦМВ и ВГЧ-6 в крови (количественный метод). Кроме того, в крови больных определяли антитела к герпесвирусам: IgM капсидному антигену ЭБВ, IgG к капсидному, раннему и ядерному антигену ЭБВ, IgM и IgG (с авидностью) к антигену ЦМВ, IgG к антигену ВГЧ-6. Для оценки клеточного звена адаптивного иммунитета сразу после верификации этиологии заболевания (2–3-й день пребывания в стационаре) на проточном цитофлуориметре (BD FACSCanto II) с использованием моноклональных антител (FITC/PE, тест-системы ООО «Сорбент») в крови определяли Т-лимфоциты (CD3+), Т-хелперы (CD4+), Т-цитотоксические лимфоциты (CD8+), активиро-

ванные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+), натуральные киллеры (CD3-CD16+CD56+) и В-лимфоциты (CD20+). Полученные результаты оценивали в соответствии с нормативными показателями иммунного статуса, представленными в Национальных рекомендациях [10].

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием статистической программы Statistica 8 (США). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения осуществляли с помощью теста Шапиро–Уилка. Нулевую гипотезу отклоняли при пороговом уровне статистической значимости (p), равном 0,05. В случае невыполнения данного условия использовали непараметрические методы статистического анализа. При нормальном распределении признака из мер центральной тенденции использовали среднюю (M), из мер рассеяния — 95%-й доверительный интервал (ДИ), при распределении признака, отличном от нормального, определяли медиану (Me) и межквартильный размах (МКР, значения 25-го и 75-го процентилей) соответственно. Для определения достоверности различий между сравниваемыми группами, в зависимости от типа распределения признаков и количества наблюдений, использовали критерий Стьюдента, Манна–Уитни (для порядковых переменных) и критерий χ^2 -квадрат Пирсона (для номинальных данных), точный критерий Фишера.

Результаты

У всех детей с подтвержденной герпесвирусной инфекцией регистрировали литическую фазу (IgM и/или ДНК «+»). В 3-ю группу пациентов вошло наибольшее число участников (35 человек): 9 — в подгруппе с первичным инфицированием (3А), 26 — в подгруппе с реактивацией вирусного процесса (3Б). Во 2-й группе у одного ребенка диагностировали первичное инфицирование вирусом Эпштейна–Барр, у остальных — реактивацию имевшейся герпесвирусной инфекции. Спектр персистирующих герпесвирусов у пациентов во 2-й и 3-й группах представлен на рис. 1. Микст-инфекции в 3-й группе представляли собой сочетание вируса Эпштейна–Барр с цитомегаловирусом и в единичных случаях с ВГЧ-6.

Клинико-лабораторные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Все пациенты переносили заболевание, независимо от этиологии, в среднетяжелой форме.

Катаральный синдром регистрировали у всех пациентов. Респираторный синдром наблюдали у детей с COVID-19, при этом у 4 (25%) пациентов в этой группе диагностировали субкомпенсированную дыхательную недостаточность, у стольких же — нетяжелую внебольничную правостороннюю нижнедолевую пневмонию. Синдром экзантемы характеризовался в большинстве случаев пятнисто-

папулезной сыпью на неизменном фоне кожи, без определенной локализации, которая в течение нескольких дней угасала. У 2 пациентов сыпь была уртикарная.

Особый интерес в нашем исследовании представляли результаты специфической лабораторной диагностики. Мы оценили состояние клеточного звена адаптивного иммунитета у наших пациентов (табл. 2) и выявили, что для моноинфекции COVID-19, в отличие от инфицирования герпесвирусами, было

характерно снижение уровня CD3+ ($p<0,05$), CD4+ и CD8+. Уровень активированных лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) был выше нормы у всех пациентов, но при сравнении групп при COVID-19 — самым низким. Важно, что при инфицировании SARS-CoV-2 относительные значения уровня натуральных киллеров (CD3-CD16+CD56+) были выше, чем у пациентов других групп ($p<0,05$). Различия по активности различных звеньев клеточного иммунитета отражены на рис. 2.

Таблица 1. Клиническо-лабораторные данные пациентов в зависимости от варианта инфицирования

Table 1. Clinical and laboratory data of patients depending the infection variant

Параметр	1-я группа	2-я группа	Герпесвирусы			p*
	(n=16) (1)	(n=20) (2)	3-я группа (n=35) (3)	группа 3А, (n=9) (4)	группа 3Б (n=26) (5)	
Клиническая характеристика						
Максимальная температура тела, °C (M±SD)	38,6±0,8	39±1	38,9±0,9	38,9±0,4	38,9±1	—
Продолжительность лихорадки, дни (Me [МКР])	4 [4; 8]	3,5 [3; 6]	7 [3; 10]	7 [5; 8]	6,5 [2; 10]	—
Экссудативный тонзиллит, n (%)	2 (12,5)	4 (20)	16 (45,7)	9 (100)	7 (27)	—
Респираторный синдром, n (%)	16 (100)	8 (20)	14 (40)	3 (33,3)	11 (42,3)	—
Выраженная лимфаденопатия, n (%)	—	7 (35)	25 (71,4)	7 (77,8)	18 (69,2)	p ₂₋₄ =0,033 p ₂₋₅ =0,021
Экзантема, n (%)	—	6 (30)	11 (31,4)	5 (55,5)	6 (23,1)	—
Гепатомегалия, n (%)	3 (18,8)	2 (10)	19 (54,3)	5 (55,5)	14 (53,8)	p ₁₋₃ =0,025 p ₁₋₅ =0,025 p ₂₋₃ =0,001 p ₂₋₄ =0,016 p ₂₋₅ =0,002
Спленомегалия, n (%)	—	7 (35)	15 (42,9)	6 (66,6)	9 (34,6)	—
Длительность пребывания в стационаре, дни (Me [МКР])	7 [4; 7]	6 [5; 7]	7 [5; 8]	6 [6; 8]	7 [5; 9]	—
Общеклинический анализ крови, M±SD						
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	10,3±4,7	9,9±3,4	14,5±7,1	15,4±4,8	14,2±6	p ₁₋₄ =0,042
Гемоглобин, г/л	119,5±12,8	121,9±6,1	114,2±12,6	113,1±15	114,7±12	—
Нейтрофилы, %	53,7±11,2	52,5±18,8	45±21,3	35,7±16,4	48,4±22,1	p ₁₋₄ =0,02
Лимфоциты, %	36,7±12,3	37,8±14,2	45,1±20,2	53,1±13,7	42,2±20,5	p ₁₋₄ =0,021
Биохимический анализ крови, n (%)						
АлАТ норма (до 31 ед/л)	—	5 (25)	12 (34,3)	3 (33,3)	9 (34,6)	—
АсАТ норма (до 31 ед/л)	14 (87,5)	16 (80)	28 (80)	8 (88,9)	20 (76,9)	—
Мочевина (норма ммоль/л)	—	1 (5)	1 (2,9)	—	1 (3,8)	—
СРБ (норма <5 мг/л)	15 (93,8)	11 (55)	20 (57,1)	6 (66,6)	14 (53,8)	p ₁₋₂ =0,011 p ₁₋₃ =0,007 p ₁₋₅ =0,006

Примечание: * — представлены только статистически значимые различия.

Обсуждение

Клинические варианты сочетанного течения герпесвирусной инфекции и SARS-CoV-2 трудно дифференцировать от моноинфекций. Исключение составляет первичное инфицирование вирусом Эпштейна–Барр, поскольку оно характеризуется выраженным лимфопролиферативным синдромом, наличием гепатомегалии, но и эти синдромы имеют низкую специфичность. Общепринятое лабораторное обследование также малоинформативно. Здесь мы наблюдали статистически

значимые различия по уровню лейкоцитов, нейтрофилов-лимфоцитов между COVID-19 и первичным инфицированием герпесвирусами, но сочетанная инфекция статистически значимо себя не проявляла. Биохимический анализ крови (определение С-реактивного белка) тоже демонстрировал информативность только в отношении инфекции SARS-CoV-2.

Второй раздел нашего исследования касался изучения адаптивного иммунитета у больных с моно- и микст-инфекциями COVID-19 и герпесвирусной инфекцией. Т-клеточное звено иммунной системы

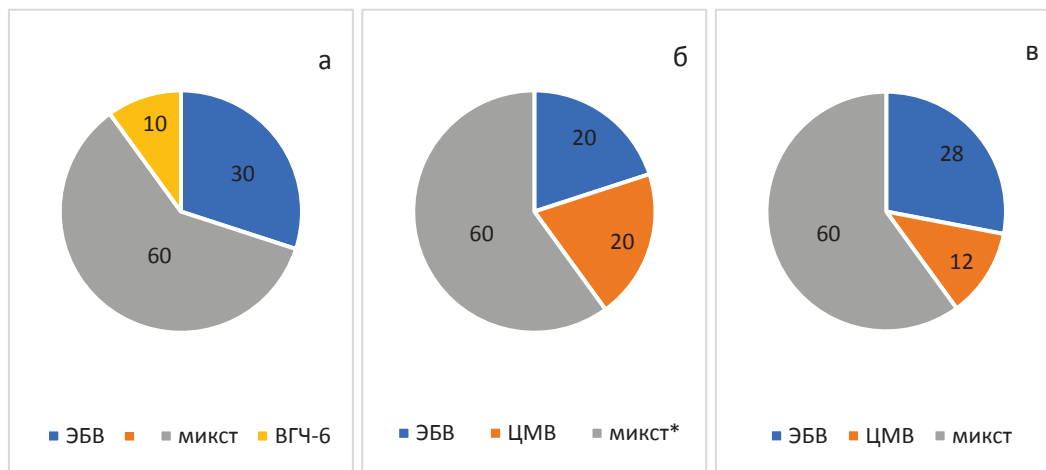


Рис. 1. Спектр возбудителей различных вариантов инфекции.

а — при сочетании SARS-CoV-2 с герпесвирусной инфекцией; б — при первичной герпесвирусной инфекции; в — при реактивации герпесвирусной инфекции. * — первичная Эпштейна–Барр вирусная (ЭБВ) инфекция + реактивация цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции.

Fig. 1. The spectrum of pathogens with various variants of infection.

а — SARS-CoV-2 with HHV-infection; б — primary HHV-infection; в — with reactivation of HHV-infection.

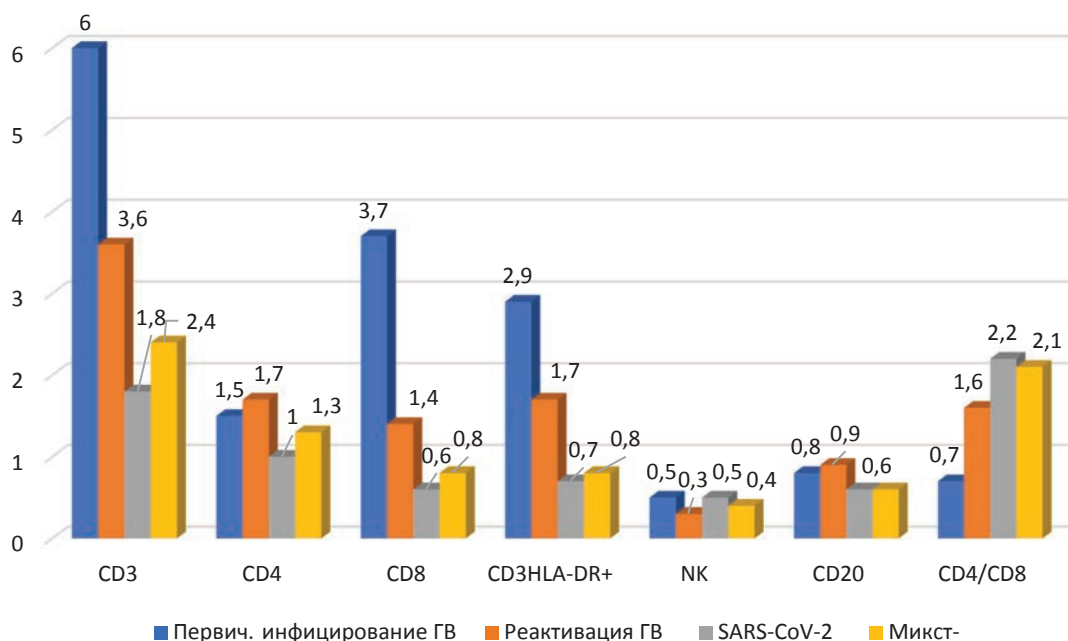


Рис. 2. Различия по основным показателям клеточного иммунитета детей в зависимости от этиологии заболевания и характера активности герпесвирусов (ГВ). Данные представлены в абсолютных значениях.

Fig. 2. The differences in the main indicators of cellular immunity of children depending of the etiology and the nature of the activity of human herpesviruses (abs. values)

человека играет важную роль в ответе макроорганизма на любой инфекционный агент. Особенно это утверждение справедливо в отношении вирусных инфекций [11]. Т-клеточные реакции хорошо изучены на примере герпесвирусных инфекций.

В исследованиях показано, что первичное инфицирование, например вирусом Эпштейна–Барр, характеризуется повышением общего количества лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), цитотоксических Т-клеток (CD8+), естественных киллеров (CD16+),

Таблица 2. Основные показатели клеточного иммунитета у детей, инфицированных SARS-CoV-2, герпесвирусами и при их сочетании ($M \pm SD$)

Table 2. The main indicators of cellular immunity in children infected with SARS-CoV-2, human herpesviruses and their combination ($M \pm SD$)

Показатель	1-я группа (n=16) (1)	2-я группа (n=20) (2)	Герпесвирусы			p^*
			3-я группа (n=35) (3)	группа 3А (n=9) (4)	группа 3Б (n=26) (5)	
Число лимфоцитов общем анализе крови, $\cdot 10^9/\text{л}$	3,4 $\pm$ 1,1	3,7 $\pm$ 2,2	6,2 $\pm$ 3	7,9 $\pm$ 2,3	5,6 $\pm$ 2,4	$p_{1-3}=0,009$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}=0,015$ $p_{2-4}<0,001$
CD3, % (норма 61–85%)	55 $\pm$ 5,9	64,7 $\pm$ 9,2	65,3 $\pm$ 16,2	75,9 $\pm$ 8,4	63,4 $\pm$ 13,9	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}=0,027$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{1-5}=0,042$ $p_{2-4}=0,008$ $p_{4-5}=0,015$
CD3, $\cdot 10^9/\text{л}$ (норма 0,946–2,079)	1,8 $\pm$ 0,5	2,4 $\pm$ 1,1	4,2 $\pm$ 1,4	6 $\pm$ 2,4	3,6 $\pm$ 1,5	$p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}=0,025$ $p_{4-5}=0,017$
CD4, % (норма 35–64%)	29,1 $\pm$ 3,8	34 $\pm$ 10,1	27,8 $\pm$ 12,5	19,7 $\pm$ 8,4	30,4 $\pm$ 11,3	$p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{4-5}=0,001$
CD4, $\cdot 10^9/\text{л}$ (норма 0,576–1,336)	1 $\pm$ 0,4	1,3 $\pm$ 0,4	1,6 $\pm$ 0,6	1,5 $\pm$ 0,5	1,7 $\pm$ 0,4	$p_{1-4}=0,048$
CD8, % (норма 19–35%)	17,3 $\pm$ 7,8	21 $\pm$ 9,7	28,1 $\pm$ 11,9	45,7 $\pm$ 18,6	22,9 $\pm$ 9,7	$p_{1-3}=0,014$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{4-5}<0,001$
CD8, $\cdot 10^9/\text{л}$ (норма 0,372–0,974)	0,6 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,3	2 $\pm$ 0,9	3,7 $\pm$ 1,1	1,4 $\pm$ 0,6	$p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}=0,019$ $p_{4-5}<0,001$
CD3, % HLA-DR+ (норма 10–15%)	20,5 $\pm$ 10,3	21,3 $\pm$ 7,2	27,1 $\pm$ 12,4	36,3 $\pm$ 12,4	27,4 $\pm$ 13,1	$p_{1-4}=0,014$ $p_{2-4}=0,007$
CD3, $\cdot 10^9/\text{л}$ HLA-DR+ (норма 0,211–0,477)	0,7 $\pm$ 0,3	0,8 $\pm$ 0,3	2 $\pm$ 0,9	2,9 $\pm$ 1,4	1,7 $\pm$ 0,8	$p_{1-4}=0,019$
CD3-CD16+CD56+, % (норма 8–17%)	14,1 $\pm$ 5,6	9,3 $\pm$ 4,4	5,9 $\pm$ 2,5	6,2 $\pm$ 1,9	6,3 $\pm$ 2,8	$p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}=0,001$ $p_{1-5}<0,001$ $p_{2-3}=0,011$ $p_{2-5}=0,04$
CD3-CD16+CD56+, $\cdot 10^9/\text{л}$ (норма 0,123–0,369)	0,5 $\pm$ 0,2	0,4 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,1	0,5 $\pm$ 0,2	0,3 $\pm$ 0,1	$p_{2-4}=0,03$
CD20, % (норма 8–20%)	17,3 $\pm$ 6,2	14,9 $\pm$ 5,7	15,4 $\pm$ 6,7	10,8 $\pm$ 4,3	16,9 $\pm$ 7,3	$p_{1-4}=0,02$ $p_{4-5}=0,016$
CD20, $\cdot 10^9/\text{л}$ (норма 0,8–3,3)	0,6 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,3	0,8 $\pm$ 0,3	0,8 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,4	
CD4/CD8 (норма 1,5–2,6)	2,2 $\pm$ 1	2,1 $\pm$ 1	1,4 $\pm$ 0,5	0,7 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,6	$p_{1-3}=0,038$ $p_{1-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,018$ $p_{4-5}=0,001$

Примечание. Данные представлены в виде средней арифметической $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). * — представлены только статистически значимые различия.

В-лимфоцитов (CD19+, CD20+) [12, 13]. Мы получили сходные результаты. Это вполне ожидаемо, поскольку «спрятанный» в клетках человека и заблокировавший их апоптоз вирус становится практически невидимым для большинства механизмов элиминации и, чтобы избавить организм от него, иммунная система использует цитотоксические Т-лимфоциты и естественные киллеры (NK-клетки) [11]. При остром инфекционном мононуклеозе наблюдают значительное преобладание мононуклеаров среди циркулирующих лейкоцитов, которые представляют собой в основном ЭБВ-специфические Т-клетки CD8+ [12]. Результаты нашего исследования также подтверждают ведущую роль цитотоксических лимфоцитов в защите макроорганизма при первой встрече с герпесвирусами, а у нас почти все пациенты в этой группе были инфицированы вирусом Эпштейна–Барр. Именно при первичном инфицировании значительно увеличивались абсолютные значения содержания всех лимфоцитов (CD3+), причем преимущественно за счет цитотоксических клеток (CD8+). В нашем исследовании уровень клеток CD4+ в 3-й группе повышался незначительно в абсолютных значениях и был статистически значительно ниже нормы в относительных. Понятно, что в этой ситуации будет снижаться отношение CD4/CD8 и по аналогии с ВИЧ-инфекцией это можно рассматривать как признак иммунной дисрегуляции.

Представляет интерес, что реактивация вируса Эпштейна–Барр у больных в нашем исследовании также характеризовалась увеличением общего числа Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток, но эти сдвиги не были столь выражены и отношение CD4/CD8 оставалось в пределах нормы. Наибольшее число активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих лейкоцитарный антиген-DR человека (HLA-DR), регистрировали при первичной герпесвирусной инфекции. Количество натуральных киллеров (CD3-CD16+CD56+) также было одним из самых больших в этой группе.

Обращает внимание, что число В-лимфоцитов (CD20+) у обследованных нами пациентов с инфекцией, вызванной вирусом Эпштейн–Барр, оставалось в пределах нормы. Тот же результат был и в группе с реактивацией герпесвирусов. Мы предполагаем, что это может быть связано с небольшим числом обследованных пациентов либо с ранними сроками забора крови на исследование.

Как и при любых вирусных инфекциях, адаптивный иммунный ответ необходим для устране-

ния инфекции SARS-CoV-2. В исследованиях показано, что эффективный контроль вирусной нагрузки при COVID-19 связан преимущественно с клетками CD4+ [14]. Пациенты с легкими симптомами с большей вероятностью имели более высокое содержание антиген-чувствительных Т-клеток как CD4+, так и CD8+ [15]. В соответствии с этим среди пациентов, у которых выявлено снижение количества Т-клеток CD4+ и CD8+, регистрировалась и более высокая смертность. В нашем исследовании пациентов с тяжелыми формами COVID-19 не было. Количество популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+ и CD8+) было невысокими, но их значения укладывались в возрастные нормы. Однако сравнение этих показателей между группами демонстрирует самые низкие значения при инфицировании SARS-CoV-2. При этом число активированных клеток почти в 2 раза превышало норму.

Сравнивая характер адаптивного иммунного ответа у пациентов с COVID-19 и герпесвирусной инфекцией (без сочетанного течения), мы наблюдали выраженные различия. В первую очередь это касалось первичной герпесвирусной инфекции. У таких пациентов Т-клеточный иммунный ответ был на порядок выше, чем при других вариантах инфицирования, включая острый COVID-19, реактивацию герпесвирусной инфекции и сочетанный вариант инфицирования, причем это касалось всех изучаемых субпопуляций лимфоцитов.

Заключение

Т-клеточный иммунный ответ при среднетяжелых формах COVID-19 у детей отличается тенденцией к снижению основных показателей. Это состояние, безусловно, нельзя назвать иммуносупрессией, но некоторая параллель явно прослеживается. Активная герпесвирусная инфекция, напротив, характеризуется активацией клеточного звена адаптивного иммунитета, причем в большей мере это касается CD3+CD8+ ($p < 0,05$). Клеточный иммунный ответ при сочетанном течении SARS-CoV-2 и герпесвирусной инфекции демонстрирует «промежуточные» показатели. Вероятно, низкая активность Т-клеточного звена иммунного ответа при COVID-19 лежит в основе феномена реактивации персистирующих герпесвирусов у таких пациентов. Это подтверждает и наличие связи между тяжестью новой коронавирусной инфекции (которая, как показано ранее, коррелирует с иммуносупрессией клеточного звена иммунитета) и частотой реактивации герпесвирусов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Sehrawat S., Kumar D., Rouse B.T. Herpesviruses: Harmless Pathogens but Relevant Cofactors in Other Diseases? *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 25(8): 177. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00177
2. Barton E., White D., Cathelyn J., Brett-McClellan K.A., Engle M., Diamond M.S. et al. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature* 2007; 447: 326–329. DOI: 10.1038/nature05762

3. Litjens N., van der Wagen L., Kuball J., Kwekkeboom J. Potential Beneficial Effects of Cytomegalovirus Infection after Transplantation. *Front Immunol* 2018; 1(9): 389. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00389
4. Paces J., Strizova Z., Smrz D., Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res* 2020; 69(3): 379–388. DOI: 10.33549/physiolres.934492
5. Khairallah C., Déchanet-Merville J., Capone M. γδ T Cell-Mediated Immunity to Cytomegalovirus Infection. *Front Immunol* 2017; 8: 105. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00105
6. Shafiee A., Teymouri Athar M.M., Amini M.J., Hajishah H., Si-ahvoshi S., Jalali M. et al. Reactivation of herpesviruses during COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2023; 33(3): e2437. DOI: 10.1002/rmv.2437
7. Chen J., Song J., Dai L., Post S.R., Qin Z. SARS-CoV-2 infection and lytic reactivation of herpesviruses: A potential threat in the postpandemic era? *J Med Virol* 2022; 94(11): 5103–5111. DOI: 10.1002/jmv.27994
8. Banko A., Miljanovic D., Cirkovic A. Systematic review with meta-analysis of active herpesvirus infections in patients with COVID-19: Old players on the new field. *Int J Infect Dis* 2023; 130: 108–125. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.01.036
9. Su Y., Yuan D., Chen D.G., Ng R.H., Wang K., Choi J. et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell* 2022; 185(5): 881–895.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.014
10. Хайдуков С.В., Байдун Л.В., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизированная технология «исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов». Российский иммунологический журнал 2014; 8(17): 4: 974–992. [Khaidukov S.V., Baidun L.V., Zurochka A.V., Totolyan A.A. Standardized technology “study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorometers-analyzers”. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal* 2014; 8(17): 4: 974–992. (in Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2012-3-255-268
11. Сологуб Т.В., Ледванов М.Ю., Малый В.П., Стукова Н.Ю., Романцов М.Г., Бизенкова М.Н., Полякова Т.Д. Иммунный ответ при вирусных инфекциях. Успехи современного естествознания 2009; 12: 29–33. [Sologub T.V., Ledvanov M.Yu., Maly V.P., Stukova N.Yu., Romantsov M.G., Bizenkova M.N., Polyakova T.D. Immune response in viral infections. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* 2009; 12: 29–33. (in Russ.)]
12. Sulik A., Oldak E., Kroten A., Lipska A., Radziwon P. Epstein–Barr virus effect on frequency of functionally distinct T cell subsets in children with infectious mononucleosis. *Adv Med Sc.* 2014; 59(2): 227–222. DOI: 10.1016/j.advms.2014.04.003
13. Кашуба Э.А., Антонова М.В., Дроздова Т.Г., Рычкова О.А., Любимцева О.А., Ханипова Л.В. и др. Показатели клеточного и гуморального иммунитета дошкольников с инфекционным мононуклеозом при первичном инфицировании и реактивации Эпштейна–Барр вирусной инфекции. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение 2022; 11(2): 57–63. [Kashuba E.A., Antonova M.V., Drozdova T.G., Rychkova O.A., Lyubimtseva O.A., Khanipova L.V. et al. Indicators of cellular and humoral immunity in preschool children with infectious mononucleosis during primary infection and reactivation of the Epstein–Barr virus infection. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* 2022; 11(2): 57–63. (in Russ.)] DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-2-57-63
14. Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* 2022; 23:186–193. DOI: 10.1038/s41590-021-01122-w
15. Lu X., Yamasaki S. Current understanding of T cell immunity against SARS-CoV-2. *Inflamm Regen* 2022; 42: 51. DOI: 10.1186/s41232-022-00242-6

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Статья подготовлена по материалам исследований, выполненных в рамках гранта ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России № 2/22–1 от 1.08.2022 года «Клинико-лабораторные предикторы постковидных состояний в разных возрастных группах».

The article was prepared based on the materials of studies carried out within the framework of the Grant of the Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia No. 2/22–1 dated August 1, 2022 “Clinical and laboratory predictors of post-COVID conditions in different age groups”.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Казанского ГМУ (протокол заседания № 6 от 20.06.2023).

The study was approved by the Local Ethics Committee of the Kazan State Medical University (Protocol № 6, June 20, 2023).

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:
The authors of this article have confirmed that there are no conflicts of interest to report.

Колонизационная резистентность буккальных эпителиоцитов в оценке мукозального иммунитета у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями

О.И. Пикуза¹, Р.А. Файзуллина¹, А.М. Закирова¹, Е.А. Самороднова¹, Е.В. Волянюк²,
Э.Л. Рашитова¹, Е.В. Яздани¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²Казанская государственная медицинская академия, филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

Colonization resistance of buccal epitheliocytes as an indicator of mucosal immune homeostatic resources in children with recurrent respiratory diseases

O.I. Pikuza¹, R.A. Faizullina¹, A.M. Zakirova¹, E.A. Samorodnova¹, E.V. Volianuk²,
E.L. Rashitova¹, E.V. Yazdani¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical Academy, Branch Campus of the Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

Особый интерес вызывает изучение колонизационной резистентности полости рта как физиологического феномена, отражающего способность микробиоты и макроорганизма в кооперации защищать экосистему полости рта от патогенов.

Цель исследования. Оценка значения показателей колонизационной резистентности буккальных эпителиоцитов как маркера гомеостатических ресурсов мукозального иммунитета при рекуррентных респираторных заболеваниях у детей.

Материалы и методы. Обследованы 232 (5–16 лет) ребенка, в том числе 56 детей с острым бронхитом, 73 — с рецидивирующим бронхитом, 103 — с внебольничной пневмонией. Группа контроля включала 31 условно здорового ребенка аналогичного возраста и пола. Использованы общепринятые параклинические и лабораторно-инструментальные методы, этиологическая верификация вирусов и бактерий, индекс колонизации и искусственная колонизация буккальных эпителиоцитов, антиадгезивная активность слюны.

Результаты. 64,38% детей с рецидивирующим бронхитом и 72,82% с внебольничной пневмонией имели отягощенный перинатальный анамнез и уже в 3 мес имели признаки острых респираторных заболеваний. Вирусные антигены выявлены у 63,36% детей. Выявлена обратная зависимость между показателями искусственной колонизации и адгезией *Candida albicans* на буккальных эпителиоцитах: чем ниже значения искусственной колонизации, тем чаще регистрировались пневмония и рецидивирующий бронхит. Установлено существенное снижение антиадгезии слюны при рецидивирующем бронхите и внебольничной пневмонии, достоверно отличающееся не только от контроля, но и от таковой у пациентов с острым бронхитом. Пациенты с существенным снижением антиадгезии слюны оказываются в крайне неблагоприятных условиях по срыву адаптационных резервов мукозальной защиты организма.

Заключение. Снижение показателей индекса колонизации, антиадгезивной активности слюны на фоне возрастающих параметров искусственной колонизации у детей с рецидивирующим бронхитом и внебольничной пневмонией указывают на глубокий дисбиоз. Доказана высокая прогностическая значимость скрининговых подходов в оценке гомеостатических ресурсов мукозальной защиты полости рта при бронхолегочной патологии у детей.

Ключевые слова: дети, мукозальный иммунитет, колонизационная резистентность, экспресс-тесты.

Для цитирования: Пикуза О.И., Файзуллина Р.А., Закирова А.М., Самороднова Е.А., Волянюк Е.В., Рашитова Э.Л., Яздани Е.В. Колонизационная резистентность буккальных эпителиоцитов в оценке мукозального иммунитета у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(5): 45–52. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-45-52

Of particular interest is the study of colonization resistance of the oral cavity as a physiological phenomenon that reflects the ability of the microbiota and macroorganism in cooperation to protect the ecosystem of the oral cavity from pathogens.

Purpose is to evaluate the significance of indicators of colonization resistance of buccal epithelial cells as a marker of homeostatic resources of mucosal immunity in recurrent respiratory diseases in children.

Material and methods. 232 (5–16 years old) children were examined, including 56 children with acute bronchitis, 73 with recurrent bronchitis, 103 with community-acquired pneumonia. The control group included 31 apparently healthy children of the same age and sex. Used: conventional paraclinical and laboratory-instrumental methods, etiological verification of viruses and bacteria, colonization index and artificial colonization of buccal epitheliocytes, antiadhesive activity of saliva.

Results. 64.38% of children with recurrent bronchitis and 72.82% of children with community-acquired pneumonia were born from an aggravated pregnancy and already at 3 months had signs of acute respiratory diseases. Viral antigens were detected in 63.36% of children. An inverse relationship was found between the indicators of artificial colonization and adhesion of *Candida albicans* on buccal epithelial cells — the lower the values of artificial colonization, the more often pneumonia and recurrent bronchitis were recorded. A significant decrease in saliva antiadhesion was found in recurrent bronchitis and community-acquired pneumonia, significantly different not only from the control, but also from patients with acute bronchitis. This contingent of patients finds itself in extremely unfavorable conditions due to the disruption of the adaptive reserves of the mucosal defense of the body.

Conclusion. A decrease in the index of colonization, antiadhesive activity of saliva against the background of increasing parameters of artificial colonization in children with recurrent bronchitis and community-acquired pneumonia indicate deep dysbiosis. The high significance of screening approaches in assessing the homeostatic resources of mucosal protection of the oral cavity in children with bronchopulmonary pathology has been proven.

Key words: children, mucosal immunity, colonization resistance, rapid tests.

For citation: Pikuza O.I., Fayzullina R.A., Zakirova A.M., Samorodnova E.A., Volyanyuk E.V., Rashitova E.L., Yazdani E.V. Colonization resistance of buccal epitheliocytes as an indicator of mucosal immune homeostatic resources in children with recurrent respiratory diseases. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68(5): 45–52 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-45-52

В педиатрической науке и практике активно обсуждается вопрос использования неинвазивных методов диагностики заболеваний детского возраста и новых индикаторных приемов, направленных на выявление топических биомаркеров воспаления [1, 2]. В связи с этим большое значение приобретают разработка и внедрение в практическое здравоохранение экспресс-методов, на основе которых возможны дифференцированный подход к диагностике в течение короткого времени, оценка прогноза заболевания, определение тактики лечебных мероприятий, порой опережающей развитие клинической симптоматики патологического процесса [3, 4]. Главное преимущество тестов для экспресс-диагностики состоит в скорости получения результатов, а их простота выполнения определяет область применения [1, 2].

В последние годы установлено, что эпителиальные клетки слизистых оболочек занимают активную позицию в системе гуморального клеточного гомеостаза. Это справедливо для всех слизистых оболочек, в том числе для буккальных эпителиоцитов — одной из самых доступных для анализа категории клеток. Барьерная функция слизистых оболочек респираторного тракта, заключающаяся в предотвращении фиксации и проникновения патогенных микроорганизмов во внутреннюю среду организма, осуществляется комплексом защитных механизмов: лизоцином, цитокиновой системой, факторами адаптивного иммунитета и др. Особый интерес вызывает изучение колонизационной резистентности полости рта, своеобразие которой состоит в том, что функционирующие в ротовой полости меха-

низмы защиты находятся под постоянным двойным влиянием как организма, так и окружающей среды. Колонизационная резистентность является физиологическим феноменом, отражающим способность микробиоты и макроорганизма в кооперации защищать экосистему полости рта от патогенов [5, 6]. Следовательно, изучая особенности данного биотопа, можно получить информацию о состоянии функционального резерва мукозальной защиты, снижение которого открывает доступ патологической микробиоте во внутреннюю среду, вызывая перестройку системного иммунитета и гомеостаза [7, 8]. В облигатной микробиоте ротоглотки доминируют оральные стрептококки: *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus salivarius*. Их протективный эффект реализуется через комплекс механизмов, связанных с метаболизмом представителей индигенной микробиоты эпителия слизистой оболочки полости рта, и служит интегральным отражением резистентности организма. Для характеристики функциональной перестройки мукозальных эпителиоцитов предложено исследование естественной колонизации буккальных эпителиоцитов и степени их адгезивности для *Candida albicans* [9]. Его суть заключается в регистрации нормобиоты ротовой полости с использованием экспресс-методов, требующих минимального количества материала и позволяющих получить полный ответ о состоянии мукозального статуса через 1–2 ч, что чрезвычайно ценно при внедрении их в лечебные учреждения для мониторинга прогноза течения инфекционно-воспалительных процессов в респираторном тракте [10, 11].

В структуре заболеваемости в детском возрасте одно из ведущих мест занимает класс болезней органов дыхания, который в количественном отношении формируется главным образом за счет острых респираторных инфекций. Именно данная патология служит, как правило, дебютом развития воспалительного поражения бронхов и легочной паренхимы [12–14]. Весьма перспективны поиск и раскрытие ведущих звеньев патогенеза воспалительного процесса в легочной паренхиме, на основе изучения которых возможны доклиническая диагностика, правильная оценка прогноза течения заболевания, выбор тактики лечения [10, 15]. К таким звеньям патогенеза относятся факторы, которые раньше всего включаются в развитие патологического процесса, определяют его направленность и наиболее ярко отражают состояние внутренней среды организма, а потому рассматриваются как универсальные эффекторы гомеостаза.

Все изложенное определило цель нашего исследования: оценить прогностическую значимость показателей колонизационной резистентности буккальных эпителиоцитов как маркера гомеостатических ресурсов мукозального иммунитета при рекуррентных респираторных заболеваниях у детей.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Пикуза Ольга Ивановна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–5332–8630 e-mail: azakirova@gmail.com

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Файзуллина Резеда Абдулахатовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–7209–5737

Закирова Альфия Мидхатовна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–2976–0807

Самороднова Елена Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–2668–3746

Рашитова Элина Ленаровна — лаборант кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–1450–8254

Яздани Екатерина Вячеславовна — студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–0644–5142

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Волянюк Елена Валерьевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии, филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000–0003–2342–3092

420012 Казань, ул. Бутлерова, 36/Муштары 11, кор. 1

Характеристика детей и методы исследования

В детском стационаре ГАУЗ «Центральная городская клиническая больница №18» г. Казани проведено пилотное одноцентровое нерандомизированное проспективное сравнительное исследование. С января 2021 г. по январь 2022 г. обследованы 263 ребенка в возрасте от 5 до 16 лет. Основную группу составили 232 пациента с острой бронхолегочной патологией (106 девочек и 126 мальчиков); контрольную группу — 31 ребенок (14 девочек и 17 мальчиков), проживающие в экологически неблагоприятных районах Казани. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Структура заболевания пациентов основной группы была следующей: с неосложненной внебольничной пневмонией — 103 человека, острым бронхитом — 56, рецидивирующим бронхитом — 73. Диагноз установлен в соответствии с действующими согласительными документами (протоколы МЗ РФ 2018–2022 гг.). Лечение пациентов с указанными заболеваниями проводили с учетом современных терапевтических стратегий.

Пациенты из группы риска (группа контроля) в течение 3 мес, предшествующих обследованию, не имели острых воспалительных заболеваний и были здоровы на момент осмотра, их физическое развитие соответствовало нормальным центильным величинам.

Критерии включения: возраст от 5 до 16 лет; подписание добровольного информированного согласия; отсутствие иммуномодулирующей, противовирусной и антибактериальной терапии за 3 мес до включения в исследование; отсутствие специфических факторов (социальных, экономических, культурных), способных повлиять на результаты исследования.

Критерии исключения: наличие хронических заболеваний органов дыхания, хронической патологии ЛОР-органов, аллергических заболеваний; обострение хронической воспалительной патологии других органов и систем, а также наличие острой инфекционной патологии, лихорадки; применение иммуномодулиру-

ющей, противовирусной и антибактериальной терапии менее чем за 3 мес до поступления в стационар.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией 2013 г. (Declaration Helsinki). Информированное согласие получено от пациентов в возрасте от 15 до 16 лет и от родителей пациентов в возрасте до 15 лет в соответствии с Федеральным законом №323 от 21.11.2011 г. «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан».

Для постановки диагноза всем детям были выполнены общеклиническое обследование с применением стандартных параклинических методов, а также лабораторно-инструментальных исследований. Исследования проводили в соответствии с этическими принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Общеклинические методы включали сбор анамнеза по данным истории развития детей, выписке из медицинской карты стационарного пациента и опроса родителей/законных представителей; ежедневное наблюдение за детьми с момента поступления до выписки; оценку соматического здоровья. Параклинические и лабораторно-инструментальные методы обследования включали общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, рентгенологическое обследование органов грудной клетки, определение насыщения (сатурации) крови кислородом.

Верификацию вирусной инфекции у госпитализированных пациентов осуществляли иммунофлуоресцентным методом обнаружения вирусных антигенов в эпителии носовых ходов с помощью препаратов стандартных флюоресцирующих антител, полученных в ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов» при Научно-исследовательском институте гриппа им. А.А. Смородинцева. Серологические реакции — торможения гемагглютинации (РТГА) и непрямой гемагглютинации (РНГА) выполнены в лаборатории Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Таблица 1. Распределение обследуемых пациентов по полу и возрасту

Table 1. Distribution of study patients by sex and age

Группа	Пол				Возраст, годы			
	девочки	p	мальчики	p	5–9	p	10–16	p
Основная (n=232)	106 (45,69)	0,0012	126 (54,31)	0,0013	135 (58,19)	0,0023	97 (41,81)	0,0009
Внебольничная пневмония (n=103)	45 (43,69)	0,0367	58 (56,31)	0,0312	61 (59,22)	0,0325	42 (40,78)	0,0246
Острый бронхит (n=56)	27 (48,21)	0,0471	29 (51,79)	0,0416	33 (58,93)	0,0482	23 (41,07)	0,0372
Рецидивирующий бронхит (n=73)	34 (46,57)	0,0464	39 (53,43)	0,3942	41 (56,16)	0,0415	32 (43,84%)	0,0273
Группа контроля (n=31)	14 (45,16)		17 (54,84)		23 (74,19)		8 (25,81)	

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа (%). p — по отношению к контролю.

В работе использовали флуоресцирующие иммуноглобулины к вирусам гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальному, рино- и аденовирусам.

Мукозальный иммунитет у обследованных детей изучали, исследуя колонизационную резистентность слизистой оболочки полости рта, ее устойчивость к заселению «посторонними» бактериями на буккальном эпителии. О естественной колонизации судили по числу клеток *S. salivarius* в пересчете на 1 эпителиоцит. Результаты оценивали по балльной системе с пересчетом на индекс колонизации. Индекс колонизации буккального эпителия вычисляли по методу А.Н. Маянского, основанному на подсчете оральных стрептококков [9]. Для изучения искусственной колонизации буккального эпителия в соскоб со слизистой оболочки щек добавляли *C. albicans*, штамм которого получали из коллекции Нижегородского научно-исследовательского института гигиены и профилактики Минздрава Российской Федерации. После приготовления мазков просматривали 50 эпителиоцитов и высчитывали среднее количество грибов, адгезированных на одной клетке. Реакцию ставили по методу D. Goldman и E. Goetzel в модификации А.Н. Маянского (1987) [16]. Определение антиадгезивной активности проводили по методу J. Ofek и E. Beachey в модификации И.В. Маянской и соавт. (1987) [17]. Принцип методики заключается в оценке способности слюны больного предотвращать адгезию микробных клеток на буккальные эпителиоциты донора. Полученные результаты выражали в условных единицах (усл. ед.).

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 7,0 (StatSoft, США) for Windows. При проверке выборки на нормальность для количественных признаков выборки были рассчитаны стандартизованная асимметрия (standardized skewness) и стандартизованный эксцесс (standardized kurtosis). Если эти рассчитанные значения стандартизованной асимметрии и стандартизованного эксцесса выходили за пределы диапазона от -2 до $+2$, то рассматриваемые количественные выборки считали отличными от нормальных. Данные представлены для показателей, имеющих ненормальное распределение, в виде $Me [Q1; Q3]$, где Me — медиана, $Q1; Q3$ — первый и третий квартили; для показателей, имеющих нормальное распределение в виде $M \pm \delta$, где M — среднее значение, δ — стандартное отклонение. Различия между двумя группами определяли с использованием критерия t Стьюдента для сравнения средних значений двух выборок (для выборок, имеющих нормальное распределение) и с использованием критерия W Вилкоксона для сравнения медиан двух выборок (для выборок, имеющих распределение, отличное от нормального). Взаимосвязь между количественными данными оценивали с использованием ранговой корреляции Спирмена. При коэффициенте корреляции $\leq 0,19$ корреляция была очень слабой,

при $0,20-0,29$ — слабой, при $0,30-0,49$ — умеренной, при $0,50-0,69$ — средней, при коэффициенте $>0,70$ — сильной. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Исследование пилотное, расчет объема выборки не проводили.

Результаты

Пациенты с острым и рецидивирующим бронхитом были госпитализированы в среднетяжелом состоянии на 3–5-й день болезни с жалобами на повышение температуры тела в 44 (34,11%) случаях, боль в горле в 58 (44,96%) случаях, частый навязчивый сухой кашель — 81 (62,79%), кашель с отхождением мокроты — в 48 (37,21%) и симптомы интоксикации — в 37 (28,68%) случаях. Дети с внебольничной пневмонией были госпитализированы на более поздних сроках (5–9-й день), что мы рассматривали, как малосимптомное течение процесса в легких на фоне острых респираторных заболеваний с последующей манифестацией. При поступлении интоксикационный синдром регистрировался у 100 (97,08%) пациентов, респираторный синдром был представлен сухим кашлем — у 44 (42,72%), влажным — у 54 (52,43%) пациентов. Обращала внимание скудность физикальных изменений легких у 53 (51,46%) детей: отсутствие типичных аускультативных признаков, торпидность течения болезни, отсутствие выраженной воспалительной реакции в гематологических анализах.

При анализе клинико-анамнестических данных наблюдаемых пациентов основной и контрольной групп мы учитывали факторы социального анамнеза (тип семьи пациентов, жилищно-бытовые условия, организацию отдыха детей), из медико-биологических факторов наибольшее внимание уделили состоянию здоровья родителей, течению пренатального периода и раннего детства пациентов. Наиболее существенно выделялись пациенты с рецидивирующим бронхитом и внебольничной пневмонией. Именно у них отрицательные социальные и медико-биологические факторы в сочетании с ранней социализацией регистрировались в 2 раза чаще, чем у детей с острым бронхитом. Так, по анамнестическим данным, 47 (64,38%) детей с рецидивирующим бронхитом и 75 (72,82%) с внебольничной пневмонией имели отягощенный перинатальный анамнез, в 40 (54,79%) и 72 (69,9%) случаев соответственно находились на искусственном вскармливании, уже с 3-го месяца имели первые признаки острых респираторных заболеваний. В более раннем возрасте начали посещать детский сад 36 (49,32%) пациентов с рецидивирующим бронхитом и 15 (14,56%) — с внебольничной пневмонией.

Положительный анализ на антигены исследуемых вирусов имелся в 147 (63,36%) случаях. В антигенной структуре в исследуемой группе преобладали аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, а также их сочетание (табл. 2).

Оценка индекса естественной колонизации буккальных эпителиоцитов и искусственной колонизации буккальных эпителиоцитов у детей представлена в табл. 3.

В зависимости от топики воспалительного поражения респираторного тракта отмечена неоднородность колонизации буккальных эпителиоцитов оральными стрептококками. В наибольшей степени страдала колонизационная резистентность у пациентов с внебольничной пневмонией и рецидивирующим бронхитом. Дефицит показателей адгезии облигатной микробиоты полости рта отражает низкий потенциал колонизационной резистентности мукозальной защиты у детей. Это подтверждено в настоящем исследовании увеличением количества условно-патогенной флоры, тестируемой нами в реакции искусственной колонизации с *C. albicans*. Путем корреляционного анализа выявлена статистически значимая зависимость между показателями искусственной колонизации и адгезией *C. albicans* на буккальных эпителиоци-

тах. Так, чем ниже были показатели искусственной колонизации, тем чаще регистрировались воспалительные поражения паренхимы легких и рецидивирующий бронхит, что подтверждается наличием прямой корреляции между показателями антиадгезивной активности слюны и индексом колонизации (табл. 4). Чем ниже были параметры антиадгезивной активности, тем больше был выражен дефицит облигатной микробиоты. Из приведенных данных следует, что пациенты с внебольничной пневмонией и рецидивирующим бронхитом имеют низкий адаптационный резерв мукозальной защиты.

Обсуждение

Респираторная патология доминирует в структуре общей заболеваемости во всех возрастных группах. В последние годы отмечена трансформация течения заболеваний органов дыхания за счет снижения доли фатальных и тяжелых форм болезни на фоне нарастающего числа пациентов с вялотекущими,

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от выделенных вирусных антигенов

Table 2. Distribution of patients depending on the isolated viral antigens

Этиологический агент	Острый бронхит (n=56)	Рецидивирующий бронхит (n=73)	Внебольничная пневмония (n=103)	p
	1	2	3	
Аденовирусный	6 (10,71)	15 (20,55)	7 (6,79)	$p_{1-2}=0,0367$ $p_{1-3}=0,0481$ $p_{2-3}=0,0224$
Респираторно-синцитиальный	3 (5,36)	25 (34,25)	9 (12,33)	$p_{1-2}=0,0738$ $p_{1-3}=0,0274$ $p_{2-3}=0,0368$
Парагриппозный	10 (17,86)	2 (2,74)	4 (3,88)	$p_{1-2}=0,0232$ $p_{1-3}=0,0383$ $p_{2-3}=0,0749$
Риновирусный	19 (33,93)	1 (1,37)	1 (0,97)	$p_{1-2}=0,0085$ $p_{1-3}=0,0039$ $p_{2-3}=0,0597$
Сочетанные вирусные антигены	21 (37,5)	23 (31,51)	1 (0,98)	$p_{1-2}=0,0429$ $p_{1-3}=0,0037$ $p_{2-3}=0,0061$
Всего	59 (40,13)	66 (44,89)	22 (14,96)	

Примечание. Данные представлены в виде абс. числа (%).

Таблица 3. Показатели колонизационной резистентности буккальных эпителиоцитов у обследованных детей, усл. ед.

Table 3. Indicators of colonization resistance of buccal epitheliocytes in the examined children, standard units

Группа	Индекс колонизации	p	Искусственная колонизация	p	Коэффициент корреляции r	p
Основная (n=232)						
Острый бронхит (n=56)	1,86±0,07	0,0489*	7,21±0,8	0,0672*	0,26	0,0498
Рецидивирующий бронхит (n=73)	1,28±0,09	0,0312*	13,87±0,48	0,0117*	0,65	0,0015
Внебольничная пнев- мония (n=103)	0,89±0,11	0,0173*	14,55±1,21	0,0093*	0,73	0,0009
Группа контроля (n=31)	2,03±0,02	—	6,34±0,67	—	—	—

Примечание. * — p по отношению к контролю.

Таблица 4. Показатели антиадгезивной активности слюны в зависимости от нозологии бронхолегочного процесса у обследованных детей, усл. ед.

Table 4. Indicators of antiadhesive activity of saliva depending on the nosology of the bronchopulmonary process in the examined children, arb. units

Нозология	Антиадгезивная активность слюны	<i>p</i>	Индекс колонизации	<i>p</i>	Коэффициент корреляции <i>r</i>	<i>p</i>
Острый бронхит (<i>n</i> =56)	0,51±0,03	0,0672*	1,86±0,07	0,0489*	0,54	0,0498
Рецидивирующий бронхит (<i>n</i> =73)	0,36±0,04	0,0117*	1,28±0,09	0,0312*	0,62	0,0015
Внебольничная пневмония (<i>n</i> =103)	0,27±0,05	0,0093*	0,89±0,11	0,0173*	0,71	0,0009
Группа контроля (<i>n</i> =31)	0,69±0,05		2,03±0,02			

Примечание. * — *p* по отношению к контролю.

затяжными, рецидивирующими вариантами течения бронхолегочных процессов с частичной эрадикацией возбудителя, с отсутствием полного клинико-иммунологического и рентгенологического завершения воспалительного процесса. Такие пациенты в дальнейшем пополняют группу часто болеющих детей, которые составляют до 65,1% в детской популяции и имеют особенности в течении, лечении и реабилитации после перенесенного заболевания [18–21].

Поскольку входными воротами для патогенов при заболеваниях респираторного тракта служат оболочки полости рта, первый и необходимый этап инициации патологического процесса — преодоление колонизационной резистентности. Именно нормальная микробиота ротоглотки играет роль биологического барьера у организма, препятствующего заселению патогенных микроорганизмов на буккальном эпителии [22–24]. Мукозальный иммунитет изучали с использованием экспресс-методов оценки искусственной колонизации, индекса колонизации и антиадгезивной активности слюны, требующих минимального количества затрат времени и неинвазивного забора биологического материала [2, 6, 17, 25]. Присутствие менее типичных для данного биотопа микроорганизмов (в наших исследованиях *C. albicans*) отражает ослабление колонизационной резистентности, сигнализируя о дестабилизационных процессах, сфокусированных на уровне слизистых оболочек. Отмечена неоднородность уровня колонизации буккального эпителия оральными стрептококками в зависимости от топики воспалительного поражения респираторного тракта. В наибольшей степени страдала коло-

низационная резистентность у пациентов с внебольничной пневмонией и рецидивирующим бронхитом. Пациенты с рекуррентными респираторными заболеваниями оказываются в крайне неблагоприятных условиях вследствие дефицита адаптационных резервов мукозальной защиты организма ребенка.

Пролиферация условно-патогенной флоры (в наших исследованиях *C. albicans*) и патогенных микроорганизмов на фоне дефицита нормобиоты отражает снижение функционального потенциала мукозальной защиты при рекуррентных респираторных заболеваниях у детей, дестабилизация которой более выражена при воспалительном поражении легочной ткани и рецидивирующем течении хронического бронхита в отличие от острого бронхита. Это требует пристального внимания педиатра для персонализированного подхода к назначению терапии детям и последующей реабилитации.

Выводы

1. Установлен дефицит адаптационной устойчивости слизистых оболочек полости рта у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями в виде снижения индекса колонизации буккальных эпителиоцитов и антиадгезивной активности слюны, степень выраженности которой зависит от нозологии заболевания респираторного тракта.

2. Полученные данные о перестройке функционального потенциала мукозальной защиты свидетельствуют об информативности представленных скрининговых индикаторных тестов в оценке прогноза течения бронхолегочного процесса в детской практике.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Пикуза О.И., Вахитов Х.М., Генералова Е.В. Современные возможности индикации гомеостатических резервов при бронхитах у детей. Казанский медицинский журнал 2016; 97(1): 41–47. [Pikuza O.I., Vakhitov Kh.M., Generalova E.V. Modern possibilities of indication of homeostatic reserves in bronchitis in children. Kazanskii meditsinskii zhurnal 2016; 97(1): 41–47. (in Russ.)]
2. Пикуза О.И., Закирова А.М., Мороз Т.Б. Клиническая эффективность скринингового подхода к дифференцированному назначению антибактериальной терапии детям с острым тонзиллофарингитом. Казанский медицинский журнал 2020; 101(6): 805–811. [Pikuza O.I., Zakirova A.M., Moroz T.B. Clinical efficacy of a screening approach to the differentiated prescription of antibiotic therapy in children with

- acute tonsillopharyngitis. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* 2020; 101(6): 805–811. (in Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2020–805
3. Кошкаркина Е.А., Ковалишениа О.В., Саперкин Н.В., Краснов В.В., Зубаров П.Г., Чеканина О.М. Оценка современной лабораторной диагностики пневмококковых внебольничных пневмоний. *Фундаментальная и клиническая медицина* 2020; 5(4): 21–29. [Koshkarina E.A., Kovalishena O.V., Saperkin N.V., Krasnov V.V., Zubarov P.G., Chekanina O.M. Assessment of current laboratory diagnosis of pneumococcal community-acquired pneumonia. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina* 2020; 5(4): 21–29. (in Russ.)] DOI: 10.23946/2500–0764–2020–5–4–21–29
4. Романова Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Дьяконова Е.Ю., Романов А. Ю., Межидов К. С., Дохиужаева Ж.И. Иммунохроматографический экспресс-тест для определения антигенов ротавируса и аденовируса в дифференциальной диагностике острых болей в животе у детей на догоспитальном этапе. *Педиатрическая фармакология* 2018; 15(3): 212–217. [Romanova E.A., Namazova-Baranova L.S., Dyakonova E.Yu., Romanov A. Yu., Mezhdov K. S., Dohshukaeva Zh.I. Express Immunochromatographic Detection of Rotavirus and Adenovirus Antigens in Pre-Hospital Differential Diagnosis of Acute Abdominal Pain in Children. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2018; 15(3): 212–217. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v15i3.1900
5. Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Воронаева Е.А., Афанасьев М.С., Несвицкий Ю.В., и др. Микрофлора, колонизационная резистентность слизистых и мукозальный иммунитет. *Иммунология* 2015; 36 (5): 290–295. [Karaulov A.V., Afanasiev S.S., Aleshkin V.A., Voropaeva E.A., Afanasiev M.S., Nesvizhsky Yu.V. et al. Microflora, mucosal colonization resistance and mucosal immunity. *Immunologiya* 2015; 36(5): 290–295. (in Russ.)]
6. Новое в физиологии мукозального иммунитета. Под ред. А.В. Караулова, В.А. Алешкина, С.С. Афанасьева, Ю.В. Несвицкого. М.: Изд-во Первого Моск. гос. мед. ун-та им. И.М. Сеченова, 2015; 167. [New in the physiology of mucosal immunity. Edited by A.V. Karaulov, V.A. Aleshkina, S.S. Afanasieva, Yu.V. Nesvizhskogo. M.: Publishing House of the First Moscow State Medical University. THEM. Sechenova, 2015; 167. (in Russ.)]
7. Галимова Л.Ф., Пикуза О.И., Сулейманова З.Я., Закирова А.М., Самороднова Е.А. Индикаторная роль клеточного содержимого в назальном секрете при остром бронхите и внебольничной пневмонии у детей. *Лечащий врач* 2017; 11: 55–56. [Galimova L.F., Pikuza O.I., Suleimanova Z.Ya., Zakirova A.M., Samorodnova E.A. The indicating role of cellular content in nasal secretions in acute bronchitis and community-acquired pneumonia in children. *Lechashchii vrach* 2017; 11: 55–56. (in Russ.)]
8. Маланicheva Т.Г., Мизерницкий Ю.Л., Агафонова Е.В., Можгина С.С. Состояние мукозального иммунитета у детей с внебольничной пневмонией на фоне сниженной резистентности организма. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2020; 99(6): 105–111. [Malanicheva T.G., Mizernitskiy Yu.L., Agafonova E.V., Mozhgina S.S. The state of mucosal immunity in children with community-acquired pneumonia against the background of reduced body's resistance. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2020; 99(6): 105–111. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X-2020–99–6–105–111
9. Маянский А.Н. Лекции по иммунологии. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003; 272. [Mayansky A.N. Lectures on immunology. N. Novgorod: Izd-vo NGMA, 2003; 272. (in Russ.)]
10. Хаитов М.Р., Ильина Н.И., Лусс Л.В., Бабахин А.А. Мукозальный иммунитет респираторного тракта и его роль при профессиональных патологиях. *Медицина экстремальных ситуаций* 2017; 61(3): 8–24. [Khaitov M.R., Ilyina N.I., Luss L.V., Babakhin A.A. Mucosal immunity of the respiratory tract and its role in occupational pathologies. *Meditsina ekstremal'nykh situatsii* 2017; 61(3): 8–24. (in Russ.)] URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30453716>
11. Parsons A., Matero P., Adams M., Yeh K.B. Examining the utility and readiness of mobile and field transportable laboratories for biodefence and global health security-related purposes. *Global Security: Health, Science and Policy*. 2018; 3(1): 1–13. DOI:10.1080/23779497.2018.1480403
12. Пикуза О.И., Сулейманова З.Я., Самороднова Е.А., Закирова А.М. Индикаторная роль показателей мембранолиза в прогнозе течения внебольничной пневмонии у детей школьного возраста. *Казанский медицинский журнал* 2018; 99(4): 606–610. [Pikuza O.I., Suleymanova Z.Ya., Samorodnova E.A., Zakirova A.M. Indicative role of membranolysis markers in the prognosis of uncomplicated community-acquired pneumonia in children of school age. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* 2018; 99(4): 606–610. (in Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2018–606
13. Таточенко В.К. Внебольничные пневмонии у детей — проблемы и решения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2021; 66(1): 9–21. [Tatochenko V.K. Community-acquired pneumonia in children — problems and solutions. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2021; 66(1): 9–21. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–9–21
14. Лесина О.Н., Баранова И.П., Коннова О.А., Сосновский А.Е. Преморбидные, клинические и лабораторные предикторы тяжести внебольничных пневмоний у детей. *Теоретические и прикладные аспекты современной науки* 2015; 9–3: 44–48. [Lesina O.N., Baranova I.P., Konnova O.A., Sosnovsky A.E. Premorbid, clinical and laboratory predictors of the severity of community-acquired pneumonia in children. *Teoreticheskie i prikladnye aspekty sovremennoy nauki* 2015; 9–3: 44–48. (in Russ.)]
15. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Дронов И.А., Хабибуллина Е.А. Внебольничная пневмония у детей: проблемы диагностики, лечения и профилактики. *Доктор.ру* 2015; 13(114): 28–30. [Geppe N.A., Malakhov A.B., Dronov I.A., Khabibullina E.A. Community-acquired pneumonia in children: problems of diagnosis, treatment and prevention. *Doktor.ru* 2015; 13(114): 28–30. (in Russ.)]
16. Маянский А.Н., Воробьева О.И., Малышева Э.Ф., Малышев Ю.В. Взаимоотношения между естественной колонизацией и адгезией бактерий к буккальному эпителию у человека. *Журнал микробиологии* 1987; 2: 18–20. [Mayansky A.N., Vorobieva O.I., Malysheva E.F., Malyshev Yu.V. The relationship between natural colonization and adhesion of bacteria to buccal epithelium in humans. *Zhurnal mikrobiologii* 1987; 2: 18–20. (in Russ.)]
17. Маянская И.В., Малышева Э.Ф., Салина Е.В., Власова И.Н. Антиадгезивные свойства слюны у здоровых детей. *Педиатрия* 1987; 12: 47–49. [Mayanskaya I.V., Malysheva E.F., Salina E.V., Vlasova I.N. Anti-adhesive properties of saliva in healthy children. *Pediatriya* 1987; 12: 47–49. (in Russ.)]
18. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А. Часто болеющие дети. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003; 179. [Albitskiy V.Yu., Baranov A.A., Kamaev I.A. Frequently ill children. N. Novgorod: Izd-vo NGMA, 2003; 179. (in Russ.)]
19. Пикуза О.И., Закирова А.М. Новые пути к повышению качества лечения очаговых вариантов острых пневмоний у детей школьного возраста. *Казанский медицинский журнал* 2006; 87(приложение): 100 [Pikuza O.I., Zakirova A.M. New ways to improve the quality of treatment of focal variants of acute pneumonia in school-age children. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* 2006; 87(app): 100. (in Russ.)]
20. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. М.: 2006; 304. [Pulmonology of childhood: problems and solutions. Edited by Yu.L. Mizernitskiy, A.D. Tsaregorodtsev. M.: 2006; 304. (in Russ.)]

21. *Таточенко В.К.* К вопросу о симптоматическом лечении острых респираторных инфекций. Педиатрическая фармакология 2008; 5(4): 128–132. [*Tatochenko V.K.* On the issue of symptomatic treatment of acute respiratory infections. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2008; 5(4): 128–132. (in Russ.)]
22. *Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Воронаева Е.А., Афанасьев М.С., Алешкин А.В.* Роль микробиоценоза и врожденного иммунитета в мукозальных защитных реакциях воспаления. Физиология и патология иммунной системы. Иммунофармакогеномика 2013; 17(4): 3–10. [*Karaulov A.V., Afanasiev S.S., Aleshkin V.A., Voropaeva E.A., Afanasiev M.S., Aleshkin A.V.* The role of microbiocenosis and innate immunity in mucosal protective reactions of inflammation. *Fiziologiya i patologiya immunoj sistemy. Immunofarmakogenomika* 2013; 17(4): 3–10. (in Russ.)]
23. *Матвеева Л.А.* Местная защита респираторного тракта у детей. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1993; 276. [*Matveeva L.A.* Local protection of the respiratory tract in children. Tomsk: Publishing House Vol. un-ta, 1993; 276. (in Russ.)]
24. *Шабашова Н.В., Данилова Е.Ю.* Местный иммунитет и микробиота ротовой полости (обзор). Проблемы медицинской микологии. 2015; 17(4): 4–13. [*Shabashova N.V., Danilova E.Yu.* Mucosal immunity and oral microbiota (review). *Problemy meditsinskoi mikologii* 2015; 17(4): 4–13. (in Russ.)]
25. *Маянский А.Н., Абаджиди М.А., Маянская И.В., Заславская М.И., Махрова Т.В.* Реактивность буккальных эпителиоцитов: индикация местных и общих нарушений гомеостаза (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика 2004; 8: 31–34. [*Mayansky A.N., Abadjidi M.A., Mayanskaya I.V., Zaslavskaya M.I., Makhrova T.V.* Reactivity of buccal epitheliocytes: indication of local and general impairment in hemostasis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2004; 8: 31–34. (in Russ.)]

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Анализ осложнений нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей

В.И. Морозов^{1,2}, И.Н. Нуритдинов¹, Д.В. Морозов³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

³Казанская государственная медицинская академия, филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

Analysis of complications of neurogenic bladder dysfunction in children

V.I. Morozov^{1,2}, I.N. Nuritdinov¹, D.V. Morozov³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republic Clinical Hospital, Kazan, Russia;

³Kazan State Medical Academy, Branch Campus of the Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

Дисфункция нижних мочевыводящих путей — частое последствие перинатальных поражений нервной системы. Дисфункция мочевого пузыря и мышц уrogenитальной диафрагмы у детей этой группы может сопровождаться тяжелыми уродинамическими расстройствами и в отдельных случаях может привести к таким осложнениям, как хроническая рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс, нефросклероз, атрофия почек, хроническая почечная недостаточность.

Цель исследования. Изучение уронефрологических осложнений у детей с различными формами нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и предложение методов их профилактики и патогенетического лечения.

Материалы и методы. Обследованы 67 детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Всем детям была проведена полная уронефрологическая и неврологическая диагностика с применением объективных нейровизуализирующих, электрофизиологических и функциональных методов исследования.

Результаты. Диагностированы осложнения, приводящие к соматическим заболеваниям: хронический цистит — у 13 (19,4%) пациентов, хронический пиелонефрит — у 57 (85,1%), пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс — у 25 (37,3%), хроническая почечная недостаточность — у 8 (11,9%). Терапия нейрогенной дисфункции мочевого пузыря заключалась в базисной терапии очага поражения ЦНС, а также в симптоматической терапии, направленной на нормализацию функционального состояния мочевого пузыря. В большинстве случаев в процессе излечения основного заболевания развившиеся осложнения были купированы в течение года. В отдельных случаях у детей с грубыми неврологическими нарушениями (миелодисплазия, менинго-радикулоцеле), наряду с медикаментозной и физиотерапией, проводились хирургические манипуляции (периодическая катетеризация мочевого пузыря) и оперативные вмешательства (эпикистостомия).

Выводы. У детей с гиперрефлексией детрузора и негрубых «высоких» поражениях нервной системы отмечались, как правило, клинические симптомы нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, ухудшающие лишь качество жизни пациентов. У детей со значительным неврологическим дефицитом и достаточно грубым поражением пояснично-крестцового отдела спинного мозга развивались осложнения, ухудшающие соматическое здоровье пациентов этой группы.

Ключевые слова: дети, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, энурез, пиелонефрит, пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс.

Для цитирования: Морозов В.И., Нуритдинов И.Н., Морозов Д.В. Анализ осложнений нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(5): 53–60. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-53-60

Dysfunction of the lower urinary tract is a fairly common consequence of perinatal lesions of the nervous system. Dysfunction of the bladder and muscles of the urogenital diaphragm in this group of children can be accompanied by severe urodynamic disorders and, in some cases, can lead to complications such as chronic recurrent urinary tract infection, vesicoureteral reflux, nephrosclerosis, kidney atrophy, chronic renal failure.

Purpose. To study uronephrological complications in children with various forms of neurogenic bladder dysfunction and suggest methods for their prevention and pathogenetic treatment.

Material and methods. 67 children with neurogenic bladder dysfunction were examined. All children underwent comprehensive uronephrological and neurological diagnostics using objective neuroimaging, electrophysiological and functional research methods.

Results. Complications leading to somatic health disorders in patients were diagnosed. These included chronic cystitis — in 13 (19.4%) patients, chronic pyelonephritis — in 57 (85.1%), vesicoureteral reflux — in 25 (37.3%), chronic renal failure — in 8 (11.9%) children. Therapy for neurogenic bladder dysfunction consisted of basic therapy of the central nervous system lesion, as well as symptomatic therapy aimed at normalizing the functional state of the bladder. In the vast majority of cases of neurogenic bladder dysfunction complications, their relief occurred within a year in the process of curing the underlying disease. In some cases, in children with severe neurological disorders (myelodysplasia, meningo-radiculocoele), along with medication and physiotherapy, surgical manipulations (periodic bladder catheterization) and surgical interventions (epicystostomy) were performed.

Conclusion. In children with detrusor hyperreflexia and mild «high» lesions of the nervous system, clinical symptoms of neurogenic bladder dysfunction were usually noted, worsening only their quality of life. In children with a significant neurological deficit and a rather severe lesion of the lumbosacral spinal cord, complications developed that worsened the somatic health of this group of patients.

Key words: children, neurogenic bladder dysfunction, enuresis, pyelonephritis, vesicoureteral reflux.

For citation: Morozov V.I., Nuritdinov I.N., Morozov D.V. Analysis of complications of neurogenic bladder dysfunction in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(5): 53–60 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-53-60

Заболевания нервной системы у детей представляют значительную социальную и экономическую проблему в мировой педиатрической практике. Дисфункция нижних мочевыводящих путей в значительной части случаев является последствием перинатальной патологии нервной системы у детей. Высокая распространенность нейрогенной дисфункции мочевого пузыря среди детского населения (по данным зарубежных авторов, почти 30%) обуславливает большие экономические потери вследствие инвалидизации, социальной изоляции, ограничивает физическую и психическую активность пациентов с данной патологией [1, 2]. Актуальность нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей обусловлена высокой частотой и характером ее осложнений, которые малоизучены и недостаточно подробно описаны в специальной литературе. Указанная проблема носит междисциплинарный характер в связи с наличием в этиопатогенезе заболевания как урологических, так и неврологических аспектов [3–5].

Под нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря следует понимать разнообразные формы нарушения его резервуарной и эвакуаторной функций, развивающиеся вследствие поражения нервной системы на ее различных уровнях: от коры головного мозга до интрамурального аппарата мочевого пузыря [6]. Наиболее распространенными причинами развития нейрогенной дисфункции мочевого пузыря служат различные дефекты нервной трубки (spina bifida, менингомиелоцеле), гипоксическо-травматические повреждения позвоночника, спинного и головного мозга, в том числе в перинатальном периоде, опухоли головного и спинного мозга, невропатии (синдром Гийена–Барре), нейроинфекции (герпетический энцефалит) [7–11].

В зависимости от формы нарушения функционального состояния мочевого пузыря (гипер-, гипопарезы, арефлексия детрузора) в отдельных случаях нейрогенная дисфункция мочевого пузыря может сопровождаться тяжелыми уродинамическими расстройствами. Эти нарушения, как правило, приводят к развитию хронической рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей (хронический цистит или пиелонефрит), формированию пузырно-моче-

Таблица 1. Демографические характеристики 67 пациентов
Table 1. Demographic characteristics of patients

Признак	Абс. число	%
Мальчики	32	47,8
Девочки	35	52,2
Возраст, годы		
5–7	20	29,9
8–11	28	41,8
12–14	19	28,3

точниково-лоханочного рефлюкса и различным вариантам недержания мочи. В отдельных случаях исходом этих нарушений могут быть нефросклероз, атрофия почек, хроническая почечная недостаточность. Повреждение почечной паренхимы можно предотвратить при адекватной оценке возможных осложнений нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и проведении соответствующих превентивных лечебно-профилактических мероприятий.

Цель исследования: изучение уродинамических осложнений у детей с различными формами нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и предложение методов профилактики и патогенетического лечения таких осложнений.

Характеристика детей и методы исследования

С 2015 г. по 2020 г. на базе дневного урологического стационара поликлиники Детской республиканской клинической больницы Республики Татарстан обследованы 67 детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря (табл. 1).

Обследование включало сбор анамнестических данных, детальный анализ клинической симптоматики, определение ритма произвольных мочеиспусканий, лабораторные исследования крови и мочи, комплексное уродинамическое исследование (ретроградная цистометрия, профилометрия уретры), ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря до и после микции с целью определения остаточной мочи, по показаниям микционная цистурография, экстреторная урография, цистоскопия с калибровкой уретры, магнитно-резонансная и компьютерная томографии мочевыводящих путей, спинного и головного мозга [12]. Девочки консультировались у детского гинеколога в целях выявления возможного вульвовагинита. Все тесты функциональной диагностики нижних отделов мочевыводящей системы проводили в отсутствие активного воспалительного процесса по данным лабораторных методов исследования.

При сборе анамнеза для объективной оценки акта мочеиспускания пациентов, страдающих нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, детям или родителям (если ребенок не в состоянии заполнить анкету самостоятельно) было предложено использовать специальные опросники и таблицы

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Морозов Валерий Иванович — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-5020-1343

e-mail: morozov.valer@rambler.ru

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Нуритдинов Ильмир Нурович — студент педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-6310-3416

Морозов Дмитрий Валерьевич — к.м.н., доц. кафедры детской неврологии Казанской государственной медицинской академии,

ORCID: 0000-0003-4389-9143

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

по определению суточного ритма произвольных мочеиспусканий, при помощи которых фиксировалось количество выделенной мочи за каждое мочеиспускание [10]. Оценивали суточный и ночной диурез, эффективный объем мочевого пузыря, число микций за сутки, динамику объема мочи за каждое мочеиспускание [13]. У детей с гиперактивностью мочевого пузыря лечащие врачи заполняли шкалу Вишневого (рис. 1).

Таким образом были исключены воспалительные и врожденные обструктивные заболевания мочевыводящих путей как возможные причины их

дисфункции. Для оценки неврологического статуса совместно с детским невропатологом изучали перинатальный период жизни ребенка, наличие травмы ЦНС в прошлом, проводили нейрорентгенологические исследования (энцефало- или миелоспондилография), электрофизиологические исследования (электромио-, реоэнцефало- и электроэнцефалография; рис. 2). У детей с подозрением на миелодисплазию пояснично-крестцового отдела спинного мозга выполняли электромиографию мышц ромбовидного треугольника спины (треугольник Михоэлса), что позволяло судить о функциональном

Оценка синдрома императивного мочеиспускания

Ф.И.О. _____

Пол _____

Дата рождения _____ Дата заполнения _____

1. Императивный позыв на мочеиспускание	Нет	0		
	Не каждый день	1		
	Каждый день 1-2 раза	2		
	Каждый день несколько раз	3		
2. Императивное недержание мочи	Нет	0		
	Не каждый день	1		
	Каждый день 1-2 раза	2		
	Каждый день несколько раз	3		
3. Непроизвольное мочеиспускание во время сна	Нет	0		
	Не каждый месяц	1		
	Несколько раз в месяц	5		
	Несколько раз в неделю	10		
	Каждую ночь	15		
4. Ритм мочеиспусканий	Каждую ночь, несколько раз	20		
	А) число мочеиспусканий в сутки			
	5-8	0		
	9-10	1		
	11-12	2		
	13-14	3		
	15-16	4		
	17-18	5		
	19-20	6		
	20 и более	7		
	Б) Средний эффективный объем мочевого пузыря в мл.	4-7 лет	8-11 лет	12-14 лет
	До 50	4	5	6
	51-75	3	4	5
	76-100	2	3	4
	101-125	1	2	3
126-150	0	1	2	
151-175	-	0	1	
176-200	-	-	0	
5. Диурез с 18 до 6 ч. в % (по отношению к суточному)	До 40%	0		
	От 41-50%	1		
	От 51-60%	2		
	От 61% и более	3		
6. Лейкоцитурия	Нет	0		
	В анализе мочи по Нечипоренко	1		
	В общем анализе мочи	2		

Суммарный балл _____

Рис. 1. Форма для оценки синдрома императивного мочеиспускания по Е.Л. Вишневскому.

Fig. 1. Evaluation of the syndrome of imperative urination according to E.L. Vishnevsky.

состоянии сегментов спинного мозга $S_{II}-S_{IV}$ (спинальный центр парасимпатической иннервации мочевого пузыря; рис. 3, 4). По показаниям врач функциональной диагностики выполнял эхоэнцефалографию, офтальмолог — офтальмоскопию.

Результаты и обсуждение

Нормальная функция мочевого пузыря заключается в периодическом накоплении и выведении

функциональных по возрасту объемов мочи. Эта деятельность регулируется центральной и периферической нервными системами. Мочеиспускание, или микция, происходит у младенцев и детей раннего возраста до 3–5 лет непроизвольно, и в этот период жизни контролируется только вегетативным отделом нервной системы [3, 11]. У детей более старшего возраста правильное функционирование мышцы, выталкивающей мочу (детрузора), и произвольного

Таблица 2. Оценка жалоб больных с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря
Table 2. Evaluation of complaints of patients with neurogenic bladder dysfunction

Жалоба	Число больных (n=67)	
	абс.	%
Частые мочеиспускания	43	64,2
Редкие мочеиспускания	18	26,9
Нормальный ритм мочеиспускания	7	10,4
Энурез	32	47,8
Дневное недержание мочи	20	29,9
Императивные позывы к микции	5	7,5
Постоянное недержание мочи	10	14,9
Энкопрез	16	23,9
Запоры	29	43,3



Рис. 2. Фрагмент электроэнцефалограммы: визуализируются очаги повышенной активности коры головного мозга.
Fig. 2. Electroencephalography. Foci of increased activity of the cerebral cortex are visualized.

сфинктера уретры проявляется в периодическом контролируемом мочеиспускании адекватными возрасту пациента порциями мочи с сохранением функции ее удержания между отдельными актами мочеиспускания. В среднем взрослый (контролируемый) тип мочеиспускания у детей формируется в возрасте от 3 до 5 лет [13]. У больных с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря в зависимости от формы и уровня поражения нервной системы могут проявляться симптомы гипер- или гипорефлекторного мочевого пузыря [9, 14].

При оценке анамнеза заболевания больных с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря дети предъявляли жалобы на энурез, дневное недержание мочи, императивные позывы к микции, постоянное недержание мочи (табл. 2). Помимо нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей, у отдельных детей отмечались сочетанные нарушения тазовых органов по типу запоров или энкопреза [14].

В отличие от описанных симптомов, которые обуславливали жизненный дискомфорт и ухудшали качество жизни этих детей, ряд осложнений приводил к соматическим нарушениям здоровья больных. К ним относились хронический пиелонефрит — у 57 (85,1%) детей, хронический цистит — у 13 (19,4%), пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс — у 25 (37,3%) и хроническая почечная недостаточность — у 8 (11,9%).

По результатам электрофизиологических и нейрорентгенологических исследований выявлено, что поражение нервной системы на церебральном уровне имело у 11 (16,4%) детей, цервикальном — у 30 (44,8%), пояснично-крестцовом — у 16 (23,9%). Сочетанные уровни поражения отмечались у 9 (13,4%) пациентов, невротические состояния — у 1 (1,5%).

К основным целям лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей относятся сохранение и улучшение функции почек, а также профилактика инфекции мочевыводящих путей. При выявлении воспалительных заболеваний мочевыводящих путей (обострение хронического цистита или пиелонефрита) вначале проводили противовоспалительную и антибактериальную терапию с учетом результатов бактериального исследования (посева) мочи. Терапию нейрогенной дисфункции мочевого пузыря осуществляли в стадии ремиссии воспалительных заболеваний мочевыводящих путей. Она заключалась в базисной терапии очага поражения ЦНС, а также в симптоматической терапии, направленной на нормализацию функционального состояния мочевого пузыря [12]. При спинальных поражениях (натальная травма шейных позвонков, миелодисплазия пояснично-крестцового отдела спинного мозга) на очаг поражения назначали 10 сеансов электрофореза 1%-го раствора эуфиллина. Детям с миелодисплазией также назначали парафин-озокеритовые аппликации на нижний грудной, поясничный отделы позвоночника и область мочевого пузыря (на курс 10 процедур) одновременно с двух полей; тонизирующий массаж на нижний грудной и поясничный отделы позвоночника и мягкие ткани паравerteбральных областей (на курс 10 процедур), лечебную физкультуру по Кегелю для укрепления мышц тазового дна. Для восстановления нормальной рефлекторной функции мочевого пузыря у детей с его гиперрефлексией назначали прием препаратов с *м*-холиноблокирующей активностью (оксибутирин, тропия хлорид) в возрастной дозировке и применение парафин-озокеритовых аппликаций на область мочевого пузыря [11, 15].

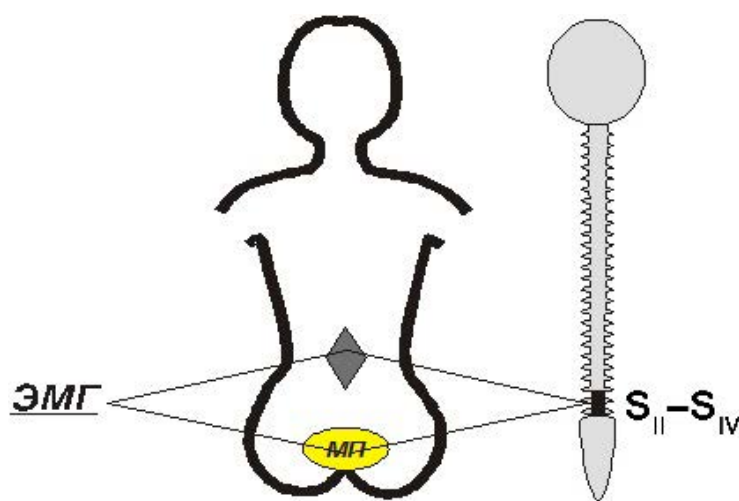


Рис. 3. Схематическое изображение определения функционального состояния спинального центра парасимпатической иннервации мочевого пузыря путем электромиографии (ЭМГ).

Fig. 3. Schematic representation of the determination of the functional state of the spinal center of parasympathetic innervation of the bladder by electromyography.

На фоне лечения у всех пациентов увеличивался эффективный объем мочевого пузыря, уменьшались частота императивных позывов на мочеиспускание, общее число мочеиспусканий. В большинстве случаев развивающихся осложнений нейрогенной дисфункции мочевого пузыря их купирование происходило в процессе излечения основного неврологического заболевания и нормализации уродинамики. В случае неэффективности медикаментозной и физиотерапии у детей с грубой миелодисплазией и менингомиелоцеле с целью снижения внутрипузырного давления и обеспечения свободного тока мочи при а- и гипорефлекторных состояниях мочевого пузыря проводили периодическую катетеризацию мочевого пузыря (эффективность манипуляции оценивали данными ультразвукового исследования). В редких случаях ее неэффективности или чаще невозможности ее проведения в социально-неблагополучных семьях выполняли операцию эпицистостомии (табл. 3).

Закрывание эпицистостомы осуществляли после восстановления рефлексии мочевого пузыря на фоне этапного лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Функциональное состояние мочевого пузыря контролировали при ретроградной цистометрии. У детей с детрузорно-сфинктерной диссинер-

гией, наряду с физиотерапией, на очаг поражения нервной системы назначали миорелаксанты (тизанидин, толперизон) в возрастной дозировке. Через 1 год после начала лечения в каждой из групп была зарегистрирована положительная динамика, у некоторых пациентов отмечались полная ликвидация патологических симптомов нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и излечение заболевания (табл. 4).

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что у детей с гиперрефлекторной активностью детрузора и негрубых «высоких» поражениях нервной системы (церебральный, цервикальный уровни) отмечаются, как правило, клинические симптомы, нарушающие лишь качество жизни пациентов (энурез, императивные позывы, императивное недержание мочи). У детей с более выраженными неврологическими нарушениями, преимущественно на уровне пояснично-крестцового отдела спинного мозга (скрытая миелодисплазия, менингомиелоцеле), значительными нарушениями уродинамики, детрузорно-сфинктерными нарушениями и микционной недостаточностью отмечаются осложнения, ухудшающие соматическое здоровье детей (хроническая рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей — хро-

Таблица 3. Общее число выполненных оперативных вмешательств и катетеризаций мочевого пузыря у больных с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря при различных уровнях поражения ЦНС

Table 3. The total number of surgical interventions and bladder catheterizations performed in patients with neurogenic bladder dysfunction at various levels of CNS damage

Уровень поражения ЦНС	Цистокутанеостомия	Катетеризация мочевого пузыря	Всего
Церебральный (n=11)	1 (9,1%)	—	1 (9,1%)
Цервикальный (n=29)	1 (3,4%)	—	1 (3,4%)
Пояснично-крестцовый (n=16)	4 (25%)	3 (18,8%)	7 (43,8%)
Сочетанный (n=9)	—	—	—
Психогенный (невротические состояния) (n=2)	—	—	—
Всего (n=67)	6 (9%)	3 (4,5%)	9 (13,4%)

Таблица 4. Результаты лечения пациентов через 1 год

Table 4. Results of treatment of patients after 1 year

Уровень поражения ЦНС	Исход		
	без улучшения	улучшение	полное излечение
Церебральный (n=11)	—	10 (90,9%)	1 (9,1%)
Цервикальный (n=29)	—	22 (75,9%)	7 (24,1%)
Пояснично-крестцовый (n=16)	—	15 (93,8%)	1 (6,2%)
Сочетанный (n=9)	—	7 (77,8%)	2 (22,2%)
Психогенный (невротические состояния) (n=2)	—	1 (50%)	1 (50%)
Всего (n=67)	—	55 (82,1%)	12 (17,9%)

Нейро-МБП Copyright © 1995-2003 НейроСофт

Протокол обследования

Пациент:
Дата: 20.07.
Отделение: Амб
Диагноз: Обсл

Проба 1. Поверхностная ЭМГ. Спонтанная активность
1к: d, Erector trunci (spinae),
2к: s, Erector trunci (spinae),

Спонтанная активность

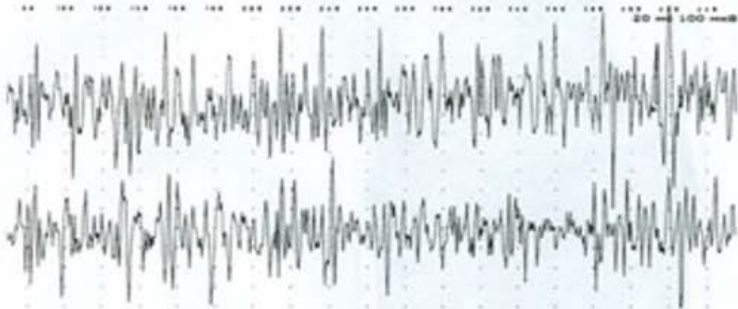
Феномены	Длительность
Фасцикуляции	12,4 мс

Амплитуды и частоты

N	Феномен	Ампл., мкВ	Част., Гц
1	Фасцикуляции	851	39,1
2	Фасцикуляции	673	46,3

Средние амплитуды и частоты

N	Феномен	Ампл., мкВ	Част., Гц
1	Фасцикуляции	762	42,7



ЗАКЛЮЧЕНИЕ: С длинных мышц спины и m. erector spinae регистрируются изменения электрогенеза, свидетельствующие о заинтересованности сегментарных мотонейронов S(3)-S(5) сегментов спинного мозга, в сочетании с легкими надсегментарными изменениями.

Детская городская
больница № 8 г.Казани

**КАБИНЕТ
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКИ**

«20» 07 20__ г.

Подпись врача

Рис. 4. Протокол электромиографии мышц-выпрямителей спины в области ромбовидного треугольника.

Fig. 4. Electromyography examination protocol from the muscles-rectifiers of the back in the region of the rhomboid triangle.

нический цистит, пиелонефрит; рефлюкс-нефропатии, хроническая почечная недостаточность). Характер и выраженность тех или иных осложнений

нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей зависят от характера, топики и степени выраженности неврологических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. De Sousa A., Kapoor H., Jagtap J., Sen M. Prevalence and factors affecting enuresis amongst primary school children. *Indian J Urol* 2007; 23(4): 354–357. DOI: 10.4103/0970–1591.36703
2. Dorsher P.T., McIntosh P.M. Neurogenic bladder. *Adv Urol* 2012; 2012: 816274. DOI: 10.1155/2012/816274
3. Fowler C.J., Griffiths D., de Groat W.C. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9(6): 453–466. DOI: 10.1038/nrn2401
4. Морозов В.И., Рашитов Л.Ф., Морозов Д.В. Нейрогенные дисфункции висцеральных органов у детей (хирургические и педиатрические аспекты). К.: Отечество, 2008; 152. [Morozov V.I., Rashitov L.F., Morozov D.V. Neurogenic dysfunctions of visceral organs in children (surgical and pediatric aspects). K.: Otechestvo, 2008; 152. (in Russ.)]
5. Морозов В.И., Рашитов Л.Ф. Энурез и нейрогенные дисфункции мочевого пузыря у детей: учебно-методическое пособие для врачей. К.: РМБИЦ МЗ РТ, 2011; 59. [Morozov V.I., Rashitov L.F. Enuresis and neurogenic bladder dysfunction in children: a teaching aid for physicians. K.: RM-BIC MZ RT, 2011; 59 p. (in Russ.)]
6. Дюсенова С.Б., Корнеева Е.А., Сандыбаева А.К. Клинический случай нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у ребенка 8 лет. Научное обозрение. Педагогические науки 2019; 5(4): 53–57. [Dyusenova S.B., Korneeva E.A., Sandybaeva A.K. A clinical case of neurogenic bladder dysfunction in an 8-year-old child. Nauchnoe obozrenie. Pedagogicheskie nauki 2019; 5(4): 53–57. (in Russ.)]
7. Sager C., Barroso U. Jr., Bastos J.M., Retamal G., Ormaechea E. Management of neurogenic bladder dysfunction in children update and recommendations on medical treatment. *Int Braz J Urol* 2022; 48(1): 31–51. DOI: 10.1590/S1677–5538.IBJU.2020.0989
8. Гусарова Т.Н., Смирнов И.Е., Клочкова У.Н. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря у детей с миелодисплазией. Российский педиатрический журнал 2013; (3): 16–21. [Gusarova T.N., Smirnov I.E., Klochkova U.N. Neurogenic bladder dysfunction in children with myelodysplasia. Rossiiskii pediatricheskii zhurnal 2013; 3: 16–21. (in Russ.)]
9. Aden P., Gjerstad A.C., Skari H., Lie A., Bjerre A. Nevrogene blæreforstyrrelser hos barn [Neurogenic bladder dysfunction in children]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2020; 140(3): 260–265. (Norwegian). DOI: 10.4045/tidsskr.18.0347
10. Божендаев Т.Л., Гусева Н.Б., Крапивкин А.И. Подход к выбору методов коррекции нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей. Педиатрия. Consilium Medicum 2022; 2: 180–184. [Bozhendaev T.L., Guseva N.B., Krapivkin A.I. Approach to the choice of methods for correcting neurogenic dysfunction of the bladder in children. Pediatrics. Consilium Medicum 2022; 2: 180–184. (in Russ.)] DOI: 10.26442/26586630.2022.2.201680
11. Булуцкая А.В., Мартыненко В.В., Гурина Е.С. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря у детей. Вестник Дагестанской государственной медицинской академии 2021; 1: 75–81. [Burlutskaya A.V., Martynenko V.V., Gurina E.S. Neurogenic bladder dysfunction in children. Vestnik Dagestanskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii 2021; 1: 75–81. (in Russ.)]
12. Вишневский Е.Л. Синдром гиперактивного мочевого пузыря у детей. Вопросы современной педиатрии 2007; 6(2): 63–70. [Vishnevsky E.L. Overactive bladder syndrome in children. Voprosy sovremennoi pediatrii 2007; 6(2): 63–70. (in Russ.)]
13. Вишневский Е.Л., Панин А.П., Игнатъев Р.О., Никитин С.С. Дневник мочеиспусканий у практически здоровых детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2010; 55(1): 65–69. [Vishnevsky E.L., Panin A.P., Ignatiev R.O., Nikitin S.S. Urination diary in apparently healthy children. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii 2010; 55(1): 65–69. (in Russ.)]
14. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Гусева Н.Б., Никитин С.С. Особенности нейрогуморальной регуляции у детей с сочетанными нарушениями функций тазовых органов. Урология 2013; 6: 90–97. [Vishnevsky E.L., Loran O.B., Guseva N.B., Nikitin S.S. Features of neurohumoral regulation in children with combined dysfunctions of the pelvic organs. Urologiya 2013; 6: 90–97. (in Russ.)]
15. Казанская И.В., Вишневский Е.Л., Игнатъев Р.О., Гусева Н.Б. Роль М-холинолитиков в реабилитации детей с расстройствами мочеиспускания при гиперактивном мочевом пузыре. Вопросы современной педиатрии 2006; 5(2): 65–68. [Kazanskaya I.V., Vishnevsky E.L., Ignatiev R.O., Guseva N.B. The role of M-cholinolytics in the rehabilitation of children with urination disorders with overactive bladder. Voprosy sovremennoi pediatrii 2006; 5(2): 65–68. (in Russ.)]

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Оценка показателей свободного и связанного карнитина у юных спортсменов

Н.В. Рылова¹, А.С. Самойлов¹, А.В. Жолинский², И.В. Большаков¹¹Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России», Москва, Россия

Evaluation of free and bound carnitine in young athletes

N.V. Rylova¹, A.S. Samoilov¹, A.V. Zholinsky², I.V. Bolshakov¹¹Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;²Federal Scientific and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Исследование особенностей карнитинового обмена у представителей отдельных видов спорта позволяет изучать воздействие различных по характеру физических нагрузок на организм юного атлета, а также дает возможность оценить соревновательный потенциал и прогнозировать переносимость длительной и интенсивной нагрузки.

Цель исследования. Характеристика карнитинового обмена у юных спортсменов различных специализаций.

Материалы и методы. В исследование включали спортсменов в возрасте от 14 до 18 лет, занимающихся интенсивными физическими упражнениями не менее 12 ч в неделю в течение последних 12 мес и более. Группу контроля составили здоровые подростки в возрасте от 14 до 18 лет, не занимающиеся спортом. В сыворотке крови всех участников исследования определяли концентрацию свободного карнитина, ацетилкарнитина и ацилкарнитина. На основе полученных данных рассчитывали соотношения, отражающие активность ферментов бета-окисления липидов.

Результаты. Установлено, что содержание свободного карнитина у представителей всех исследуемых групп было в пределах нормы. При этом уровень свободного карнитина в крови спортсменов, занимающихся хоккеем на траве, был значительно ниже, чем у спортсменов-пловцов и представителей контрольной группы ($p < 0,001$). Кроме того, показано, что по сравнению со спортсменами-пловцами и группой контроля у спортсменов-хоккеистов значительно выше функциональная активность карнитинпальмитилтрансферазы-1 ($p < 0,05$) и ферментов бета-окисления липидов ($p < 0,001$).

Заключение. Продemonстрировано, что у атлетов, занимающихся игровыми видами спорта (хоккей на траве), наблюдается более выраженный сдвиг в сторону окисления жирных кислот по сравнению с таковым у представителей аэробных видов спорта (плавание). Вероятно, причиной выявленных изменений может быть более значительное влияние чередующихся аэробных и анаэробных нагрузок на метаболизм липидов по сравнению с исключительно аэробным видом активности.

Ключевые слова: дети, карнитин, ацилкарнитин, спортсмены.

Для цитирования: Рылова Н.В., Самойлов А.С., Жолинский А.В., Большаков И.В. Оценка показателей свободного и связанного карнитина у юных спортсменов. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(5): 61–64. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–61–64

The study of the characteristics of carnitine metabolism in representatives of certain sports makes it possible to study the effect of physical loads of various nature on the body of a young athlete, and also makes it possible to assess the competitive potential and predict the tolerance of long-term and intense loads.

Purpose. This study is to investigate the characteristics of carnitine metabolism in young athletes of various specializations.

Material and methods. The study included athletes aged 14 to 18 who had been engaged in intense physical exercise for at least 12 hours per week for the past 12 months or more. The control group consisted of healthy children aged 14 to 18 who were not involved in sports. In the blood serum of all study participants, the concentration of free carnitine, acetylcarnitine and acylcarnitines was determined. Based on the data obtained, ratios were calculated reflecting the activity of lipid beta-oxidation enzymes.

Results. We found that the content of free carnitine in the representatives of all the studied groups was within the normal range. At the same time, the level of free carnitine in the blood of athletes involved in field hockey was significantly lower than that of athletes-swimmers and representatives of the control group ($p < 0,001$). It was also studied that, compared with athletes-swimmers and the control group, athletes-hockey players have significantly higher functional activity of carnitine palmitoyltransferase 1 ($p < 0,05$) and lipid beta-oxidation enzymes ($p < 0,001$).

Conclusion. In our work we have demonstrated that athletes involved in team sports (field hockey) have a more pronounced shift towards fatty acid oxidation compared to aerobic sports (swimming). A possible reason for the identified changes may be a more significant effect of alternating aerobic and anaerobic loads on lipid metabolism compared to exclusively aerobic activity.

Key words: children, carnitine, acylcarnitine, athletes.

For citation: Rylova N.V., Samoilov A.S., Zholinsky A.V., Bolshakov I.V. Evaluation of free and bound carnitine in young athletes. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(5): 61–64 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–61–64

Карнитин — важное звено в биоэнергетике клетки, которое играет ключевую роль в метаболизме липидов. Основная функция этого соединения состоит в транспорте длинноцепочечных жирных кислот из цитозоля в митохондриальный матрикс для дальнейшего бета-окисления. К другим установ-

ленным функциями карнитина относятся сохранение целостности мембран, стабилизация физиологического соотношения кофермент А/ацетил-КоА в митохондриях и снижение продукции лактата [1].

Установлено, что общее содержание карнитина в организме человека составляет около

300 мг/кг, при этом около 95% хранится внутриклеточно в сердце и скелетных мышцах, а оставшаяся часть — в печени, почках и плазме. Количество циркулирующего карнитина в плазме составляет всего 0,5% от общего количества карнитина. В организме человека это вещество в основном находится в свободной форме (свободный карнитин, C0) и в форме сложных эфиров ацилкарнитина (карнитина, связанного с различными ацильными группами) [2]. Благодаря особой структуре ацилкарнитина играют важную роль в физиологической активности клеток. Они являются членами семейства небелковых аминокислот, основная функция которых — перенос активированных жирных кислот в митохондрии для последующего бета-окисления. Этот процесс осуществляется при участии ряда ферментов: транслоказы жирных кислот, ацил-КоА синтетазы, карнитин/ацилкарнитин-транслоказы, карнитинпальмитоилтрансферазы 1-го и 2-го типов (англ. carnitine palmitoyltransferase-1 и -2, CPT1 и CPT2) [3, 4]. Существует большое разнообразие ацилкарнитинов в организме человека. По количеству атомов углерода в ацильной цепи данные соединения разделяются на 4 группы: короткоцепочечные (C2–C5), среднецепочечные (C6–C12), длинноцепочечные (C13–C20) и очень длинноцепочечные (>C21) ацилкарнитины. Кроме того, ацилкарнитины также можно классифицировать по степени насыщения фрагмента жирной кислоты, его конфигурации (цис- или транс-) и структуры (с прямой или разветвленной цепью, наличие или отсутствие гидроксильных и карбоксильных групп и т.д.) [5].

В последнее время роль ацилкарнитинов в качестве диагностических биомаркеров непрерывно возрастает. На данный момент определение концентрации длинноцепочечных ацилкарнитинов в плазме широко используется для выявления врожденных нарушений энергетического обмена при скрининговом обследовании новорожденных [6]. Кроме того, анализ ацилкарнитинового состава крови возможно использовать у взрослых людей для исследования активности ферментов, участвующих в процессах

бета-окисления липидов. Для этого необходимо рассчитать определенные соотношения. Активность карнитинпальмитоилтрансферазы 1-го типа можно оценить по отношению C0/(C16 + C18), где C0 — свободный карнитин. Аналогичным образом изменения активности CPT2 определяется по показателю (C16 + C18:1)/C2. Интенсивность процессов непосредственно бета-окисления анализируют с помощью отношений C2/C0 и (C2 + C3)/C0 [7]. При этом соотношение CPT1 и CPT2 отрицательно коррелирует со степенью активности соответствующих ферментов, в то время как последние 2 соотношения положительно коррелируют с активностью ферментов бета-окисления [6, 8].

Существует большое количество факторов, способных вызвать изменение метаболизма карнитина и скорости окисления липидов. К ним относятся пол, уровень потребления питательных веществ и их качество, заболевания печени и поджелудочной железы, сердечно-сосудистые заболевания, нарушение чувствительности тканей к инсулину и т.д. [9]. Однако наиболее важный фактор, определяющий скорость обмена жиров и карнитина у здоровых людей, — характер физической активности. Показано, что регулярность, интенсивность и продолжительность упражнений влияют на экспрессию клеткой транспортных белков и ферментов, ответственных за скорость бета-окисления [10]. Изучение показателей карнитинового и липидного обмена особенно важно для спортсменов, так как позволяет оценить соревновательный потенциал и спрогнозировать переносимость длительной и интенсивной нагрузки. Кроме того, исследование особенностей карнитинового обмена у представителей отдельных видов спорта позволяет изучать воздействие различных по характеру физических нагрузок на организм человека.

Цель исследования: характеристика карнитинового обмена у юных спортсменов различных специализаций.

Характеристика детей и методы исследования

В основную группу включены спортсмены в возрасте от 14 до 18 лет, занимающиеся интенсивными физическими упражнениями не менее 12 ч в неделю в течение последних 12 мес и более со специализацией хоккей на траве и плавание. Группу контроля составили здоровые дети в возрасте от 14 до 18 лет, не занимающиеся спортом. Критерии не включения: острые респираторные вирусные инфекции в день взятия крови, наличие хронических заболеваний.

У всех исследуемых определяли показатели карнитинового обмена. Анализировали концентрацию свободного карнитина, ацилкарнитина и ацилкарнитинов в сыворотке крови всех участников исследования. На основе полученных данных рассчитывали соотношения, отражающие активность ферментов

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Рылова Наталья Викторовна — д.м.н., проф., зав. лабораторией спортивной нутрициологии Центра спортивной медицины и реабилитации Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна, ORCID: 0000–0002–9248–6292
e-mail: nrilova@fmbcfmbsa.ru

Самойлов Александр Сергеевич — д.м.н., ген. дир. Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна, ORCID ID: 0000–0002–1227–2332

Большаков Иван Владимирович — ординатор кафедры восстановительной медицины, спортивной медицины, курортологии и физиотерапии с курсом сестринского дела Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна, ORCID ID: 0000–0002–6460–1337
123098 Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

Жолинский Андрей Владимирович — к.м.н., дир. Федерального научно-клинического центра спортивной медицины и реабилитации, ORCID ID: 0000–0002–0267–9761

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

бета-окисления липидов. Кроме того, определяли процентное содержание жировой ткани в организме.

Перед исследованием все участники были устно проинформированы о целях и методах исследования. Проводили опрос по анкете, включающей информацию о данных личного характера, наличии хронических заболеваний и уровне физической активности. У всех спортсменов, включенных в исследование, образцы капиллярной крови брали в утреннее время натощак. Образец крови каждого участника отбирали на карту для забора и транспортировки биологического материала Whatman 903, высушивали на воздухе при комнатной температуре (21 °C) в отсутствие воздействия прямых солнечных лучей и доставляли в лабораторию. В лаборатории для проведения анализа при помощи специального инструмента вырезали пробу диаметром 3,1 мм, которая соответствует 3,2 мкл крови. Исследование образцов выполнено на приборе Agilent 6410 QQQ (США). Применяемый метод — жидкостная хроматография с tandemной масс-спектрометрией. Для исследования количества жировой ткани в организме использовали метод биоимпедансометрии (анализатор Tanita MC 980, Япония).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ Microsoft Office Excel и Rstudio (версия 1.1.463) на языке R. Проверку выборки на нормальность распределения проводили с помощью критерия Шапиро—Уилка. Для проверки гипотезы о гомогенности дисперсий между группами использовали тест Бартлетта. Анализ данных был осуществлен методами непараметрической статистики. Для выявления различий в значениях параметров между группами использовали ранговый однофак-

торный дисперсионный анализ (критерий Краскела—Уоллиса), а для попарных сравнений применяли критерий Манна—Уитни с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы и интерквартильного размаха (*Me* [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]).

Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 48 человек: 1-ю группу составили 19 девочек, занимающихся хоккеем на траве, 2-ю группа — 22 спортсмена-пловца (10 девочек и 12 мальчиков). В группу контроля вошли 7 юношей, не занимающиеся спортом. Сводная характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Нами установлено, что содержание свободного карнитина у представителей всех исследуемых групп было в пределах нормы. При этом показано, что уровень свободного карнитина в крови спортсменов, занимающихся хоккеем на траве, был значительно ниже, чем у спортсменов-пловцов и представителей контрольной группы ($p<0,001$). Кроме того, установлено, что по сравнению со спортсменами-пловцами и группой контроля у спортсменов-хоккеистов значительно выше функциональная активность карнитинпальмитоилтрансферазы 1-го типа ($p<0,05$) и ферментов бета-окисления липидов ($p<0,001$). Уровни свободного карнитина и активности ферментов, участвующих в окислении жирных кислот, представлены в табл. 2. Не обнаружено статистически значимых различий по процентному содержанию жировой ткани в исследуемых группах (см. табл.1),

Таблица 1. Основные характеристики участников исследования

Table 1. Main characteristics of study participants

Параметр	Хоккей на траве (n=19)	Плавание (n=22)	Контроль (n=7)
Возраст, годы	16 [15; 17]	17 [16; 18]	16 [16; 16]
Пол (женский), абс. (%)	19 (100)	10 (45,45)	0
Масса тела, кг	55,0 [52,5; 58,4]	63,5 [57,3; 68,0]	77,4 [54,2; 78,5]
Количество жировой ткани, %	17,8 [16,1; 19,6]	18,7 [13,6; 23,7]	21,1 [20,9; 25,6]

Таблица 2. Показатели активности ферментов, участвующих в окислении жирных кислот

Table 2. Indicators of activity of enzymes involved in the oxidation of fatty acids

Показатель	Фермент	Хоккей на траве	Плавание	Контроль
Свободный карнитин [C0]	—	26,0 [25,5; 30,1]	38,5 [35,4; 40,5]	39,0 [38,0; 43,5]
C0/[C16 + C18]	Карнитинпальмитоилтрансфераза 1-го типа	25,867 [24,7; 28,6]	37,289 [25,8; 44,9]	37,440 [32,5; 39,3]
[C16 + C18:1]/C2	Карнитинпальмитоилтрансфераза 2-го типа	0,179 [0,156; 0,211]	0,201 [0,149; 0,264]	0,233 [0,207; 0,284]
C2/C0	Ферменты бета-окисления липидов	0,264 [0,226; 0,296]	0,168 [0,154; 0,189]	0,133 [0,123; 0,157]
[C2 + C3]/C0	Ферменты бета-окисления липидов	0,303 [0,261; 0,337]	0,191 [0,169; 0,216]	0,153 [0,139; 0,175]

что доказывает отсутствие влияния этого фактора на основные результаты исследования.

В работе продемонстрировано, что у представителей игровых видов спорта (хоккей на траве), по сравнению с представителями аэробных дисциплин (плавание), наблюдается более выраженная тенденция к увеличению функциональной активности ферментов, прямо или опосредованно участвующих в бета-окислении липидов. При этом у спортсменов-хоккеистов выявлены меньшие концентрации свободного карнитина по сравнению с таковыми пловцами и представителями контрольной группы.

Регулярные физические нагрузки оказывают разнообразное воздействие на обмен веществ спортсмена и запускают процессы долговременной адаптации организма для оптимизации и экономии энергии. Показано, что у спортсменов, тренирующихся на выносливость, наблюдается склонность к более активному использованию жиров в качестве основного энергетического субстрата. Причиной этой адаптации служит усиление высвобождения свободных жирных кислот во время длительных упражнений [11]. Несмотря на хорошую изученность процессов энергетической адаптации у спортсменов, тренирующихся на выносливость, в мировой литературе крайне мало информации о долговременных изменениях метаболизма у спортсменов аэробно-

анаэробной направленности (игровые виды спорта). В нашей работе мы продемонстрировали, что у атлетов, занимающихся игровым видом спорта (хоккей на траве), наблюдается более выраженный сдвиг в сторону окисления жирных кислот по сравнению с представителями аэробных видов спорта (плавание). Возможной причиной выявленных изменений может быть более значительное влияние чередующихся аэробных и анаэробных нагрузок на обмен жиров. Кроме того, к факторам, способным вызвать указанные изменения метаболизма, можно отнести особенности питания исследуемых групп и регулярное воздействие гипоксии у спортсменов-пловцов (в условиях гипоксии происходит снижение уровня экспрессии CPT-1) [8].

Заключение

Таким образом, установлено, что у представителей игровых видов спорта, по сравнению с группой спортсменов-пловцов, наблюдается тенденция к повышению активности ферментов бета-окисления липидов на фоне снижения содержания уровня свободного карнитина. Возможно, интенсификация обмена жирных кислот вызвана значительным влиянием чередующихся аэробных и анаэробных нагрузок на обмен жиров, однако конкретные механизмы этих изменений метаболизма нуждаются в дальнейших исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Gnoni A., Longo S., Gnoni G.V., Giudetti A.M. Carnitine in Human Muscle Bioenergetics: Can Carnitine Supplementation Improve Physical Exercise? *Molecules* 2020; 25(1): 182. DOI: 10.3390/molecules25010182
2. Reuter S.E., Evans A.M. Carnitine and acylcarnitines: Pharmacokinetic, pharmacological and clinical aspects. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51: 553–572. DOI: 10.1007/BF03261931
3. Tarasenko T.N., Cusmano-Ozog K., McGuire P.J. Tissue acylcarnitine status in a mouse model of mitochondrial beta-oxidation deficiency during metabolic decompensation due to influenza virus infection. *Mol Genet Metab* 2018; 125: 144–152. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.06.012
4. Sugiyama M., Hazama T., Nakano K., Urae K., Moriyama T., Ariyoshi T. et al. Effects of Reducing L-Carnitine Supplementation on Carnitine Kinetics and Cardiac Function in Hemodialysis Patients: A Multicenter, Single-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Nutrients* 2021;13(6): 1900. DOI: 10.3390/nu13061900
5. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Kuka J., Vilskersts R., Nordberg D., Attwood M.M. et al. Acylcarnitines: Nomenclature, Biomarkers, Therapeutic Potential, Drug Targets, and Clinical Trials. *Pharmacol Rev* 2022; 74(3): 506–551. DOI: 10.1124/pharmrev.121.000408
6. Yamada K., Bo R., Kobayashi H., Hasegawa Y., Ago M., Fukuda S. et al. A newborn case with carnitine palmitoyltransferase II deficiency initially judged as unaffected by acylcarnitine analysis soon after birth. *Mol Genet Metab Rep* 2017; 11: 59–61. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2017.04.008
7. Paapstel K., Kals J., Eha J., Tootsi K., Ottas A., Piir A., Zilmer M. Metabolomic profiles of lipid metabolism, arterial stiffness and hemodynamics in male coronary artery disease patients. *IJC Metabolic Endocrine* 2016; 11: 13–18. DOI: 10.1016/j.ijcme.2016.05.001
8. Kumar Sarker S., Islam M.T., Sarower Bhuyan G., Sultana N., Begum M.N., Al Mahmud-Un-Nabi M. et al. Impaired acylcarnitine profile in transfusion-dependent beta-thalassemia major patients in Bangladesh. *J Adv Res* 2018; 12: 55–66. DOI: 10.1016/j.jare.2018.04.002
9. Achten J., Jeukendrup A. Optimizing fat oxidation through exercise and diet. *Nutrition* 2004; 20: 716–727. DOI: 10.1016/j.nut.2004.04.005
10. Purdom T., Kravitz L., Dokladny K., Mermier C. Understanding the factors that effect maximal fat oxidation. *J Int Soc Sports Nutr* 2018; 15: 3. DOI: 10.1186/s12970-018-0207-1
11. Weiss A., Alack K., Klatt S., Zukunft S., Schermuly R., Frech T. et al. Sustained Endurance Training Leads to Metabolomic Adaptation. *Metabolites* 2022; 12(7): 658. DOI: 10.3390/metabo12070658

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.23

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Транзиторный миелодиспластический синдром у новорожденного ребенка

Н.Х. Габитова¹, И.Н. Черезова¹, Ф.М. Казакова², И.В. Осипова²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Transient myelodysplastic syndrome in a newborn

N.Kh. Gabitova¹, I.N. Cherezova¹, F.M. Kazakova², I.V. Osipova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Представлен уникальный случай транзиторного миелодиспластического синдрома, характерного для детей с трисомией 21. Это состояние имеет неспецифические клинические проявления и специфическую гематологическую картину, аналогичную проявлениям острого лейкоза. Уникальность транзиторного миелодиспластического синдрома состоит в самопроизвольном разрешении в течение нескольких недель или месяцев после рождения и/или развитии острого миелобластного лейкоза после спонтанной регрессии в первые 4–5 лет жизни. Обязательным условием в развитии миелодиспластического синдрома служит наличие в клетках бластного клона трисомии 21-й хромосомы и мутации в гене *GATA1*.

Ключевые слова: новорожденный, транзиторный миелопролиферативный синдром, синдром Дауна, *GATA1*.

Для цитирования: Габитова Н.Х., Черезова И.Н., Казакова Ф.М., Осипова И.В. Транзиторный миелодиспластический синдром у новорожденного ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(5): 65–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-65-69

The article presents a unique case of a transient myelodysplastic syndrome characteristic of children with trisomy 21. This condition has non-specific clinical manifestations and a specific hematological picture similar to those of acute leukemia. The uniqueness of transient myelodysplastic syndrome lies in the spontaneous resolution within a few weeks or months after birth and/or the development of acute myeloid leukemia after spontaneous regression in the first 4–5 years of life. A prerequisite for the development of myelodysplastic syndrome is the presence of a blast clone of trisomy of the 21st chromosome and a mutation in the *GATA1* gene in the cells.

Key words: newborn, transient myeloproliferative syndrome, Down syndrome, *GATA1*.

For citation: Gabitova N.Kh., Cherezova I.N., Kazakova F.M., Osipova I.V. Transient myelodysplastic syndrome in a newborn. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(5): 65–69 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-65-69

Транзиторный миелодиспластический синдром — состояние, возникающее в периоде новорожденности у детей с синдромом Дауна, при котором в костном мозге и/или других органах накапливается клональная популяция предшественников миелопоэза на различных стадиях развития. Заболевание возникает в фетальном или неонатальном периоде жизни и расценивается как предлейкемический неонатальный синдром [1–3]. Мегакариобласты при транзиторном миелодиспластическом синдроме фенотипически не отличаются от лейкоэмических бластов при остром миелобластном лейкозе и выявляются в периферической крови при-

мерно у 10% новорожденных с синдромом Дауна. У 30% детей с транзиторным миелодиспластическим синдромом развивается острый мегакариоцитарный лейкоз в течение последующих 3–5 лет, а у 20% — острый миелоидный лейкоз [3–6]. Всемирная организация здравоохранения классифицирует миелоидные образования, связанные с синдромом Дауна, в отдельную группу «миелоидный лейкоз при синдроме Дауна» [5, 7]. Заболевание развивается внутриутробно, когда гемопоэз происходит в печени плода. Трисомия 21 оказывает влияние на гемопоэз, приводя к повышению пролиферации эритроидно-мегакариоцитарных предшественников в печени плода, и подготавливает гемопоэтические клетки к приобретению соматической мутации гена *GATA1*, сцепленного с X-хромосомой [2, 3, 6]. Ген *GATA1* необходим для нормального роста и созревания эритроидных клеток и мегакариоцитов. Мутации гена *GATA1* у пациентов с синдромом Дауна (преимущественно короткие делеции, инсерции и точечные замены во 2-м или 3-м экзонах) приводят к укорочению белка *GATA1s* [3, 5, 8]. Укороченный белок *GATA1* нарушает конечную дифференцировку мегакариоцитов, приводит к накоплению малодифференцированных предшественников, которые потенциально могут развиваться в лейкоэмическую популяцию. В резуль-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Габитова Наиля Хусаиновна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8375-0565
e-mail: Borisml1@rambler.ru

Черезова Ирина Николаевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8961-0996

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Казакова Фатима Мусаевна — зав. отделением патологии новорожденных и недоношенных детей Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-8808-5501

Осипова Ильяса Вагизовна — зав. отделением онкогематологии Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9833-5156
420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 138

тате приобретенных мутаций у детей с синдромом Дауна увеличивается риск развития острого лимфобластного лейкоза в 10–27 раз и от 46 до 83 раз повышается риск развития острого миелобластного лейкоза [6, 8, 9]. Локализация мутации в 3-м экзоне гена GATA1 подвергает пациентов 500-кратному риску развития более позднего мегакариоцитарного лейкоза [1]. Мутации гемопоэтического фактора транскрипции GATA1 могут встречаться и у детей с мозаичной трисомией 21 [10]. Лейкемические клетки у детей с синдромом Дауна морфологически напоминают незрелые миелобласты или мегакариобласты. С рождением, когда кроветворение плода с печени переключается на костный мозг, мегакариобластный клон GATA1 становится неактивным у 70% пациентов из-за потери перmissive гемопоэтической среды. У остальных 30% этот клон может сохраняться достаточно долго, приобретая дополнительные мутации, которые с течением времени приведут к развитию острого миелобластного лейкоза или мегакариоцитарного лейкоза, обычно с фенотипом CD7 [11, 12]. Факторов, достоверно прогнозирующих трансформацию транзитного миелодиспластического синдрома в острый миелобластный лейкоз, не выявлено [11]. Неонатальный миелолипролиферативный синдром может варьировать от бессимптомного течения до очень тяжелых форм заболевания. При бессимптомном течении заболевание обнаруживается случайно на основании лабораторного исследования периферической крови. Клинические проявления заболевания неспецифичны и включают гепато- и спленомегалию, желтуху, перикардальные/плевральные серозные выпоты, неспецифическую кожную сыпь, респираторный дистресс, измененные гематологические показатели. Гепатомегалия является следствием инфильтрации печени индуцированными мегакариобластами и фиброза. Фиброз в 15% случаев сочетается с гипербилирубинемией и может привести к летальному исходу в результате развития печеночной недостаточности. Перикардальные выпоты и застойная сердечная недостаточность в 16% случаев встречается у детей с сопутствующим пороком сердца. Водянка плода у детей с транзитным миелодиспластическим синдромом классически связана с тяжелой анемией, лейкоемической инфильтрацией и фиброзом сердца и обнаруживается в 5–6% [2, 3, 9]. Легочные осложнения встречаются только у пациентов с самым тяжелым заболеванием и развиваются из-за механической компрессии легких массивным плевральным выпотом или гепатомегалией. Дыхательная недостаточность чаще обусловлена застоем в легких в результате сгущения крови вследствие высокого лейкоцитоза. Поражения кожи имеют везикуло-пустулезный характер, напоминающие токсическую эритему, элементы преимущественно располага-

ются на лице. Со временем сыпь становится сливной, покрытой корками. Биопсия кожных элементов выявляет периваскулярные или дермальные лейкоемические бласты, незрелые миелоидные клетки с инфильтрацией в эпидермис [3, 9, 11]. Коагулопатия и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания осложняют тяжелые случаи транзитного миелодиспластического синдрома. Следует отметить, что при неонатальном миелолипролиферативном заболевании у детей с синдромом Дауна не отмечается поражение головного мозга [11]. К факторам риска ранней неонатальной или внутриутробной смерти следует относить высокий уровень лейкоцитов (более 100 тыс./мкл), недоношенность, коагулопатию, геморрагический диатез, тромбоцитопению, низкую массу тела при рождении, водянку или перикардальный/плевральный выпот [2, 10]. Основным и характерным гематологическим признаком при неонатальном пролиферативном синдроме служат лейкоцитоз и наличие бластов в периферической крови. Считается, что для классического транзитного миелодиспластического синдрома количество бластных клеток в периферической крови должно быть более 10% [3–5]. Иммунофенотип бластных клеток при транзитном миелодиспластическом синдроме, как и при мегакариоцитарном лейкозе, экспрессируют незрелые поверхностные миелоидные антигены CD34, CD117, CD33, CD13, мегакариоцитарные — CD42b и CD41, CD36, а также CD7 [12, 13]. Бласты в костном мозге при этом заболевании имеют характерный «пузырчатый» вид, их количество на 2–10% меньше, чем в периферической крови. Аномальное созревание мегакариоцитов наблюдается у 75% больных. Фиброз костного мозга наблюдается нечасто. Количество тромбоцитов может быть повышенным или нормальным, анемия встречается редко. В большинстве случаев течение транзитного лейкоза протекает без осложнений и циркулирующие бласты спонтанно исчезают через 4 нед в отсутствие лечения у 80% детей [5, 9]. Необратимый мегакариоцитарный лейкоз развивается у 20–30% больных в течение 3–5 лет в результате прогрессирования лейкоемической трансформации после спонтанной ремиссии транзитного миелодиспластического синдрома [1, 11, 12]. Процесс лейкоемической трансформации — совместный результат мутаций, увеличивающих пролиферацию или выживаемость клеток, и мутаций, нарушающих гемопоэтическую дифференцировку [2].

Клинический случай. Девочка, 20 дней (11.03.2022 г.р.), находилась на обследовании и лечении в отделении патологии новорожденных Детской республиканской клинической больницы.

Ребенок от третьей осложненной беременности, протекавшей на фоне острой респираторной вирусной инфекции в ранние сроки, легкой анемии,

кольпита, хронической внутриутробной гипоксии плода, гестационного сахарного диабета. На сроке 30 нед гестации женщина перенесла COVID. Предыдущие беременности закончились следующим образом: одна — оперативным родоразрешением, другая — замершей беременностью. Роды вторые, оперативные на 34⁺ нед беременности ввиду прогрессирующей внутриутробной гипоксии плода. Оценка по шкале Апгар при рождении составила 6/7 баллов, масса тела 2495 г, длина тела 49 см, окружность головы 31 см. Состояние при первичном осмотре тяжелое за счет перенесенной гипоксии, недоношенности, дыхательных нарушений. Девочка была вялой, гипотоничной, рефлексы новорожденного снижены. Отмечались необильная мелкоточечная петехиальная сыпь на спине, общая пастозность тканей. Дыхание — с участием вспомогательной мускулатуры, аускультативно — жесткое. Для купирования респираторных нарушений требовалось СРАР через биназальные канюли. Обращали внимание признаки лицевого дисморфизма, характерные для трисомии 21 хромосомы: плоское круглое лицо, плоский затылок, короткий нос, короткая широкая шея, монголоидный разрез глаз, короткие конечности и пальцы, поперечная ладонная складка. Живот был увеличен в объеме, пальпировалась печень +2,0–2,5 см, селезенка +1,5–2,0 см. В общем анализе крови умеренная анемия: гемоглобин 137 г/л (при норме от 160 г/л), эритроциты $3,87 \cdot 10^{12}/л$, лейкоцитоз $62,4 \cdot 10^9/л$, сегментоядерных 22%, моноцитов 14%, лимфоцитов 22%, эозинофилов 2%; бластных клеток 40%. По данным коагулограммы, снижение протромбинового индекса до 65,4%.

На 2-е сутки жизни появилось субиктеричное окрашивание кожных покровов с повышением уровня трансаминаз в биохимических показателях: аланинаминотрансферазы до 81 ед/л (при норме до 49 ед/л), аспартатаминотрансферазы до 61 ед/л (при норме до 58 ед/л) при уровне общего билирубина 115,3 мкмоль/л и в отсутствие прямой фракции. Кислотно-основное состояние и другие биохимические показатели были в пределах возрастных референсных значений. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости выявило однородную мелкозернистую структуру печени, эхо-признаки гепатоспленомегалии. При нейросонографии определялись вазодилатация, морфофункциональная незрелость, киста сосудистого сплетения слева. При рентгенографии органов грудной клетки выявлены усиление бронхо-сосудистого рисунка в нижних отделах с обеих сторон, пневматизация петель кишечника. При эхокардиографии выявлены субаортальный дефект межжелудочковой перегородки, открытое овальное окно, декстропозиция аорты, умеренный стеноз легочной артерии и незначительная дилатация правого желу-

дочка. На электрокардиограмме регистрировались синусовый ритм, отклонение электрической оси вправо, блокада правой ножки пучка Гиса, признаки гипертрофии правого предсердия и правого желудочка.

С предварительным диагнозом «лимфобластный лейкоз (?)». Врожденный порок сердца: тетрада Фалло, синдром дыхательных расстройств, Дыхательная недостаточность 0–1. Недоношенность 34⁺ нед. Синдром Дауна. Врожденная анемия» ребенок был переведен из родильного дома в отделение патологии новорожденных Детской республиканской клинической больницы в возрасте 4 дней. При первичном осмотре в отделении состояние ребенка оценивалось как очень тяжелое за счет гемодинамических нарушений, обусловленных врожденным пороком сердца, дыхательными расстройствами, неврологической симптоматикой в форме синдрома угнетения. Ребенок был вял, угнетен, отсутствовали сосательный рефлекс, рефлексы опоры и автоматической походки, определялась умеренная мышечная гипотония. Кожные покровы имели сероватую окраску с периоральным и акроцианозом в покое, SpO₂ 89%. Дыхание 68 в 1 мин с участием вспомогательной мускулатуры, аускультативно — жесткое с наличием необильных мелкопузырчатых влажных хрипов. Тоны сердца приглушены, правильного ритма. Над всей поверхностью сердца выслушивался грубый систолический шум. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень пальпировалась на +4 см от края реберной дуги, селезенка — на +2 см. При повторном анализе периферической крови сохранялось высокое содержание лейкоцитов — $64,95 \cdot 10^9/л$ и тромбоцитов $584 \cdot 10^9/л$, бластных клеток — 68%. В коагулограмме отмечалось повышение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до 49,6 с (при норме до 40 с), снижение уровня фибриногена до 1,70 г/л (при норме от 2,0 г/л), увеличение тромбинового времени до 28,3 с. ПЦР-диагностика на внутриутробные инфекции патологию не выявила. Рентгенография органов грудной клетки характеризовалась наличием рассеянных ателектазов, усиленным бронхо-сосудистым рисунком, отсутствием плеврального выпота и свободного воздуха. Показатели кислотно-основного состояния свидетельствовали о субкомпенсированном респираторном ацидозе.

Была проведена пункция костного мозга. Пунктаты из левой и правой большеберцовых костей содержали сниженное количество клеток, сходных по составу. Количество бластных клеток было увеличено и составляло 45 и 36% соответственно. Бластные клетки крупного и среднего размера с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Миелопероксидаза отрицательная в 100% бластных клеток. Исследование пунктата костного мозга мето-

дом проточной цитометрии в ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ РФ на 10-й день жизни определило 35% бластных клеток с иммунофенотипом CD7+CD33+CD34+CD38+CD41a+CD45+CD61+CD99+CD117+HLADR+, что соответствует острому миелоидному (мегакариоцитарному) лейкозу с коэкспрессией CD7.

В процессе динамического наблюдения на фоне неспецифической антибактериальной, инфузионной и кислородной терапии отмечалась положительная динамика. К 20-му дню жизни количество лейкоцитов значительно снизилось и составило $20,78 \cdot 10^9$ /л, а к концу 1-го месяца — $7,87 \cdot 10^9$ /л со снижением уровня бластных клеток до 20%. К 6-месячному возрасту гематологические показатели нормализовались, но сохранялась гепатоспленомегалия. Исследование кариотипа подтвердило хромосомный набор 47XX+21c, а секвенирование по Сэнгеру — патологическую мутацию во 2-м экзоне гена *GATA1*, что согласуется с данными литературы о необходимости данной мутации у детей с синдромом Дауна для развития миелопролиферативного синдрома [1, 12]. Трансформация в полноценный лейкоз происходит в течение первых 4 лет жизни, когда клетки, несущие мутации *GATA1*, персистируют и приобретают вторичные мутации, чаще всего в генах когезина [8].

Обсуждение

В представленном клиническом случае у ребенка первоначально был предположен острый лейкоз. Клинико-лабораторное исследование позволило диагностировать транзиторное миелопролиферативное состояние на 10-е сутки жизни. Для транзиторного миелодиспластического синдрома специфическими гематологическими и клиническими критериями служат наличие бластных клеток в периферической крови и гепатоспленомегалия в сочетании с син-

дромом Дауна, что наблюдалось у представленного нами пациента. По данным литературы, транзиторный миелодиспластический синдром у большинства новорожденных с трисомией 21 имеет уникальную характеристику спонтанного разрешения клинических и лабораторных отклонений без химиотерапии в течение нескольких недель или 3–6 мес после рождения [1, 8, 11]. Полная ремиссия характеризуется сначала нормализацией показателей крови и исчезновением периферических бластов с последующим исчезновением гепатомегалии. В представленном случае мы наблюдали быструю нормализацию показателей периферической крови без химиотерапии, однако при этом у ребенка сохранялись анемический синдром и гепатоспленомегалия. При этом риск трансформации транзиторного состояния в острый мегакариобластный лейкоз остается высоким. Дальнейшее развитие патологического процесса или полное выздоровление в нашем случае проследить не удалось в результате смерти ребенка в возрасте 6 мес при нарастании сердечно-легочной недостаточности, обусловленной врожденным пороком сердца и отказа родителей от оперативной коррекции порока.

Заключение

Транзиторный миелодиспластический синдром уникален среди клональных неопластических заболеваний своей универсальной связью с трисомией 21, ограничением периода новорожденности и спонтанной регрессией. В большинстве случаев такие пациенты нуждаются лишь в наблюдении и симптоматической терапии. Для выявления группы риска необходимо проведение скрининга новорожденных с синдромом Дауна на наличие мутаций в гене *GATA1* с последующим динамическим наблюдением до 5-летнего возраста.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Gruber T.A., Downing J.R. The biology of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. *Blood* 2015; 126(8): 943–949. DOI: 10.1182/blood-2015-05-567859
2. Gamis A.S., Smith F.O. Transient myeloproliferative disorder in children with Down syndrome: clarity to this enigmatic disorder. *Br J Haematol* 2012; 159(3): 277–287. DOI: 10.1111/bjh.12041
3. Watanabe K. Recent advances in the understanding of transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Pediatr Int* 2019; 61(3): 222–229. DOI: 10.1111/ped.13776
4. Yamato G., Park M.J., Sotomatsu M., Kaburagi T., Maruyama K., Kobayashi T. et al. Clinical features of 35 Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis at a single institution. *Int J Hematol* 2021; 113(5): 662–667. DOI: 10.1007/s12185-020-03066-7
5. Camargo R., de Castro Moreira Dos Santos A. Jr., Cândido Guido B., Lemos Mendanha Cavalcante L., Silva Dias A.C., Mendonça de Pontes R. et al. A sensitive and inexpensive high-resolution melting-based testing algorithm for diagnosis of transient abnormal myelopoiesis and myeloid leukemia of Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2022; 69(11): e29866. DOI: 10.1002/pbc.29866
6. Roy A., Roberts I., Vyas P. Biology and management of transient abnormal myelopoiesis (TAM) in children with Down syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17(4): 196–201. DOI: 10.1016/j.siny.2012.02.010
7. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391–2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
8. Roberts I. Leukemogenesis in infants and young children with trisomy 21. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2022; 2022(1):1–8. DOI: 10.1182/hematology
9. Garnett C., Cruz Hernandez D., Vyas P. GATA1 and cooperating mutations in myeloid leukaemia of Down syndrome. *IUBMB Life* 2020; 72: 119–130. DOI: 10.1002/iub.2197

10. Reinhardt D., Reinhardt K., Neuhoﬀ C., Sander A., Klusmann J.H., Pekrun A. et al. GATA1-Mutations-assoziierte Leukämien bei Kindern mit Trisomie 21-Mosaik [GATA1-mutation associated leukemia in children with trisomy 21 mosaic]. *Klin Padiatr* 2012; 224(3): 153–155. (In Deutsch). DOI: 10.1055/s-0032–1308988
11. Bhatnagar N., Nizery L., Tunstall O., Vyas P., Roberts I. Transient Abnormal Myelopoiesis and AML in Down Syndrome: an Update. *Curr Hematol Malig Rep* 2016; 11(5): 333–341. DOI: 10.1007/s11899–016–0338-x
12. Wang L., Peters J.M., Fuda F., Li L., Karandikar N.J., Koduru P. et al. Acute megakaryoblastic leukemia associated with trisomy 21 demonstrates a distinct immunophenotype. *Cytometry B Clin Cytom* 2015; 88(4): 244–252. DOI: 10.1002/cyto.b.21198
13. Brouwer N., Matarraz S., Nierkens S., Hofmans M., Nováková M., da Costa E.S. et al.; On Behalf Of The EuroFlow Consortium. Immunophenotypic Analysis of Acute Megakaryoblastic Leukemia: A EuroFlow Study. *Cancers (Basel)* 2022;14 (6): 1583. DOI: 10.3390/cancers14061583

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.23

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Дистрофический буллезный эпидермолиз у новорожденного

А.А. Бабинцева^{1,2}, Д.И. Садыкова¹, К.О. Звегинцева^{1,2}¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;²ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Dystrophic bullous epidermolysis in a newborn

А.А. Babintseva^{1,2}, D.I. Sadykova¹, K.O. Zvegintseva^{1,2}¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;²City Clinical Hospital №7, Kazan, Russia

Врожденный буллезный эпидермолиз — тяжелое наследственное заболевание, основным проявлением которого служат пузыри, возникающие после незначительного механического воздействия на коже и слизистых оболочках вследствие врожденного нарушения кодирования протеинов дермо-эпидермального соединения. Сложность в постановке диагноза врожденного буллезного эпидермолиза связана с редкостью патологии и малым числом научных публикаций.

Ключевые слова: новорожденные, врожденный эпидермолиз, генетическая мутация.

Для цитирования: Бабинцева А.А., Садыкова Д.И., Звегинцева К.О. Дистрофический буллезный эпидермолиз у новорожденного. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(5): 70–72. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–70–72

Congenital bullous epidermolysis is a severe hereditary disease, the main manifestation of which is bubbles that occur after minor mechanical action on the skin and mucous membranes due to congenital violation of the coding of dermo-epidermal proteins. The difficulty in making a diagnosis of congenital bullous epidermolysis is associated with the rarity of pathology and a small number of scientific publications.

Key words: newborns, congenital epidermolysis, genetic mutation.

For citation: Babintseva A.A., Sadykova D.I., Zvegintseva K.O. Dystrophic bullous epidermolysis in a newborn. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(5): 70–72 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–70–72

Врожденный буллезный эпидермолиз — тяжелое наследственное заболевание, основным проявлением которого служат пузыри, возникающие после незначительного механического воздействия на коже и слизистых оболочках вследствие врожденного нарушения кодирования протеинов дермо-эпидермального соединения. В Российской Федерации заболеваемость врожденным буллезным эпидермолизом находится в пределах от 0 до 19,73 случая на 1 млн населения, в среднем — 3,64 случая на 1 млн населения [1]. В детской популяции Российской Федерации частота врожденного буллезного эпидермолиза составляет 1:50 000–1:300 000, а прогнозируемое число пациентов с врожденным буллезным эпидермолизом

на каждый год составляет 14–34 случаев на 1,7 млн новорожденных [2].

В настоящее время описано около 30 клинических вариантов врожденного буллезного эпидермолиза, которые объединены в 4 основных типа и 6 подтипов [1, 3–5]. Заболевание обусловлено мутациями генов *LAMB3* и *LAMA3*, приводящими к нарушению синтеза коллагена, что ведет к образованию фибрилл в зоне базальной мембраны и нарушению адгезии между эпидермисом и дермой с образованием пузырей.

В неонатальный период все типы врожденного буллезного эпидермолиза имеют схожую клиническую картину, что затрудняет определение типа заболевания у новорожденного. Только в течение жизни проявляются дополнительные клинические признаки, характерные для каждого типа и подтипа врожденного буллезного эпидермолиза [4–9]. Подтипы имеют общий признак — механическую слабость или хрупкость покровного эпителия. Неустойчивость этой ткани к любым воздействиям, даже к минимальной травме приводит к развитию пузырей и/или эрозий. В зависимости от локализации пузыри могут быть как напряженными, так и дряблыми, и иметь серозное или геморрагическое содержимое, появляться при рождении или в первые сутки жизни. После отслойки эпидермиса обнажаются эрозивные поверхности, эпителизация которых происходит через 5–7 дней с формированием рубцовой атрофии [7].

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Бабинцева Анна Анатольевна — к.м.н., гл. специалист по неонатологии Городской клинической больницы №7, гл. внештатный неонатолог Минздрава Республики Татарстан, асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–9527–3284

Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета, засл. врач Республики Татарстан, ген. дир. Ассоциации детских кардиологов России, ORCID: 0000–0002–6662–3548
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Звегинцева Ксения Олеговна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач отделения новорожденных детей Городской клинической больницы №7»
ORCID: 0009–0004–6757–6327

420103 Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54

При дистрофическом типе врожденного буллезного эпидермолиза пузыри могут появляться на слизистых оболочках полости рта, гортани, пищевода, прямой кишки. Инфицирование эрозий может привести к септическому состоянию с развитием полиорганной недостаточности и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [7]. В последующем в местах поражений образуются рубцы. Рубцевание эрозий на конечностях приводит к формированию псевдосиндактилий, а в пищеводе — к стриктурам. При появлении очагов поражения на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта нарушается поступление питательных веществ с пищей, а длительное существование на коже обширных эрозий с мокнущей поверхностью способствует потере жидкости и белка. В связи с этим у больных наблюдается значительная задержка роста, может развиваться анемия [8].

Верификация клинического диагноза базируется на изучении анамнеза (близкородственный брак, наличие в семье указанной патологии), характерной клинической картине, данных дополнительных лабораторных исследований биоптатов кожи: методом световой микроскопии, непрямой реакции иммунофлюоресценции и трансмиссионной электронной микроскопии [9]. Возможно использование амниотической жидкости с 11-й недели беременности для генетической диагностики, что позволяет наиболее точно определить подтип врожденного буллезного эпидермолиза. Пренатальная диагностика в ряде случаев возможна на основании определения высоких уровней α -фетопroteина во II триместре беременности у матери [10].

Основными принципами лечения врожденного буллезного эпидермолиза являются замещение потери тканевой жидкости и использование препаратов, обладающих ранозаживляющим свойством. С этой целью используются атравматичные, асептические, неприлипающие материалы в несколько слоев для обеспечения достаточных дренирующих свойств и ускорения эпителизации. Помимо симптоматического лечения, которое практикуется в России, в различных странах активно изучается и внедряется протеиновая, генная и клеточная терапия. Сообщается об успешно проведенной в 2017 г. в Германии трансплантации кожи. Ребенку, больному врожденным буллезным эпидермолизом в течение 2 лет, удалось заменить 80% пораженной кожи на здоровую трансгенную кожу, выращенную из его же клеток, в которые была вставлена работающая версия гена *LAMB3* [11].

Пациенты с врожденным буллезным эпидермолизом нуждаются в активном динамическом наблюдении и лечении не только у дерматологов, но и у других специалистов, таких как хирурги, иммунологи, гастроэнтерологи, педиатры, офтальмологи. Учитывая актуальность обсуждаемой

проблемы, приводим собственное клиническое наблюдение.

Клинический случай. Девочка родилась от первой беременности, первых срочных родов в 39 нед гестации. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания и раннего токсикоза в I триместре, острого респираторного заболевания с эпизодом гипертермии до 38 °С, анемии 1-й степени. Околоплодные воды были светлыми. Масса тела при рождении составила 2640 г, окружность головы — 33 см, длина тела — 49 см. Оценка по шкале Апгар: 8 баллов в конце 1-й минуты. При рождении состояние оценивалось как тяжелое за счет признаков поражения кожных покровов. Отмечались эрозивные дефекты на кистях, язвенно-некротические участки с отсутствием эпидермиса на обеих голених, с переходом на стопы. Имелась дистрофия мышц голени и стоп. На слизистой оболочке языка отмечен единичный пузырь. По другим органам и системам отклонений при первичном осмотре не выявлено.

Ребенок был переведен для обследования и лечения в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, где консультирован в первый день жизни хирургом, инфекционистом, дерматовенерологом. Был установлен диагноз «врожденный буллезный эпидермолиз», что впоследствии было подтверждено результатами молекулярно-генетической диагностики (выявлена мутация гена *LAMB3*). В общем анализе крови, проведенном в первые дни жизни, отмечался нейтрофилез. В биохимическом анализе крови уровни аланинаминотрансферазы составляли 23,7 ед/л, аспартатаминотрансферазы — 60,9 ед/л, общий билирубин — 45,6 мкмоль/л, прямой билирубин — 12,5 мкмоль/л, креатинин — 70 мкмоль/л, глюкоза — 3,38 ммоль/л, общий белок — 46,2 г/л, мочевины — 3,08 ммоль/л, С-реактивный белок — 1,28 мг/л, прокальцитонин — 0,5 нг/л. При ультразвуковом исследовании внутренних органов выявлены признаки гипоксической нефропатии. При нейросонографии выявлены гипоксически-ишемическое поражение 1-й степени, субэпидермальные кисты с обеих сторон, умеренная тканевая гипертензия. По данным эхокардиографии, имелись открытое овальное окно — 2,3 мм, открытый артериальный проток — 2,4 мм.

В отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденному ребенку проведено следующее лечение: дезинтоксикационная и антибактериальная терапии, введение внутривенного иммуноглобулина. Местная терапия включала перевязки с использованием атравматического перевязочного материала (неадгезивных силиконовых и липидно-коллоидных повязок), пантенол (спрей). За время лечения появления новых участков отслойки эпидермиса не было допущено. Кожные проявления постепенно регрессировали, отмечалось длительное заживление механических повреждений на коже. В возрасте 3 сут

ребенок был переведен на следующий этап лечения и обследования в отделение патологии новорожденных детской больницы, где было успешно продолжено выполнение схемы лечения. Выбранная тактика привела к благополучному результату, новорожденная в 21-й день жизни была выписана домой под наблюдение участкового педиатра и дерматовенеролога. На момент выписки отмечалась положительная динамика кожного процесса: заживление повреждений и отсутствие появления новых высыпаний. С родителями ребенка перед выпиской проведено обучение по особенностям ухода за новорожденным.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Врожденный буллезный эпидермолиз. Методические рекомендации №100. Департамент здравоохранения г. Москвы, 2018 г. [Congenital bullous epidermolysis. Guidelines No.100. Moscow Department of Health, 2018. (in Russ.)]
2. Дрожжина М.Б., Кошкин С.В., Зухур И.И., Бобро В.А. Клиника, диагностика и лечение буллезного эпидермолиза. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2019; 4: 13–21. [Drodina M.B., Koshkin S.V., Zukhur I.I., Bobro V.A. Clinic, diagnosis and treatment of epidermolysis bullosa. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya 2019; 4: 13–21. (in Russ.)] DOI: 10.14427/jipai.2019.4
3. Думченко В.В., Ткаченко Т.А., Бахмутова Э.Г., Степанова И.В., Лозовая Л.П., Ветошкина Л.Н. Случай врожденного дистрофического буллезного эпидермолиза. Российский журнал кожных и венерических болезней 2017; 20(1): 38–41. [Dumchenko V.V., Tkachenko T.A., Bakhmutova E.G., Stepanova I.V., Lozovaya L.P., Vetoshkina L.N. A case of congenital dystrophic epidermolysis bullosa. Rossiiskii zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznei 2017; 20(1): 38–41. (in Russ.)] DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-1-38-41>
4. Зверькова Ф.А. Болезни кожи детей раннего возраста. СПб.: Сотис, 1994; 120–126. [Zverkova F.A. Skin diseases of young children. S-Pb.: Sotis, 1994; 120. (in Russ.)]
5. Коталевская Ю.Ю., Марычева Н.М. Буллезный эпидермолиз: основные клинические проявления. Педиатрия 2014; 4: 70–72. [Kotalevskaya Yu.Yu., Marycheva N.M. Bullous epidermolysis: the main clinical manifestations. Pediatriya 2014; 4: 70–72. (in Russ.)]
6. Кубанов А.А., Альбанова В.И., Карамова А.Э., Чикин В.В., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Распространенность

Заключение

Сложность в постановке диагноза врожденного буллезного эпидермолиза связана с редкостью патологии и малым числом научных публикаций.

Основными целями лечения признаны уменьшение зуда, профилактика и сведение к минимуму образования рубцов, улучшение качества жизни пациентов.

Прогноз дистрофического буллезного эпидермолиза имеет в большинстве случаев благоприятный характер с тенденцией к уменьшению образования пузырей по мере взросления пациента.

- врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии 2015; 3: 21–30. [Kubanov A.A., Albanova V.I., Karamova A.E., Chikin V.V., Melekhina L.E., Bogdanova E.V. Prevalence of congenital bullous epidermolysis in the population of the Russian Federation. Vestnik dermatologii i venerologii 2015; 3: 21–30. (in Russ.)] DOI: 10.25208/0042-4609-2015-0-3-21-30
7. Медицинские интернет-ресурсы [Medical Internet Resources. (in Russ.)] <https://www.infomed39.ru/for-citizens/helpful-info/resources/> Ссылка активна на 01.08.2023.
8. Сомова Т.М. Врожденный буллезный эпидермолиз у детей: вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения. Вестник СурГУ. Медицина 2020; 3(45): 87–94. [Somova T.M. Congenital bullous epidermolysis in children: questions of etiopathogenesis, clinic, diagnosis and treatment. Surgut State University, Surgut, Russia. Vestnik SurGU. Meditsina 2020; 3(45): 87–94. (in Russ.)] DOI: 10.34822/2304-9448-2020-3-87-94
9. Fine J.D., Bruckner-Tuderman L., Eady R.A. Inherited Epidermolysis Bullosa: Updated Recommendations on Diagnosis and Classification. J Am Acad Dermatol 2014; 6: 1103–1126
10. Fine J.D., Eady R.A., Bauer E.A., Bauer J. W., Hintner H., Mellerio J.E. et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the 3rd International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. J Am Acad Dermatol 2008; 58(6): 931–950. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.02.004
11. Fine J.D., Johnson L.B., Suchindran C.M. The National Epidermolysis Bullosa Registry. J Invest Dermatol 1994; 102(6): 54S–56S. DOI: [org/10.1111/1523-1747ep12388622](https://doi.org/10.1111/1523-1747ep12388622)

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Перинатальная форма болезни Ниманна–Пика тип С на фоне субстрат-редуцирующей терапии

Р.Ф. Рахмаева^{1,2}, Г.И. Сагеева², Н.А. Артыкова², Н.Р. Мингачева¹, Н.М. Данилаева¹,
А.А. Камалова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Perinatal form of Niemann–Pick disease type C on the background of substrate-reducing therapy

R.F. Rakhmaeva^{1,2}, G.I. Sageeva², N.A. Artykova², N.R. Mingacheva¹, N.M. Danilaeva¹,
A.A. Kamalova^{1,2}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan? Russia

В статье представлено клиническое наблюдение за ребенком с перинатальной формой болезни Ниманна–Пика тип С. Ведущими в клинической картине заболевания стали синдром холестаза, цитолиза, гепатоспленомегалия, а также задержка психомоторного развития. Проводилась дифференциальная диагностика с токсическим, цитомегаловирусным, вирусными гепатитами, дефицитом альфа-1-антитрипсина, аутоиммунными заболеваниями печени, аминокислотнопатиями, синдромом Алажилия. После проведения генетического тестирования на панель «Холестазы» выявлена мутация в гене *NPC1*. Биохимическая диагностика показала увеличение концентрации лизосфингомиелина-509 и повышенную активность хитотриозидазы в сухих пятнах крови. При секвенировании гена *NPC1* по Сенгеру обнаружена нуклеотидная замена chr18:21131617G>A у ребенка в гомозиготном состоянии. По жизненным показаниям пациенту назначена субстрат-редуцирующая терапия препаратом Миглустат. Купирование синдрома холестаза, минимальный синдром цитолиза после приема препарата в течение 1 мес могут свидетельствовать о хорошей переносимости и эффективности терапии.

Ключевые слова: дети, болезнь Ниманна–Пика С, перинатальная форма, холестаз, Миглустат.

Для цитирования: Рахмаева Р.Ф., Сагеева Г.И., Артыкова Н.А., Мингачева Н.Р., Данилаева Н.М., Камалова А.А. Перинатальная форма болезни Ниманна–Пика тип С на фоне субстрат-редуцирующей терапии. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(5): 73–77. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–73–77

The article presents a clinical case of a child with a perinatal form of Niemann–Pick disease type C. The clinical manifestations were cholestasis syndrome, cytotoxicity, hepatosplenomegaly, muscle hypotension. Differential diagnostics was performed with toxic, cytomegalovirus, viral hepatitis, alpha-1-antitrypsin deficiency, autoimmune liver diseases, aminoacidopathies, Alajille syndrome. After Cholestasis panel genetic testing, a mutation in the *NPC1* gene was detected. Biochemical diagnostics showed an increase in the concentration of lysosphingomyelin-509 and increased activity of chitotriosidase in dry blood spots. According to the Sanger sequencing of the *NPC1* gene, a nucleotide substitution of chr18:21131617G>A was detected in a child in a homozygous state. According to vital indications (“off-label use”), the patient was prescribed substrate-reducing therapy with Miglustat. Relief of cholestasis syndrome, minimal cytotoxicity syndrome after administering the drug for 1 month may indicate good tolerability and effectiveness of therapy.

Key words: children, Niemann–Pick C disease, perinatal form, cholestasis, Miglustat.

For citation: Rakhmaeva R.F., Sageeva G.I., Artykova N.A., Mingacheva N.R., Danilaeva N.M., Kamalova A.A. Perinatal form of Niemann–Pick disease type C on the background of substrate-reducing therapy. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68(5): 73–77 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–73–77

Болезнь Ниманна–Пика — редкое (орфанное) наследственное заболевание, относящееся к группе лизосомных болезней накопления,

характеризующееся отложением липидов в различных органах и тканях [1]. Болезнь Ниманна–Пика тип С обусловлена мутациями в генах *NPC1* и *NPC2*,

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Рахмаева Разиля Фоатовна — к.м.н., ас. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач отделения медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции центральной нервной системы Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0001–6107–2233

Камалова Азлита Асхатовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0002–2957–680X

e-mail: aelitakamalova@gmail.com

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Сагеева Гульнара Ильдаровна — зав. педиатрическим отделением Детской республиканской клинической больницы,

ORCID: 0000–0003–2856–5129

Артыкова Наргис Анваровна — врач педиатрического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0009–0003–3109–445X 420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Мингачева Наиля Радиковна — студент VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0001–1960–2437

Данилаева Надежда Максимовна — студент VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–2326–0275

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

которые приводят к нарушению структуры белка, участвующего в транспорте экзогенного холестерина. При этом происходит накопление холестерина, сфингомиелина, сфингозина и гликофинголипидов в различных органах и тканях [2, 3].

Классификация болезни Ниманна–Пика тип С основывается на сроках манифестации заболевания. В настоящее время принято выделять следующие формы: перинатальная при дебюте в возрасте менее 3 мес, ранняя младенческая — от 3 мес до 2 лет; поздняя младенческая — от 2 до 6 лет; ювенильная — от 6 до 15 лет и подростковая/взрослая — старше 15 лет. Клинически болезнь Ниманна–Пика тип С характеризуется висцеральными, неврологическими и психическими нарушениями [1, 4–7].

Сложность установления диагноза перинатальной формы этого заболевания заключается в необходимости проведения дифференциального поиска с большим количеством состояний, проявляющихся синдромом холестаза [5, 8]. Второй нерешенной задачей в ведении таких больных является инициация субстрат-редуцирующей терапии у детей раннего возраста [1].

Клинический случай. Мальчик 3 мес поступил на обследование и лечение в педиатрическое отделение Детской республиканской клинической больницы.

Из анамнезов жизни и заболевания известно, что ребенок от кровнородственного брака, 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии и гестационного сахарного диабета, самостоятельных родов на сроке 37 нед. Раннее излитие околоплодных вод. При рождении масса 2400 г, рост 48 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. С 1-х суток жизни отмечались иктеричность кожных покровов, обильное гнойное отделяемое из глаза. В анализах крови выявлена гипербилирубинемия (251 мкмоль/л) за счет непрямой фракции (232 мкмоль/л), что расценено как проявление конъюгационной желтухи у незрелого новорожденного. На 4-е сутки жизни ребенок переведен в отделение патологии новорожденных с признаками гнойного конъюнктивита, нарастанием иктеричности кожных покровов. Пациенту была назначена антибактериальная терапия (ампициллин/сульбактам). На 10-е сутки жизни на фоне снижения уровня общего билирубина (160 мкмоль/л) отмечалось повышение активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ) до 66 ед/л, что было расценено как проявление токсического гепатита на фоне антибактериальной терапии в сочетании с конъюгационной желтухой. Пациент был выписан домой для диспансерного наблюдения без дальнейшего обследования.

Дома мама отмечала недостаточную прибавку массы тела, вялость, сохраняющуюся желтушность кожи и вздутие живота. В связи с этим на 18-е сутки жизни ребенок повторно госпитализирован в отделение патологии новорожденных. Объективно: дефицит массы тела, снижение мышечного тонуса, иктеричность кож-

ных покровов и склер. Лабораторно: синдром холестаза — гипербилирубинемия до 391 мкмоль/л за счет прямой фракции (207 мкмоль/л), щелочная фосфатаза до 2532 ед/л, синдром цитолиза (аланинаминотрансфераза — АлАТ 43 ед/л, АсАТ 124 ед/л), повышение уровня С-реактивного белка (17,6 мг/дл).

С подозрением на внутриутробную инфекцию был переведен на третий уровень оказания медицинской помощи в отделение патологии новорожденных Детской республиканской клинической больницы. Было проведено лечение: амоксициллин + клавулановая кислота, флуконазол, 10%-й раствор глюкозы внутривенно, на фоне которого отмечалось снижение воспалительной активности крови, однако синдромы холестаза и цитолиза сохранялись (общий билирубин 336 мкмоль/л, прямой билирубин 173 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 694 ед/л, АлАТ — 42 ед/л, АсАТ — 137 ед/л).

В возрасте 1 мес для дальнейшего обследования и лечения ребенок был переведен в педиатрическое отделение. Отмечались задержка физического развития, иктеричность кожных покровов с зеленоватым оттенком, мышечная дистония, гипорефлексия, вздутие живота, гепатоспленомегалия. В анализах крови выявлены лейкоцитоз, тромбоцитопения, повышение уровня С-реактивного белка, синдром холестаза и цитолиза (с отрицательной динамикой): общий билирубин 244 мкмоль/л, прямой билирубин 206 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 383 ед/л, АлАТ 146 ед/л, АсАТ 338 ед/л. По данным ультразвукового исследования гепатобилиарной системы выявлена гепатоспленомегалия: размеры правой доли 75 мм, левой доли 45 мм, селезенки 83×37 мм. На фоне симптоматического лечения урсодезоксихолевой кислотой отмечалась некоторая положительная динамика и снижение активности АлАТ до 2,5 раза выше нормы, АсАТ — до 6 раз выше нормы.

В возрасте 1,5 мес ребенок получал очередной курс антибактериальной терапии (цефотаксим/сульбактам) в связи с нарастанием воспалительной активности крови, гипертермией, появлением слабости, вялости и ухудшения аппетита. С целью дифференциальной диагностики был проведен полимеразная цепная реакция (ПЦР) на цитомегаловирусную инфекцию — тест положительный. Ребенок был проконсультирован инфекционистом. На фоне терапии (ганацикловир, цефотаксим/сульбактам, нормальный иммуноглобулин человека, дексаметазон) состояние не улучшилось. Данные лабораторных исследований указывали на течение токсического гепатита (увеличение уровня трансфераз: АлАТ в 4 раза выше нормы, АсАТ в 7 раз выше нормы), при повторном ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлена свободная жидкость. Асцитический синдром консервативно не купировался, был проведен лапароцентез. В динамике отмечалось дальнейшее прогрессирование синдрома цитолиза (АлАТ в 17 раз выше нормы, АсАТ

в 14 раз выше нормы). Были отменены все гепатотоксичные препараты, назначен контроль в динамике за биохимическими показателями крови, продолжался прием внутрь урсодезоксихолевой кислоты в дозировке 30 мг/кг/сут. Была проведена телемедицинская консультация с Федеральным центром НМИЦ трансплантологии им. академика В.И. Шумакова — императивных показателей к трансплантации не выявлено, рекомендовано динамическое наблюдение.

Во время пребывания ребенка в педиатрическом отделении проводилась дифференциальная диагностика со следующими заболеваниями: дефицит альфа-1-антитрипсина (α_1 -антитрипсин 1,6 г/л), аутоиммунные заболевания печени (антинуклеарный фактор — АНФ < 160), аминокислотопатии (по результатам исследования крови методом tandemной масс-спектрометрии, не выявлено), вирусные гепатиты (HBV-DNA, HCV-RNA не обнаружены), синдром Алажилия (передние среды глаза прозрачные, рентгенологический симптом «бабочки» не выявлен). Ребенок осмотрен неврологом, выявлена задержка психомоторного развития (голову не удерживает, не гулит), мышечная гипотония. Глазодвигательные нарушения не обнаружены.

Затяжная желтуха за счет прямого билирубина, отсутствие у ребенка ахолии стула, значительного увеличения активности гамма-глутамилтранспептидазы и нормальная визуализация желчного пузыря при ультразвуковом исследовании гепатобилиарной системы позволили диагностировать внутрипеченочный холестаз. Его комбинацию со спленомегалией, гепатомегалией и неврологическими нарушениями продиктовали необходимость расчета индекса вероятности диагноза болезни Ниманна–Пика тип С, по которому при результате 6 баллов и более нужно проводить диагностику, уточняющую это заболевание (рис. 1) [1, 8]. Результат у нашего пациента составил 10 баллов.

Для дифференциальной диагностики имеющегося у ребенка синдрома холестаза было выполнено генетическое исследование 52 генов — панель «Холестазы». Выявлены изменения нуклеотидной последовательности в экзоне 10 гена *NPC1*. Диагноз болезнь Ниманна–Пика С высоковероятен. Для верификации диагноза проведена биохимическая диагностика болезни Ниманна–Пика тип С — определение концентрации лизосфинголипидов, которое показало увеличение концентрации лизосфингомиелина-509 (15,58 MOM при норме 0,15–3,7 MOM). Кроме того, выявлена высокая активность хитотриозидазы в сухих пятнах крови — 191 нмоль/ч/мл (норма 2,5–100 нмоль/ч/мл) [9]. На основании клинической картины, лабораторных, в том числе молекулярно-генетических, исследований был выставлен клинический диагноз: болезнь Ниманна–Пика С, перинатальная форма, мутация в гене *NPC1*. Холестатический гепатит высокой степени активности. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени смешан-

ной этиологии. По данным секвенирования гена *NPC1* по Сенгеру обнаружена нуклеотидная замена chr18:21131617G>A у родителей ребенка в гетерозиготном состоянии, у ребенка в гомозиготном состоянии, диагноз болезни Ниманна–Пика тип С подтвержден.

В связи с отсутствием прогрессирования синдрома холестаза, гепатоспленомегалии, купированием асцита ребенок был выписан домой под наблюдение педиатра по месту жительства с рекомендациями о проведении генетического анализа ребенку, отцу и матери — секвенирования гена *NPC1* по Сенгеру, а также решения вопроса о назначении субстрат-редуцирующей терапии препаратом Миглустат («off-label», по решению врачебной комиссии РДКБ ФГБАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России). Была проведена непрямая эластометрия печени, по результатам которой изменения эластичности печени не выявлено — F0 по Метавир (достоверность составила 65% с учетом беспокойства ребенка). На основании решения врачебной комиссии о назначении лекарственного средства по показаниям, не упомянутым в инструкции по применению (off-label), пациенту было разрешено применение лекарственного средства Миглустат в дозе 50 мг/сут длительно.

Пациент начал получать препарат Миглустат с возраста 9 мес. В возрасте 10 мес поступил в педиатрическое отделение Детской республиканской клинической больницы в плановом порядке для контрольного обследования. Жалобы на момент поступления: задержка моторного развития, плохая прибавка массы тела, увеличение объема живота. Объективно выявлена гепатомегалия +5 см ниже правой реберной дуги, спленомегалия +7 см, белково-энергетическая недостаточность умеренной степени, низкорослость: длина тела 66 см — z-sc длины тела к возрасту (–3,18), масса тела 6,6 кг — z-sc массы тела к возрасту (–2,97). Неврологически определялась задержка психомоторного развития — ребенок самостоятельно не сидит, не встает, передвигается перекатами, руками предметы удерживает, перекладывает из рук в руки, щипкового захвата нет; улыбается, дифференцирует своих и чужих, доречевое развитие — лепет с 10 мес; указательного жеста нет. Со стороны черепных нервов без патологии. Мышечная гипотония умеренная, опора кратковременная с истощением. По данным лабораторных исследований отмечалось изолированное повышение уровня АсАТ до 64 Ед/л. По данным ультразвукового исследования: гепатомегалия — увеличение правой доли до 90 мм, левой доли до 49 мм; спленомегалия — 115×58 мм; по правому боковому каналу визуализировалась свободная жидкость слоем 3,0 мм, в области малого таза объемом 2,0 см³. При магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены признаки нарушения миелинизации белого вещества полушарий головного мозга, подозрение на корковую атрофию полушарий головного мозга с замести-

ЦНС	Селезенка	Печень	Легкие	Неонатальный период	Анамнез семейный
	Сplenомегалия 4 ✓		Легочные инфильтраты 4		Родители или сибсы с НП-С 6
Геластическая катаплексия 3		Затяжная желтуха 3 ✓			
Вертикальный надъядерный паралич взора 2		↑Прямого билирубина ✓ 2		Водянка или асцит плода 2	
		Гепатомегалия ✓ 1			
Дополнительно ЦНС +	Дополнительно спленомегалия +				
Атаксия 2	Атаксия 2				
Умственная отсталость 1	Умственная отсталость 1				
	4	6			
ИТОГО			10		

Рис. 1. Расчет индекса вероятности диагноза болезни Ниманна–Пика у пациента в соответствии с алгоритмом клинических рекомендаций по болезни Ниманна–Пика С.

Fig. 1. Calculation of the probability index of Niemann–Pick disease diagnosis in a patient according to the algorithm of clinical recommendations for Niemann–Pick disease C.

тельной наружной гидроцефалией, аплазия валика мозолистого тела (рис. 2).

При электроэнцефалографии эпилептиформная активность не зарегистрирована. Пациент выписан домой с рекомендациями продолжить прием субстрат-редуцирующей терапии препаратом Миглустат ежедневно в дозе 50 мг/сут, приема внутрь изокалорийной лечебной смеси, а также симптоматической терапии: урсодезоксихолевой кислоты, холекальциферола, токоферола; левокарнитина, убидекарена — курсами.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует сложный путь постановки диагноза болезни Ниманна–Пика типа С при его манифестации в грудном возрасте. Так, пациенту проводился дифференциальный диагноз с токсическим лекарственным гепатитом, инфекционным гепатитом, обусловленным внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией, дефицитом альфа-1-антитрипсина, аутоиммунными заболеваниями, аминокислотнопатиями, вирусными гепатитами, синдромом Алажиля. В литературе имеется описание клинического наблюдения ребенка с болезнью Ниманна–Пика тип С и врожденной цитомегаловирусной инфекцией [10]. Сложность дифференциального диагноза этих заболеваний заключается в схожих органах-мишенях, при этом сочетание двух заболеваний у ребенка не исключается. Ключевым диагностическим исследованием стал генетический

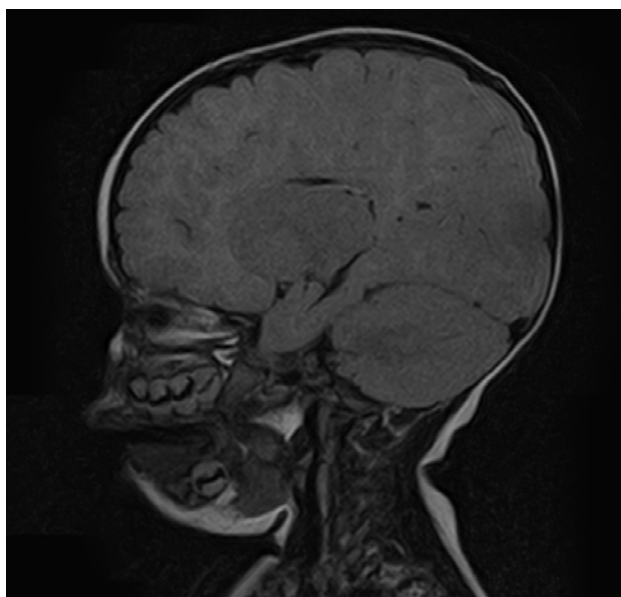


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга пациента 10 мес с болезнью Ниманна–Пика С.

Fig. 2. MRI of the brain of a 10-month-old patient with Niemann–Pick type C.

анализ на панель «Холестазы» [11]. Биохимическая диагностика с определением концентрации лизо сфинголипидов позволила определить тип болезни Ниманна–Пика, а секвенирование гена *NPC1* по Сенгеру — определить тип мутации и его гомозиготное состояние в генотипе у пациента. Необходимо отметить, что длительность наблюдения пациентов до установления диагноза болезни Ниманна–Пика

тип С может быть разной в зависимости от периода манифестации и, по данным литературы, может составлять от 4–7 лет в детском возрасте до десятков лет при манифестации во взрослом возрасте [6].

При дебюте в перинатальном периоде, согласно данным литературы, характерно превалирование висцеральной симптоматики над неврологической, что указывает на необходимость своевременного и тщательного дифференциально-диагностического поиска среди заболеваний, сопровождающихся синдромом холестаза. Однако у представленного нами пациента отмечались и неврологические нарушения, а именно задержка психомоторного развития, мышечная гипотония. При магнитно-резонансной томографии головного мозга были выявлены характерные признаки нейродегенеративного заболевания — болезни Ниманна–Пика тип С. Решением врачебной комиссии по жизненным показаниям пациенту было назначено патогенетическое лечение. По данным доступной литературы, описаны единич-

ные случаи назначения Миглустата в младенческом возрасте [12]. Согласно клиническим рекомендациям видимый положительный клинический результат у пациентов с болезнью Ниманна–Пика тип С может наблюдаться через 6 мес — 1 год после назначения препарата Миглустат. Однако первые результаты применения у представленного пациента позволяют говорить об удовлетворительной переносимости препарата и клинико-лабораторном купировании синдрома холестаза, сохранении лишь изолированного повышения уровня аспартатаминотрансферазы в 1,5 раза выше нормы.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует, что пациенты с болезнью Ниманна–Пика тип С младенческого возраста нуждаются в оказании квалифицированной медицинской помощи как на этапе установления диагноза, так и при инициации патогенетического лечения по показаниям «off label».

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Ассоциация медицинских генетиков, Союз педиатров России. Клинические рекомендации: болезнь Ниманна–Пика тип С. 2019; 59. [Association of Medical Geneticists, Union of Pediatricians of Russia. Clinical recommendations: Niemann–Pick disease type C. 2019; 59. (in Russ.)] <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/НПСР%202020.pdf> / Ссылка активна на 1.08.2023.
2. Pacheco C.D., Lieberman A.P. The pathogenesis of Niemann–Pick type C disease: a role for autophagy? *Expert Rev Mol Med* 2008; 10: e26. DOI: 10.1017/s146239940800080x
3. Patterson M. Niemann–Pick Disease Type C. Editors: M.P. Adam, G.M. Mirzaa, R.A. Pagon et al. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2000: 1–24
4. Devaraj R., Mahale R.R., Sindhu D.M., Stezin A., Kamble N., Holla V.V. et al. Spectrum of Movement Disorders in Niemann–Pick Disease Type C. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2022; 12(1): 28. DOI: 10.5334/tohm.701
5. López de Frutos L., Cebolla J. J., de Castro-Orós I., Irún P., Giraldo P. Neonatal cholestasis and Niemann–pick type C disease: A literature review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021; 45(6): 1017–1057. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101757
6. Bolton S.C., Soran V., Marfa M.P., Imrie J., Gissen P., Jahnova H. et al. Clinical disease characteristics of patients with Niemann–Pick Disease Type C: findings from the International Niemann–Pick Disease Registry (INPDR). *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 51. DOI: 10.1186/s13023–022–02200–4
7. La Concepción Fournier del Castillo M., Barrio S.C., Orduña B.E., Jiménez I.B., Marín L.L., Extremera V.C., Gutiérrez-Solana L.G. Long-term normalization of cognitive and psychopathological alterations in a juvenile Niemann–Pick type C case. *Neurodegenerat Dis Manag* 2020; 10(2): 69–76. DOI: 10.2217/nmt-2019–0022
8. Дегтярева А.В., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Туманова Е.Л., Куликова Н.В., Прошлякова Т.Ю. Неонатальный холестаз — одно из ранних проявлений болезни Ниманна–Пика тип С. *Педиатрия* 2017; 96(1): 164–170. [Degtyareva A.V., Mihaylova S.V., Zaharova E.Yu., Tumanova E.L., Kulikova N.V., Proshlyakova T.Yu. Neonatal cholestasis — one of the earliest manifestations of Niemann–Pick disease type C. *Pediatrics* 2017; 96(1): 164–170. (in Russ.)]
9. Degtyareva A.V., Proshlyakova T.Y., Gautier M.S., Degtyarev D.N., Kamenets E.A., Baydakova G.V. et al. Oxysterol/chitotriosidase based selective screening for Niemann–Pick type C in infantile cholestasis syndrome patients. *BMC Med Genet* 2019; 20(1):123 DOI: 10.1186/s12881–019–0857–0
10. Бем Е.В., Федорова Л.А., Сайкова М.Ю., Реуцкая О.Г. Болезнь Ниманна–Пика у ребенка с врожденной цитомегаловирусной инфекцией. *Педиатр* 2020; 11(5): 67–72. [Bem E.V., Fedorova L.A., Sajkova M.Yu., Reutskaia O.G. Niemann–Pick disease in a child with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr (St. Petersburg)* 2020; 11(5): 67–72. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED11567–72
11. Park S.W., Park J.H., Moon H.J., Shin M., Moon J.S., Ko J.S. Niemann–Pick Disease Type C Diagnosed Using Neonatal Cholestasis Gene Panel. *Korean J Gastroenterol* 2021; 78(4): 240–244. DOI: org/10.4166/kjg.2021.079
12. Héron B., Valayannopoulos V., Baruteau J., Chabrol B., Ogier H., Latour P. et al. Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann–Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 36. DOI: 10.1186/s13023–015–0284–z

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Случай герпетиформной экземы Капоши у ребенка 4 мес

Г.Р. Фаткуллина¹, В.А. Анохин¹, Ф.М. Сафина², П.Н. Емельянова², Т.К. Бахтигузина²,
А.М. Сабитова¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова», Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

A case of Kaposi's varicelliform eruption in a 4-month-old child

G.R. Fatkullina¹, V.A. Anokhin¹, F.M. Safina², P.N. Emel'yanova², T.K. Bakhtiguzina²,
A.M. Sabitova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Agafonov Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan, Russia

Общеизвестно, что герпесвирусы обладают пантропностью, соответственно герпетические инфекции отличаются разнообразной клинической картиной. Нередко одним из проявлений герпетических нозологий служит синдром экзантемы. Традиционно это везикулезная сыпь, возникающая при инфицировании вирусом простого герпеса, занимающая ограниченный ареол, однако высыпания могут быть совершенно разнообразными по характеру, количеству, локализации. В статье рассмотрен редкий вариант герпетической инфекции, получивший название «герпетиформная экзема Капоши (герпетическая экзема)», или «вариолиформный пустулез Юлиусберга–Капоши», отличающийся тяжестью клинических проявлений, часто неблагоприятным исходом, трудностями в диагностике и лечении. Представлены фотодокументы динамики инфекционного процесса на коже и лабораторных показателей на фоне противовирусной терапии.

Ключевые слова: дети, герпесвирусы, герпетиформная экзема Капоши, лимфаденопатия, спленомегалия.

Для цитирования: Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Сафина Ф.М., Емельянова П.Н., Бахтигузина Т.К., Сабитова А.М. Случай герпетиформной экземы Капоши у ребенка 4 мес. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(5): 78–84. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-78-84

It is well known that herpesviruses are pantropic, hence herpetic infections are characterized by a diverse clinical pattern. Often one of the syndromes of various «herpetic nosologic forms» is the exanthema syndrome. Traditionally, this is a vesicular rash accompanying the infection caused by herpes simplex virus, which occupies a fairly limited area, but the rashes can be completely different in nature, quantity, and localization. The article discusses a relatively rare variant of herpetic infection, called: Kaposi's varicelliform eruption (eczema herpeticum), or Kaposi–Juliusberg varioliform pustulosis, characterized by the severity of clinical manifestations, often an unfavorable outcome, diagnostic and therapeutic difficulties. Photo documents of the dynamics of the skin process and laboratory parameters against the background of antiviral therapy are presented.

Key words: children, herpesviruses, Kaposi's varicelliform eruption, lymphadenopathy, splenomegaly.

For citation: Fatkullina G.R., Anokhin V.A., Safina F.M., Emel'yanova P.N., Bakhtiguzina A.M., Sabitova A.M. A case of Kaposi's eczema herpeticum in a 4-month-old child. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(5): 78–84 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-78-84

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Фаткуллина Гузель Роальдовна — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-1362-0183

e-mail: ftkguzel@mail.ru

Анохин Владимир Алексеевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0003-1050-9081

Сабитова Альфия Махмутовна — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-9394-5879

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Сафина Фидания Мухаметзакиевна — врач-инфекционист, зав. боксированным отделением №2 Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова,

Емельянова Полина Николаевна — зам. гл. врача по лечебной работе Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова,

Бахтигузина Танзеля Кабдуловна — врач-инфекционист боксированного отделения №2 Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова,

420140 Казань, Проспект Победы, д. 83

Многолетнее изучение вирусов семейства *Herpesviridae* и наблюдения за инфицированными ими людьми способствовали пониманию глобальной роли герпетической инфекции [1–9]. Это прежде всего так называемые рекуррентные респираторные заболевания, рецидивирующий вариант хронического инфекционного процесса в форме мононуклеоза и/или мононуклеозоподобного синдрома, персистирующий субфебрилитет, лимфаденопатии и т.д. [3]. Более того, педиатрам часто приходится иметь дело с разными вариантами высыпаний, так или иначе ассоциированными с герпетическими инфекциями [2, 3]. В статье рассмотрен клинический случай сравнительно редкого варианта герпетической экзантемы у ребенка 4 мес, получившего название «герпетиформная экзема Капоши (вариолиформный пустулез Юлиусберга–Капоши)», представляющего трудности для диагностики [10].

Герпетиформная экзема Капоши рядом авторов рассматривается как осложнение хронических

дерматозов у детей раннего возраста, при которых формируются эрозивно-язвенные поражения кожи, спровоцированные вирусом простого герпеса [11]. Лишь единичные сообщения касаются случаев экземы Капоши у старших детей, подростков и взрослых с иммунодефицитными состояниями. Заболевание впервые описано в 1887 г. венгерским дерматологом М. Капоши. В 1898 г. Ф. Юлиусберг описал схожую клиническую картину, возникающую как при герпетической инфекции, так и в ответ на вакцину от натуральной оспы. Доказано, что причиной в обоих случаях был вирус простого герпеса, а патологии были объединены под общим названием «герпетиформная экзема Капоши». В 95% случаев герпетиформная экзема Капоши диагностируется у детей с atopическим дерматитом, реже с другими дерматозами. Заболевание чаще регистрируется поздней осенью, зимой и ранней весной. Герпетиформная экзема Капоши справедливо считается одной из наиболее тяжелых форм инфекций, вызванных вирусом простого герпеса 1-го типа, реже — 2-го типа (ВПГ-1, 2). Болеют в основном дети в возрасте от 6 мес до 2 лет, пик заболеваемости приходится на возраст 7 мес — 1,5 года. Считается, что первые 6 мес ребенка «защищают» антитела, полученные от матери трансплацентарно. Герпетиформная экзема Капоши чаще возникает у детей с так называемым ранним atopическим дерматитом, развившимся в первые 8 нед жизни. Обычно это первичная герпетическая инфекция [12–20]. В группу риска входят младенцы, находящиеся на искусственном вскармливании или получающие глюкокортикостероиды и иммуносупрессивные препараты. Источником инфекции обычно служит человек из ближнего окружения ребенка. Еще до появления характерных высыпаний на коже и слизистых оболочках возможен короткий продромальный период продолжительностью до 3 сут в виде общей слабости, сонливости и вялости ребенка. После этого появляются типичные симптомы основного заболевания: значительно ухудшается общее состояние, повышается температура тела. Практически одновременно с общетоксическими проявлениями появляются кожные высыпания. Сыпь в основном локализуется на лице, волосистой части головы, кистях и предплечьях. Реже поражаются стопы, ягодицы и туловище. На фоне тяжелых хронических дерматозов сыпь может распространяться по всему телу. Первично на фоне подъема температуры тела возможны отечность и эритема кожи лица. Спустя 8–15 ч появляются папулы, быстро трансформирующиеся в везикулы и пустулы. Элементы имеют округлую форму, выступают над уровнем прилегающих кожных покровов, в центре имеют углубление. От окружающей кожи они отделены валиком воспаленного эпидермиса. Высыпания, как правило, обильные,

объединены в группы, редко распространены диффузно. На лице сыпь сливается, формируя крупные очаги, часто сопровождается зудом. По мере развития кожных элементов происходит и их спонтанное вскрытие. На месте везикул или пустул формируются эрозии, склонные к кровоточивости и сливанию, в результате чего образуются большие пораженные участки, покрывающиеся в последующем геморрагической коркой. Спустя 1–2 нед корки отпадают, температура тела нормализуется. Общая продолжительность заболевания до 3 нед. Рецидивы возможны, обычно протекают легко, общее состояние больного при этом не страдает. У отдельных пациентов возможна диарея, описаны гнойные отиты, пиодермия, сепсис. Летальность при таких осложнениях достигает до 15% [10–12].

Приводим описание находившегося под нашим наблюдением пациента с герпетиформной экземой Капоши, ассоциированной с герпетической инфекцией.

Клинический случай. Мальчик в возрасте 3 мес 29 дней поступил в Республиканскую клиническую инфекционную больницу с диагнозом: «Корь? Пиодермия? Аллергодерматоз?».

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности, 1-х родов на сроке 38 нед. Масса тела при рождении 3800 г; на грудном вскармливании по настоящее время. Период новорожденности протекал без особенностей. В возрасте 1,5 мес у ребенка отмечались впервые проявления atopического дерматита, быстро распространившегося на конечности и туловище. По рекомендациям аллерголога принимали антигистаминные препараты, местную терапию эмолентами с частично положительным эффектом, однако полной ремиссии достичь не удалось. Вакцинирован только БЦЖ и от гепатита В.

Анамнез заболевания. Заболел остро с подъема температуры тела до 37,3 °С, стал капризным, вялым, беспокойным. С первых часов заболевания мать ребенка заметила появление высыпаний на коже волосистой части головы в виде папул и мелких везикул, наполненных серозной жидкостью. В последующем сыпь распространилась, увеличились размеры отдельных элементов. Через несколько часов на волосистой части головы, лице, ушных раковинах, шее сыпь стала обильной в виде сгруппированных везикул, температура тела поднялась до 38,4 °С. На 2-е сутки от начала заболевания ребенок вялый, температура тела 38,9 °С, на волосистой части головы, лице, шее, верхней части туловища сыпь сливная (папулы, везикулы, пустулы, корки). На слизистых оболочках сыпи не было. Участковым педиатром, вызванным на дом, ребенок направлен в Республиканскую клиническую инфекционную больницу им. проф. А.Ф. Агафонова г. Казани с диагнозом «Корь? Пиодермия? Аллергодерматоз?».

Таблица 1. Результаты исследований, проведенных в 1-е сутки после госпитализации (2-й день болезни)
Table 1. The results of studies conducted on the first day after hospitalization

Исследование	Результат
Анализ периферической крови	Лейкоцитоз, абсолютный и относительный моноцитоз, нейтрофилия, незначительное повышение уровня гемоглобина
Биохимический анализ крови	Аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, билирубин общий и прямой, глюкоза в пределах возрастной нормы
Маркеры воспаления	Повышение уровня С-реактивного белка в 5 раз выше нормы, антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, ферритин — в пределах нормы
Бактериологический посев с кожи (с наибольшего скопления высыпаний)	Выделен <i>S. aureus</i> 10 ⁵ КОЕ/мл
Серологическое исследование на IgM к вирусу кори методом ИФА	Не обнаружены
Мазок из носоглотки на РНК вируса кори методом ПЦР	РНК вируса кори не обнаружена
Мазок из носоглотки на РНК SARS-Cov-2	РНК SARS-Cov-2 не обнаружена
Кровь на ВИЧ, вирусные гепатиты, сифилис	Результат — отрицательный
Исследование крови, мочи на стерильность	Роста микрофлоры не выявлен

Примечание. ИФА — иммуноферментный анализ; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Эпидемиологический анамнез. Ребенок поступил на 15-й день контакта по кори. За пределы РФ, Республики Татарстан не выезжал. За 2 нед до возникновения настоящего заболевания у отца ребенка были проявления *herpes labialis*.

Объективные параметры на момент первичного осмотра в отделении (2-й день болезни, 2-й день экзантемы). Общее состояние средней тяжести за счет интоксикации, выраженной экзантемы. Высыпания на коже волосистой части головы, лица, шеи обильные, представляли собой массивные скопле-

ния корочек, везикул, папул. Местами трещины, крупные участки эрозивных мокнущих полей после отпадения толстых корок на фоне гиперемии, отечной, сухой кожи (рис. 1). В верхней части туловища, на проксимальных отделах рук и на кистях элементы пятнисто-папулезного и везикулезного характера. Лицо больного одутловато, за счет этого глазные щели сужены, на лбу, подбородке, левой щеке папулы, корочки. Изменения в ротоглотке соответствовали клинической картине катарального фарингита. Остальные видимые сли-



Рис. 1. Массивные корочки, трещины, крупные участки эрозивных мокнущих полей на фоне гиперемии, отечной, сухой кожи (а) и в области волосистой части головы, ушных раковин (б).

Fig. 1. Massive crusts, cracks, large areas of erosive weeping fields against the background of hyperemic, edematous, dry skin (a) and in the scalp, auricles (b).

Таблица 2. Результаты исследований, проведенных в динамике процесса с учетом коррекции диагноза в 4-й день после госпитализации (5-й день болезни)

Table 2. The results of studies conducted in the dynamics of the process, taking into account the correction of the diagnosis during hospitalization

Исследование	Результат
Анализ периферической крови	Абсолютный лимфоцитоз, относительный нейтрофилез, нормальный уровень лейкоцитов
Биохимический анализ крови	Концентрация аспартатаминотрансферазы выше нормы в 2 раза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, билирубин общий и прямой, глюкоза в пределах возрастной нормы
Маркеры воспаления	Уровень С-реактивного белка в 6 раз выше нормы, антистрептолизина-О, ревматоидного фактора, ферритина — в пределах нормы
Серологическое исследование на IgM, IgG к вирусу простого герпеса (ВПГ-1, 2) методом ИФА	IgM обнаружены с коэффициентом позитивности 10,54, IgG обнаружены в титре 1:200
Исследование методом ПЦР соскоба эпителиальных клеток ротоглотки, крови на ДНК ВПГ-1, 2, ВГЧ-6, ЭБВ, ЦМВ	В соскобе эпителиальных клеток ротоглотки и крови обнаружена ДНК ВПГ-1, 2. ДНК ЭБВ, ВГЧ-6, ЦМВ в исследуемых образцах не обнаружены
Посев с кожи пораженных участков на грибы	Грибы в исследуемом образце не обнаружены
Исследование кала на ПКФ и УПБ	ПКФ и УПБ в кале не обнаружены
Исследование кала на РНК ротавируса методом ПЦР	РНК ротавируса в кале не обнаружена

Примечание. ВПГ-1, -2 — вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов; ИФА — иммуноферментный анализ; ВГЧ-6 — вирус герпеса человека 6-го типа; ЭБВ — Эпштейна–Барр вирус; ЦМВ — цитомегаловирус; ПКФ — патогенная кишечная флора; УПБ — условно-патогенная кишечная флора; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

зистые оболочки физиологической окраски, умеренной влажности, свободны от сыпи. Умеренная шейная лимфаденопатия (передне- и заднешейных лимфатических узлов) с максимальным размером подчелюстных лимфатических узлов до 2,0 см. При этом они умеренно болезненные, плотноэластической консистенции, подвижные, кожа над ними не изменена. Носовое дыхание свободное, выделений из носа нет. В легких, сердце отклонений не выявлено. Живот доступен пальпации, равномерно участвовал в акте дыхания, безболезненный, печень выступала из-под края реберной дуги на 1,5 см, эластической консистенции, безболезненная, подвижная, поверхность гладкая, край острый, ровный, селезенка не увеличена.

Результаты лабораторных исследований, проведенных в первые сутки пребывания в стационаре, представлены в табл. 1. С 1-го дня госпитализации ребенок получал антибактериальную, дезинтоксикационную, противовоспалительную терапию внутривенно, пробиотики внутрь, препарат интерферона- $\alpha/2\beta$ с аскорбиновой кислотой ректально, местные антисептики.

Однако к 5-му дню болезни состояние ребенка не улучшалось, он продолжал лихорадить до 39,6 °С, температура была практически торпидна к действию антипиретиков. Мальчик был очень вялым, капризным, плохо сосал, высыпания нарастали, в том числе увеличился и ареал их рас-

пространения: верхняя часть туловища, проксимальные отделы рук. На волосистой части головы, шее, в области ушных раковин образовались конгломераты из массивных корок, просматривались трещины (рис 3). Ребенок беспокоился из-за зуда



Рис. 2. Кожный процесс в динамике на фоне терапии ацикловиrom (2-й день применения препарата). Элементы тушированы раствором фукоцина.

Fig. 2. Skin process in dynamics against the background of acyclovir therapy (2nd day of drug use). The elements were quenched with a solution of fucorcin.



Рис. 3. Необильные корочки на месте высыпаний на волосистой части головы, на шее (тушированы раствором фукоцина).

Fig. 3. Small crusts at the site of rashes on the scalp, on the neck (stewed with a solution of fucorcin).

в области высыпаний на волосистой части головы, лице, ушных раковинах, особенно в местах их скопления. Врачебным консилиумом высказано предположение, что у ребенка с атопическим дерматитом, младенческой, распространенной, тяжелой формой имеется инфекция, вызванная вирусом простого герпеса и протекающая в форме «герпетической экземы Капоши», осложненная наложением вторичной бактериальной инфекции. С учетом диагноза расширен спектр исследований, результаты их представлены в табл. 2.

К лечению был добавлен ацикловир внутривенно из расчета 60 мг/кг в суточной дозе, разделенной на 3 приема, иммуноглобулин человека для внутривенного введения 2 инъекции. Уже после первого введения ацикловира температура тела начала снижаться. В последующем (со 2-го дня терапии ацикловиром) отчетливо проявилась положительная динамика кожного процесса: перестали появляться новые элементы сыпи, имевшиеся папулы и везикулы быстро подсыхали в корочки, которые, в свою очередь, стали быстро отпадать, при этом не отмечалось образования крупных эрозивных мокнущих полей. Через 2 дня от начала применения ацикловира внутривенно и однократного введения иммуноглобулина человека существенно уменьшилась одутловатость лица, новых элементов не зарегистрировано, исчезли эрозивные мокнущие поля, папулы и везикулы трансформировались в корочки, уменьшилась площадь высыпаний (рис. 2). Температура тела нормализовалась с 3-го дня приема ацикловира. Пациент получал его в течение 10 дней, в последующем был переведен на прием препарата внутрь до 21-го дня. Выписан на 15-й день болезни. Наблюдение за пациентом продолжается.

Самочувствие при выписке удовлетворительное, на коже лица, волосистой части головы необильные корочки на месте высыпаний (рис. 3), мокнутий, трещин, новых папул, везикул нет. Кожа на месте отпавших корочек депигментирована. На туловище, руках сохранялись единичные мелкие корочки, небольшие участки депигментации. Сон, аппетит ребенка нормализовались, отклонений состояния других органов и систем не выявлено. В анализе периферической крови сохранялись незначительные лейкоцитоз, лимфоцитоз; в биохимическом анализе крови повышенный уровень аспартатаминотрансферазы, в крови ДНК вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов методом ПЦР не определялась.

Заключение

Различные кожные изменения, имеющие временную связь с длительной температурной реакцией, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией с высокой вероятностью могут указывать на герпетическую природу заболевания [3, 21, 22]. Можно констатировать, что рекуррентные респираторные заболевания, инфекционный процесс в форме рецидивирующего мононуклеозоподобного синдрома, хронические рецидивирующие стоматиты, длительный субфебрилитет, «немотивированная» лихорадка и т.д. как у детей, так и у взрослых пациентов, требуют расширенного обследования для выявления маркеров активации герпесвирусов [2, 3]. Надеемся, что представленный клинический случай поможет сохранить настороженность врачей педиатров, инфекционистов, аллергологов, дерматологов в отношении этой группы инфекций.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Нестерова И.В., Малиновская В.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. Интерфероно- и иммунотерапия в лечении нетипично протекающих инфекционно-воспалительных заболеваний у детей и взрослых. М.: Carpicorn Publishing, 2020; 365. [Nesterova I.V., Malinovskaya V.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A. Interferon and immunotherapy in the treatment of atypical infectious and inflammatory diseases in children and adults. M.: Carpicorn Publishing, 2020; 365. (in Russ.)]
2. Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Хасанова Г.Р. Кольцевидная эритема и герпетические инфекции у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 66: (5): 207–212. [Fatkulmina G.R., Anoxin V.A., Hasanova G.R. Erythema annulare and herpetic infections in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2021; 66: (5): 207–212. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–207–212
3. Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Сабитова А.М. Фигурная эритема и герпетические инфекции у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2022; 67: (5): 203–210. [Fatkulmina G.R., Anoxin V.A., Sabitova A.M. Figured erythema and herpetic infections in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2022; 67: (5): 203–210. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–203–210
4. Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А., Стадникова А.С., Таганов А.В. Клинические проявления инфекции простого герпеса у детей, страдающих atopическим дерматитом. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63: (6): 15–22. [Tamrazova O.B., Chebotareva T.A., Stadnikova A.S., Taganov A.V. Clinical manifestations of herpes simplex virus infection in children with atopic dermatitis. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2018; 63: (6): 15–22. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–6–15–22
5. Самсыгина Г.А. Герпес-вирусные инфекции у детей. CONSILIUM MEDICUM. Педиатрия 2016; 2: 18–23. [Samsygina G.A. Herpes virus infections in children. CONSILIUM MEDICUM. Pediatriya 2016; 2: 18–23. (in Russ.)]
6. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2013. [Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. Herpesvirus infections in humans. Guide for doctors. SPb.: SpetsLit, 2013. (in Russ.)]
7. Мазанкова Л.Н., Горбунов С.Г. Инфекционные болезни у детей: актуальность и междисциплинарные аспекты подготовки педиатров в системе последилового образования врачей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012; 1: 4–7. [Mazankova L.N., Gorbunov S.G. Infectious diseases in children: relevance and interdisciplinary aspects of training pediatricians in the system of postgraduate education of doctors. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2012; 1: 4–7. (in Russ.)]
8. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей. М., МАКС Пресс, 2008; 140. [Bokovoi A.G. Herpes virus infections in children. M., MAX Press, 2008; 140. (in Russ.)]
9. Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Джафарова А.Н. Диссеминированные герпетические инфекции у детей на современном этапе. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60: (5): 174–178. [Fatkulmina G.R., Anokhin V.A., Dzhaifarova A.N. Disseminated herpetic infections in children at the present stage. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2015; 60: (5): 174–178. (in Russ.)]
10. Вахитов Х.М., Махмутова А.Г., Зиятдинова Л.М., Поспелов М.С. Герпетиформная экзема Капоши у ребенка первого года жизни. Казанский медицинский журнал 2020; 101: (3): 426–430. [Vahitov H.M., Mahmutova A.G., Ziyatdinova L.M., Pospelov M.S. Kaposi's eczema herpetic formis in a child of the first year of life. Kazanskii meditsinskii zhurnal. 2020; 101: (3): 426–430. (in Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2020–426
11. Охлопков В.А., Зубарева Е.Ю., Новиков Ю.А., Сукач М.С., Лекавичус И.Ю. Герпетиформная экзема Капоши как осложнение atopического дерматита. Клиническая дерматология и венерология 2014; 12(4): 27–29. [Okhlopkov V.A., Zubareva E.Yu., Novikov Yu.A., Sukach M.S., Lekavichus I.Yu. Kaposi varicelliform eruption as a complication of atopic dermatitis. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2014; 12(4): 27–29. (in Russ.)]
12. Гараева З.Ш., Юсупова Л.А., Юнусова Е.И., Мавлютова Г.И., Хасанова А.А. Герпетиформная экзема Капоши. Фатматека. 2022; 10: 84–87. [Garaeva Z.Sh., Yusupova L.A., Yunusova E.I., Mavlyutova G.I., Hasanova A.A. Kaposi's eczema herpetic formis. Fatmateka 2022; 10: 84–87. (in Russ.)] DOI: 10.18565/pharmateca.2022.10.84–87
13. Дудникова Э.В., Кобзева Н.Н., Приходская Е.С., Беседина Е.А., Педченко Е.Г. Особенности клинического течения atopического дерматита у детей раннего возраста. Медицинский вестник Юга России 2013; 3: 44–47. [Dudnikova E.V., Kobzeva N.N., Prihodskaja E.S., Besedina E.A., Pedchenko E.G. Certain peculiarities of the clinical course of atopic dermatitis in children's early age. Meditsinskii Vestnik Yuga Rossii 2013; 3: 44–47. (in Russ.)] DOI: 10.21886/2219–8075–2013–3–44–47
14. Стародубов В.И., Улумбекова Г.Э. Здравое охранение России: проблемы и решения. ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ 2015; 1(1): 18. [Starodubov V.I., Ulumbekova G.E. Russian healthcare: problems and solutions. ORGZDRAV: Novosti. Mneniya. Obuchenie. Vestnik VShOUZ 2015; 1(1): 18. (in Russ.)]
15. Стадникова А.С., Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А. Роль генетических детерминант и нарушений в системном и местном иммунитете в этиологии и патогенезе герпетической экземы (экземы Капоши). Детские инфекции 2016; 15(3): 42–45. [Stadnikova A.S., Tamrazova O.B., Chebotareva T.A. The role of genetic determinants and disorders in systemic and local immunity in the etiology and pathogenesis of herpetic eczema (Kaposi's eczema). Detskie Infektsii 2016; 15(3): 42–45. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072–8107–2016–15–3–42–45
16. Стадникова А.С., Тамразова О.Б., Чеботарева Т.А. Случай герпетической экземы у ребенка с врожденным ихтиозом и atopическим дерматитом. Детские инфекции 2017; 16(1): 65–68. [Stadnikova A.S., Tamrazova O.B., Chebotareva T.A. The case of herpetic eczema in a child with congenital ichthyosis and atopic dermatitis. Detskie infektsii 2017; 16(1): 65–68. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072–8107–2017–16–1–65–68
17. Лесина О.Н., Коннова О.А., Никольская М.В. Инфекционные экзантемы — вопросы клинической диагностики (материал для лекции в рамках повышения квалификации врачей). Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2016; 3: 35–41. [Lesina O.N., Konnova O.A., Nikolskaya M.V. Infectious exanthemas — problems of clinical diagnosis (the material of the lectures within training course for physicians). Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie 2016; 3: 35–41. (in Russ.)]
18. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Вишнева Е.А. и др. Atopический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. Вопросы современной педиатрии 2016; 15(3): 279–294. [Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Kubanova A.A., Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Vishneva E.A. et al. Atopic dermatitis in children: Current clinical guidelines for diagnosis and therapy. Voprosy sovremennoi pediatrii 2016; 15(3): 279–294. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v15i3.1566

19. Стадникова А.С., Тамразова О.Б., Тебенков А.В., Ермакова М.Н. Клинико-эпидемиологические особенности течения экземы Капоши у детей. Consilium Medicum Педиатрия (прил.) 2016; 1: 46–51. [Stadnikova A.S., Tamrazova O.B., Tebenkov A.V., Ermakova M.N. Clinical and epidemiological features of the course of eczema in children's sarcoma. Consilium Medicum. Pediatriya (suppl.) 2016; 1: 46–51. (in Russ.)]. DOI: 10.26442/2413–8460_2016.1.46–51
20. Исаков В.А., Исаков Д.В., Айзсилниекс О.В. Перспективы местной терапии больных рецидивирующей герпетической инфекцией. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение 2017; 1: 51–56. [Isakov V.A., Isakov D.V., Ayzsilnieks O.V. Prospects for the topical therapy in patients with relapsing herpes infection. Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie 2017; 1: 51–56. (in Russ.)] DOI: 10.24411/2305–3496–2017–00022
21. Сорокина Е.В. Эритема кольцевидная центробежная Дарье, ассоциированная с активацией хронической инфекции, вызванной вирусами семейства *Herpesviridae*. Клиническая дерматология и венерология 2012; 6: 33–38. [Sorokina E.V. Erythema annular centrifugal Darrieus associated with activation of chronic infection caused by viruses of the *Herpesviridae* family. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2012; 6: 33–38. (in Russ.)]
22. Масюкова С.А., Сорокина Е.В. Особенности этиопатогенеза эритемы кольцевидной центробежной Дарье. Врач 2011; 1: 24–27. [Masyukova S.A., Sorokina E.V. Features of the etiopathogenesis of erythema of the annular centrifugal Daria. Vrach 2011; 1: 24–27. (in Russ.)]

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Острое повреждение почек как дебют муковисцидоза у ребенка 1-го года жизни

А.И. Сафина¹, Т.В. Михайлова¹, И.И. Закиров¹, И.М. Сулейманова²

¹Казанская государственная медицинская академия, филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГБУЗ «Городская детская больница №1» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Acute kidney injury as the onset of cystic fibrosis in a child of 1 year of age

A.I. Safina¹, T.V. Mikhailova¹, I.I. Zakirov¹, I.M. Suleimanova²

¹Kazan State Medical Academy, Branch Campus of the Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

²City Children's Hospital No. 1, Kazan, Russia

Ранняя диагностика муковисцидоза остается актуальной проблемой, несмотря на проводимый всеобщий неонатальный скрининг. Уникальность представленного клинического случая заключается в нетипичном дебюте муковисцидоза у ребенка раннего возраста с проявлением острого повреждения почек. Внезапно развившееся тяжелое общее состояние у ребенка было обусловлено острым повреждением почек III стадии по тяжести (выраженная вялость, анурия на протяжении 14 ч, повышение концентрации креатинина в крови до 121 мкмоль/л, снижение скорости клубочковой фильтрации до 17,4 мл/мин), декомпенсированным метаболическим алкалозом с гипокалиемией, гипонатриемией, гипокальциемией (рН 7,6, K⁺ 2,6 ммоль/л, Na⁺ 118 ммоль/л, Ca²⁺ 0,96 ммоль/л, HCO₃⁻ 35,5 ммоль/л). Наблюдаемые нарушения кислотно-основного состояния и электролитного обмена были обусловлены развитием у ребенка синдрома псевдо-Барттера. Для профилактики острого повреждения почек у пациента с муковисцидозом важно своевременное возмещение электролитов и воды в целях предупреждения развития синдрома псевдо-Барттера, эксикоза и гиповолемии.

Ключевые слова: дети, острое повреждение почек, муковисцидоз, синдром псевдо-Барттера, клинический случай.

Для цитирования: Сафина А.И., Михайлова Т.В., Закиров И.И., Сулейманова И.М. Острое повреждение почек как дебют муковисцидоза у ребенка 1-го года жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(5): 85–88. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-85-88

Early diagnosis of the cystic fibrosis remains an urgent problem, despite ongoing nationwide neonatal screening. The uniqueness of the presented clinical case lies in the atypical onset of cystic fibrosis in a young child with clinical manifestations of acute kidney injury. The suddenly developed severe general condition in a child was due to manifestations of acute renal injury of the third stage (severe lethargy, anuria for 14 hours, an increase in blood creatinine to 121 μmol/L, a decrease in glomerular filtration rate to 17.4 mL/min), decompensated metabolic alkalosis with hypokalemia, hyponatremia, hypocalcemia (pH 7.6, K⁺ 2.6 mmol/L, Na⁺ 118 mmol/L, Ca²⁺ 0.96 mmol/L, HCO₃⁻ 35.5 mmol/L). The observed disturbances in acid-base status and electrolyte metabolism were manifestations of the pseudo-Bartter syndrome. For the prevention of acute kidney injury in a patient with cystic fibrosis, timely electrolyte and fluid management is important to prevent the development of pseudo-Bartter's syndrome, exsiccosis and hypovolemia.

Key words: children, acute kidney injury, cystic fibrosis, pseudo-Bartter syndrome, clinical case.

For citation: Safina A.I., Mihajlova T.V., Zakirov I.I., Sulejmanova I.M. Acute kidney injury as the onset of cystic fibrosis in a child of 1 year of age. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(5): 85–88 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-85-88

Муковисцидоз — системное, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание, обусловленное мутациями в гене *CFTR* (трансмембранный регулятор проводимости муковисцидоза)

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Сафина Асия Ильдусовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии им. проф. Е.М. Лепского Казанской государственной медицинской академии, филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-3261-1143

e-mail: safina_asia@mail.ru

Михайлова Татьяна Владимировна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии им. проф. Е.М. Лепского Казанской государственной медицинской академии, филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-3632-220X

Закиров Ильнур Илгизович — к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии им. проф. Е.М. Лепского Казанской государственной медицинской академии, филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-2611-1580

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Сулейманова Ирина Маратовна — врач-педиатр Детской городской больницы №1, ORCID: 0009-0001-2073-5771

420034 Казань, ул. Декабристов, д. 125 А

и характеризующееся поражением желез внешней секреции. В настоящее время с целью ранней диагностики заболевания используется неонатальный скрининг [1]. В нашем наблюдении муковисцидоз у ребенка первых месяцев жизни манифестировал синдромом псевдо-Барттера и острым повреждением почек. Диагностический поиск причины острого повреждения почек обусловил необходимость исключения различных состояний, в том числе такой тубулопатии, как синдрома Барттера.

Согласно данным статистики в 40–79% случаев острая почечная недостаточность у детей обусловлена преренальными причинами. Уменьшение объема жидкости в организме (гиповолемия) служит важным фактором риска острого повреждения почек. Уменьшение эффективного объема артериальной крови приводит к снижению артериального давления и нарушению перфузии жизненно важных органов, централизации кровообращения, снижению почечного кровотока с шунтированием крови на уровне кортико-медуллярной зоны. При этом в результате

ишемии и гипоксии кортикального слоя происходит отек интерстициальной ткани и некроз канальцев почек. Выраженность острого повреждения почек зависит от тяжести и длительности состояния дегидратации, своевременности восполнения объема циркулирующей крови и нормализации почечного кровотока [2]. Состояние гиповолемии и электролитные нарушения с метаболическим алкалозом могут наблюдаться у пациентов с синдромом Барттера.

Синдром Барттера — наследуемое по аутосомно-рецессивному типу заболевание, обусловленное нарушением реабсорбции натрия, калия и хлоридов в толстом восходящем колоне петли Генле, характеризующееся гипокалиемией, гипонатриемией, гипохлоремией, метаболическим алкалозом, а также полиурией, полидипсией и гиперренинемическим гиперальдостеронизмом [3]. При этом важное значение для дифференциальной диагностики синдрома Барттера с внепочечным генезом электролитных нарушений имеет повышенная экскреция с мочой электролитов и полиурия. При синдроме псевдо-Барттера, наблюдаемом у больных с муковисцидозом, изначально функция почек не нарушена. Важное значение имеют хронические потери натрия и хлоридов с потом, которые сопровождается увеличением реабсорбции натрия и бикарбонатов в дистальных почечных канальцах в обмен на повышенную секрецию ионов водорода и калия, что приводит к развитию гипокалиемии и метаболического алкалоза. Основными клиническими проявлениями синдрома псевдо-Барттера служат нарастающая слабость, потеря аппетита, повторные срыгивания, рвота, диарея или задержка стула, связанные с парезом кишечника, потеря массы тела. В тяжелых случаях возможно развитие аритмии, гиповентиляции с гипоксией и гиперкапнией, церебральных нарушений в виде судорог, ступора. Хроническая потеря солей при муковисцидозе может возрастать из-за повышенного потоотделения в жаркое время года, при лихорадочных состояниях, недостаточном поступлении их с пищей, усугубляться потерей электролитов при рвоте, диарее [4–7]. В отдельных случаях возможно развитие тяжелой дегидратации, артериальной гипотензии с развитием острого повреждения почек.

Клинический случай. Девочка в возрасте 5 мес поступила в приемное отделение Детской городской больницы №1 Казани в тяжелом состоянии с клиническими проявлениями эксикоза III степени, острой почечной недостаточности: выраженная слабость, отказ от еды и питья, отсутствие диуреза на протяжении 14 ч. При объективном осмотре обращали внимание выраженная вялость, сухость и бледность кожных покровов, сниженный тургор тканей, западение большого родничка, глазных яблок, тахикардия (частота сердечных сокращений до 150–160 уд/мин) при частоте дыхания 32 в минуту, дефицит массы тела

менее 3-го перцентиля (масса тела 5,0 кг, рост 65 см). Подкожная жировая клетчатка развита слабо, равномерно. Лимфатические узлы не увеличены. Телосложение правильное, костно-мышечная недостаточности, аускультативных изменений в легких не наблюдалось. При исследовании сердечно-сосудистой системы отмечались тахикардия, приглушенность сердечных тонов. При физикальном обследовании живот правильной формы, паренхиматозные органы не увеличены.

Анамнез жизни. Девочка от первой беременности, протекавшей на фоне коронавирусной инфекции COVID-19 на сроке 27 нед, от первых родов на сроке 41 нед путем экстренного кесарева сечения по поводу эклампсии у беременной. Масса тела при рождении 3050 г, длина 50 см. До 4 мес находилась на смешанном вскармливании, грудное молоко составляло 2/3 суточного объема кормления, с 4 мес переведена на искусственное вскармливание адаптированной смесью «Нестажен» в полном объеме: по 150 мл каждые 3 ч с ночным перерывом. Не было указаний на наличие синдрома срыгивания у ребенка. В 3-месячном возрасте перенесла острый бронхит, в качестве терапии получала ингаляции с амброксолом с хорошим эффектом.

Из анамнеза заболевания известно, что с 2-месячного возраста у девочки наблюдалась плохая прибавка массы тела (за 1-й месяц — 700 г, за 2-й месяц — 200 г, за 3-й месяц — 500 г, за 4–5-й месяцы — 550 г), с рождения кашицеобразный стул до 4–6 раз в сутки с жирным блеском. За 3 дня до поступления в стационар у ребенка появилось резкое снижение аппетита, отказ от еды, вялость, снижение диуреза, при этом не было указаний на предшествующую диарею, рвоту, использование каких-либо лекарственных препаратов, возможное отравление.

При поступлении в стационар наблюдались клинко-лабораторные проявления острой почечной недостаточности: анурия на протяжении 14 ч, выраженное повышение концентрации креатинина в крови до 121 мкмоль/л (норма 18–35 мкмоль/л), мочевины — до 11 ммоль/л (норма 1,8–6,4 ммоль/л), снижение скорости клубочковой фильтрации — до 17,4 мл/мин (норма 65–100 мл/мин), согласно критериями диагностики острого повреждения почек такие параметры соответствуют III стадии по тяжести [1]. По данным исследования кислотно-основного состояния крови выявлен декомпенсированный метаболический алкалоз с гипонатриемией, гипокальциемией: pH 7,5, K^+ 3,5 ммоль/л, Na^+ 120 ммоль/л, Ca^{2+} 0,9 ммоль/л, HCO_3^- 34,6 ммоль/л, что не является характерными лабораторными признаками олигоанурической стадии острой почечной недостаточности. В целях дифференциальной диагностики причин острого повреждения почек было проведено ультразвуковое исследование почек

и мочевыводящих путей для исключения признаков нарушения уродинамики, окклюзии почечных сосудов, паренхиматозного заболевания почек: изменения размеров, структуры паренхимы почек не выявлены. В лабораторных анализах мочи наблюдалась микрогематурия (по данным микроскопии — 8–10 в поле зрения), незначительная протеинурия до 0,066 г/л, в последующем — преходящая лейкоцитурия (по данным микроскопии — 18–20 в поле зрения). Скорее всего, это стало результатом дистрофических изменений в почках при их остром повреждении. По данным общего и биохимического анализов крови были исключены такие причины острого повреждения почек, как гемолитическая анемия, системный воспалительный, в том числе инфекционный, процесс. Исследование уровня альбуминов крови для выявления преренальной почечной недостаточности, обусловленной гипоальбуминемией, не выявило отклонение от нормы (55,6 г/л). Кроме того, проведены электрокардиографическое и ультразвуковое исследования сердца, по результатам которых исключено снижение минутного объема сердца как еще одна возможная причина острого повреждения почек. Убедившись, что острая почечная недостаточность носит преренальный характер в результате эксикоза и гиповолемии, мы провели инфузионную терапию 0,9% раствором натрия хлорида до достижения нормоволемии под контролем диуреза. На 2-е сутки терапии общее состояние ребенка значительно улучшилось, появился аппетит, купированы признаки эксикоза, почти полностью восстановлен диурез (жидкость внутрь и парентерально — 1000 мл, суточный диурез — 600 мл). По лабораторным данным, уровень креатинина в крови снизился до 77 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации увеличилась до 27,5 мл/мин, но сохранялись изменения в виде декомпенсированного метаболического алкалоза, гипонатриемии, гипокалиемии и гипокальциемии (pH 7,6, K^+ 2,6 ммоль/л, Na^+ 118 ммоль/л, Ca^{2+} 0,96 ммоль/л, HCO_3^- 35,5 ммоль/л). Продолжена инфузионная терапия 0,9%-м раствором натрия хлорида с коррекцией гипокалиемии. На 5-е сутки лечения удалось в значительной степени купировать электролитные нарушения (K^+ 4,3 ммоль/л, Na^+ 135 ммоль/л, Ca^{2+} 1,04 ммоль/л), метаболический алкалоз (pH 7,47, HCO_3^- 24,8 ммоль/л), нормализовать водный баланс (жидкость внутрь и парентерально — 1225 мл, суточный диурез — 877 мл). В динамике наблюдалось также улучшение фильтрационной функции почек (креатинин крови 48 мкмоль/л, мочевины 2,5 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации 44,3 мл/мин).

Дальнейшее обследование требовалось по поводу клинических проявлений белково-энергетической недостаточности тяжелой степени. Несмотря на сбалансированное вскармливание на протяжении первых месяцев жизни, девочка плохо прибавляла в массе,

с рождения имелись изменения характера и консистенции стула в виде кашицеобразного до 4–6 раз в сутки с примесью жира. В копрограмме обнаружено содержание нейтрального жира в повышенном количестве, что указывало на возможную недостаточность функции поджелудочной железы. С целью более точной оценки экзокринной функции поджелудочной железы проведено исследование панкреатической эластазы кала, получен результат 15 мкг/г, что соответствовало выраженной недостаточности функции поджелудочной железы. Ультразвуковое исследование поджелудочной железы не выявило изменений формы и размеров, отмечалось нарушение структуры в виде диффузного повышения эхогенности паренхимы органа. Известно, что у детей наиболее частой причиной недостаточности функции поджелудочной железы служит наследственное заболевание муковисцидоз. Неонатальный скрининг на муковисцидоз у девочки был проведен дважды: первый результат показал пограничное значение, второй — без отклонений от нормы. С учетом клинических проявлений белково-энергетической недостаточности тяжелой степени в результате недостаточности функции поджелудочной железы, нарушений водно-электролитного баланса для исключения муковисцидоза ребенок был направлен в Детскую республиканскую клиническую больницу МЗ РТ для исследования хлоридов пота. В результате трижды получено значительное превышение нормы — 92, 102 и, 115 ммоль/л. На основании результатов обследования ребенку был выставлен диагноз: муковисцидоз, легочно-кишечная форма, тяжелое течение. Хроническая панкреатическая недостаточность тяжелой степени. Белково-энергетическая недостаточность 3-й степени. Синдром псевдо-Бартера. Острое повреждение почек III стадии, восстановительный период. По основному диагнозу ребенку была назначена патогенетическая терапия: питание с повышенной калорийностью из расчета 160 ккал/кг/сут, дотация NaCl, с заместительной целью недостаточности функции поджелудочной железы — микросферические ферменты в дозе 6000 МЕ/кг/сут, с желчегонной целью — препараты урсодезоксихолевой кислоты из расчета 15 мг/кг/сут, жирорастворимые витамины А (5000 МЕ/сут), D (1500 МЕ/сут), Е (25 мг/сут), К (2 мг/сут), для улучшения отхождения вязкой мокроты из дыхательных путей — ингаляции с дорназой альфа и кинезитерапия. На амбулаторном этапе оказания медицинской помощи, помимо диспансерного наблюдения пульмонологом и педиатром по поводу основного заболевания, ребенок нуждался также в наблюдении нефрологом с регулярным контролем функции почек в динамике до полного их восстановления.

С целью профилактики синдрома псевдо-Бартера пациентам с муковисцидозом важно проводить контроль уровня электролитов крови, особенно детям раннего возраста, профилактически назначать

препарат натрия из расчета 1–2 ммоль/кг/сут в виде поваренной соли (1/5–1/6 чайной ложки примерно соответствует 15 ммоль NaCl), солевых растворов, предназначенных для пероральной регидратации. Лечебные мероприятия синдрома псевдо-Барттера сводятся к регидратации, восполнению дефицита натрия, калия, хлоридов. Коррекция гипокалиемии осуществляется внутривенным введением 7,5% раствора хлорида калия с последующим переходом на комбинированный, а затем пероральный путь введения при стойкой нормализации уровня калия и исчезновении симптомов гипокалиемии. Пероральное введение хлорида калия возможно при снижении концентрации калия от 3,5 до 3,0 ммоль/л, в отсутствие изменений на электрокардиограмме; внутривенная терапия показана при снижении

концентрации калия менее 2,5 ммоль/л, а также при наличии изменений на электрокардиограмме, длительном нарушении состояния ребенка. Терапевтическая доза калия составляет 2–4 ммоль/кг и более в зависимости от уровня его в крови. Отмена терапии проводится постепенно, после полной и стойкой нормализации уровня электролитов в крови [7–9].

Заключение

Для профилактики острого повреждения почек у пациента с муковисцидозом важно своевременное возмещение электролитов и воды для предупреждения развития синдрома псевдо-Барттера, недопущение нарастания эксикоза и гиповолемии, особенно при инфекционных заболеваниях с гипертермией, рвотой и диареей, в жаркое время года.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. *Acta Paediatr* 2020; 109(5): 893–899. DOI: 10.1111/apa.15155
2. Андрусева А.М., Камышова Е.С., Захарова Е.В. Острое почечное повреждение. Клинические практические рекомендации KDIGO (основные положения). *Нефрология и диализ* 2012; 14(2): 86–94. [Andruseva A.M., Kamyshova E.S., Zaharova E.V. Acute kidney injury. *Clinical Practice Guidelines KDIGO. Nefrologiya i dializ* 2012; 14(2): 86–94. (in Russ.)]
3. Fremont O.T., Chan J.C.M. Understanding Bartter syndrome and Gitelman syndrome. *World J Pediatr* 2012; 8(1): 25–30. DOI: 10.1007/s12519-012-0333-9
4. Yalçın E., Kiper N., Doğru D., Özçelik U., Aslan A.T. Clinical features and treatment approaches in cystic fibrosis with pseudo-Bartter syndrome. *Ann Trop Paediatr* 2005; 25: 119–124. DOI: 10.1179/146532805X45719
5. Peremans L., Declercq D., Vande Velde S., De Bruyne R., Van Winckel M., Vande Walle J. et al. Acid-base disturbances in dehydrated patients with cystic fibrosis: four case reports with review of literature. *Acta Gastroenterol Belg* 2020; 83(2): 315–318
6. Mantoo M.R., Kabra M., Kabra S.K. Cystic Fibrosis Presenting as Pseudo-Bartter Syndrome: An Important Diagnosis that is Missed! *Indian J Pediatr* 2020; 87(9): 726–732. DOI: 10.1007/s12098-020-03342-8
7. Ашерова И.К., Капранов Н.И. Электролитные нарушения у больных муковисцидозом. *Вестник новых медицинских технологий* 2012; XIX(2): 96–98. [Asherova I.K., Kapranov N.I. Electrolyte disorders in patients with cystic fibrosis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii* 2012; XIX(2): 96–98. (in Russ.)]
8. Kapnadak S.G., Dimango E., Hadjiliadis D. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros* 2020; 19(3): 344–354. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.02.015
9. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куцев С.И., Авдеев С.Н., Полевиченко Е.В., Белевский А.С. и др. Кистозный фиброз (Муковисцидоз). Клинические рекомендации Союза педиатров России. 2021. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kucev S.I., Avdeev S.N., Polevichenko E.V., Belevskij A.S. et al. Cystic fibrosis. Clinical guidelines Union of Pediatricians of Russia. 2021. (in Russ.)] https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/372_2_. / Ссылка активна на 20.07.2023..

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Саркопеническое ожирение у ребенка с гликогенозом IXa типа в сочетании с эозинофильным эзофагитом и болезнью Легга–Кальве–Пертеса

А.В. Ишбулдина¹, Р.Ф. Рахмаева^{1,2}, А.А. Камалова^{1,2}, Д.В. Усова¹, А.М. Хазиева¹,
А.М. Нигматуллина¹, М.Ш. Зайнетдинова²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Sarcopenic obesity in a child with type IXa glycogenosis in combination with eosinophilic esophagitis and Legg–Calvé–Perthes disease

A.V. Ishbuldina¹, R.F. Rakhmaeva¹, A.A. Kamalova^{1,2}, D.V. Usova¹, A.M. Khazieva¹,
A.M. Nigmatullina¹, M.Sh. Zainetdinova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Представлено клиническое наблюдение за развитием саркопенического ожирения у ребенка с гликогеновой болезнью IXa типа. Причинами развития саркопенического ожирения стали, с одной стороны, отсутствие контроля за питанием ребенка: избыток легкоусвояемых углеводов, жиров и дефицит белка в фактическом питании и гиподинамия из-за наличия у ребенка ограничения двигательного режима вследствие перенесенных оперативных вмешательств по поводу болезни Пертеса, с другой. В статье отражены практические диетологические рекомендации ребенку со сложным сочетанием гликогеноза IX типа, саркопенического ожирения, болезни Пертеса, а также эозинофильного эзофагита.

Ключевые слова: дети, болезни накопления гликогена, гликогеноз IXa типа, эозинофильный эзофагит, болезнь Легга–Кальве–Пертеса, диетотерапия.

Для цитирования: Ишбулдина А.В., Рахмаева Р.Ф., Камалова А.А., Усова Д.В., Хазиева А.М., Нигматуллина А.М., Зайнетдинова М.Ш. Саркопеническое ожирение у ребенка с гликогенозом IXa типа в сочетании с эозинофильным эзофагитом и болезнью Легга–Кальве–Пертеса. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(5): 89–94. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-89-94

The article describes a clinical example of the development of sarcopenic obesity in a child with type IXa glycogen disease. The reasons for the development of sarcopenic obesity were, on the one hand, the lack of control over the child's nutrition: excess consumption of easily digestible carbohydrates, fats and lack of protein in the actual diet and inactivity due to a child's motor activity restriction in view of surgical interventions for Perthes' disease, on the other. The article provides practical recommendations on the example of prescribing diet therapy to a child with a complex combination of type IX glycogenosis, sarcopenic obesity, Perthes disease, and eosinophilic esophagitis.

Key words: children, glycogen storage disease, IXa glycogenosis, eosinophilic esophagitis, Legg–Calvé–Perthes disease, diet correction.

For citation: Ishbuldina A.V., Rakhmaeva R.F., Kamalova A.A., Usova D.V., Khazieva A.M., Nigmatullina A.M., Zainetdinova M.Sh. Sarcopenic obesity in a child with type IXa glycogenosis in combination with eosinophilic esophagitis and Legg–Calvé–Perthes. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(5): 89–94 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-89-94

Саркопеническое ожирение представляет собой клиническое и функциональное состояния, при которых сочетание ожирения и саркопении проявляется относительным увеличением жировой массы по отношению к мышечной массе [1–3]. При существовании этих двух состояний у одного

человека ожирение и саркопения взаимно усиливают вероятность неблагоприятных исходов [4]. Кроме того, сочетание нескольких тяжелых заболеваний могут служить коморбидным фоном, при котором одно заболевание усиливает отрицательное влияние другого. В представленном клиническом случае

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Ишбулдина Анастасия Владимировна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–7533–3489
e-mail: ishbuldinakgmu@mail.ru

Камалова Аэлита Асхатовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-педиатр диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0002–2957–680X

Рахмаева Разиля Фоатовна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-педиатр отделения медицинской реабилитации Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0001–6107–2233

Усова Дарья Васильевна — студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0009–6728–8428

Хазиева Алсу Маратовна — студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0007–8286–8821

Нигматуллина Алина Маратовна — студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0000–4835–2003

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Зайнетдинова Мадина Шигаповна — врач-педиатр диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0002–0767–541X

420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

наличие у пациента гликогеновой болезни IXa типа, эозинофильного эзофагита и болезни Легга–Кальве–Пертеса потребовало особого внимания на этапе диагностики, поскольку сочетание указанных нозологий значительно влияло на назначенную диетологическую коррекцию, терапию и дальнейший прогноз у данного ребенка.

Гликогеноз IX типа (болезнь Хага) — одна из самых мягких форм гликогеновых болезней. К клиническим проявлениям заболевания относятся задержка роста, гепатомегалия, синдром цитолиза, гиперлипидемия, гипогликемия, метаболический ацидоз, кетонурия. Заболевание характеризуется доброкачественным течением, с возрастом уменьшаются клинические симптомы и нормализуются биохимические показатели [5].

Эозинофильный эзофагит — хроническое иммуноопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся симптомами эзофагеальной дисфункции и выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки органа. Дети предъявляют жалобы, более характерные для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: изжога, боли за грудиной, необходимость длительно пережевывать пищу и запивать ее водой («медленноедящие и много пьющие» пациенты) [6].

Болезнь Легга–Кальве–Пертеса — форма патологии бедренной кости и тазобедренного сустава, относящаяся к группе остеохондропатий. Заболевание считается полиэтиологичным. Выделяют врожденные и приобретенные факторы риска. К первой группе относятся диспластические изменения скелета, ко второй — хроническое воспаление в области тазобедренного сустава на фоне инфекционного заболевания, травматического повреждения. Указанные факторы ведут к асептическому некролизу головки бедренной кости. Разрушение хряща и костной ткани головки бедренной кости происходит постепенно и наиболее часто выявляется у детей в возрасте старше 5 лет. Длительная иммобилизация детей обуславливает развитие гиподинамии и может приводить к избытку массы тела и ожирению [7].

Клиническое наблюдение. Мальчик в возрасте 7 лет и 11 мес поступил в клинику на плановую госпитализацию.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 2 лет у ребенка впервые появились жалобы на боли в животе, отрыжку, рвоту, снижение аппетита после приема жирной пищи. Выявлена гепатомегалия +3,5 см, предположена болезнь накопления, ребенок госпитализирован. В анализах крови отмечался синдром цитолиза высокой степени: аланинаминотрансфераза (АлАТ) 1092 ед/л, аспартатаминотрансфераза (АсАТ) 1646 ед/л, в связи с чем ребенку выставлен диагноз гепатита неустановленной этиологии и назначены гепатопротектор и преднизолон внутривенно. При выписке концентрация АлАТ и АсАТ составила 475 и 422 ед/л соответственно.

В дальнейшем образцы крови ребенка для верификации диагноза были направлены в Москву для молекулярно-генетического исследования. В 9-м экзоне гена *PHKA2* выявлена однонуклеотидная замена NM 000292.2: с. 884G> A (p.R295H) в гомозиготном состоянии. По данным проведенных исследований был выставлен диагноз: «болезнь накопления. Гликогеноз IXa типа, печеночная форма».

В возрасте 3 лет педиатр отметил отставание физического развития мальчика. Эндокринологом диагностирован субклинический гипотиреоз, назначена терапия L-тироксинам. В этом же возрасте появились жалобы на быструю утомляемость, слабость в ногах, трудности при ходьбе по лестнице, косоглазие, неустойчивость походки. Ребенок консультирован офтальмологом с диагнозом «расходящееся косоглазие» и травматологом-ортопедом с диагнозом «вальгусная деформация стоп II степени». Кроме того, в связи с жалобами на ринорею, заложенность носа в весеннее время консультирован аллергологом, выявлен высокий титр IgE к злаковым — 10,20 МЕ/мл, диагностирован аллергический ринит, вызванный пылью растений, по поводу которого позднее проводилась аллерген-специфическая иммунотерапия (в возрасте 6 лет). Клинические проявления гликогеновой болезни IXa типа сохранялись, и пациент в возрасте 3 лет был госпитализирован с жалобами на многократную рвоту на фоне нормальной температуры тела, что, возможно, было связано с метаболическими нарушениями; объективно отмечалась выраженная гепатомегалия (печень +10 см из-под края реберной дуги).

В возрасте 6 лет у мальчика появились боли в левой нижней конечности, «утиная» походка. По данным рентгенологического исследования был выставлен диагноз «юношеский остеохондроз (остеохондропатия) головки правой и левой бедренной кости (болезнь Легга–Кальве–Пертеса), III стадия. Укорочение левой нижней конечности на 14 мм. Плосковальгусная деформация стоп, II степени». Выполнена остеоперфорация шейки левой и правой бедренных костей, подвартельной и надацетабулярной областей. В возрасте 7 лет мальчик жаловался на боли в нижних конечностях, ограничение движения в тазобедренных суставах, нарушение походки. После проведенных исследований направлен на повторное хирургическое лечение: эпифизеодез большого вертела левой бедренной кости. На фоне ограничения движений после оперативных вмешательств, нерационального режима питания отмечалась избыточная прибавка массы тела (индекс массы тела 21,1 кг/м²).

В последнюю госпитализацию объективно обращают внимание ожирение (z-score индекса массы тела/возраст +2,43), мышечная гипотония нижних конечностей, увеличенный в объеме живот за счет подкожной жировой клетчатки, гепатомегалии — печень выступает из-под реберной

дуги на 3 см, плотноэластической консистенции. В общем анализе крови эозинофилия, базофилия, в биохимическом анализе крови — синдром цитолиза (АлАТ до 65,0 ед/л, АсАТ 126 ед/л), повышенные активности щелочной фосфатазы до 342 ед/л, липопротеиды низкой плотности — 3,83 ммоль/л, лактата — 4,76 ммоль/л; снижены уровни глюкозы до 2,7 ммоль/л, липопротеидов высокой плотности — до 0,84 ммоль/л.

Согласно результатам ультразвукового исследования эхогенность паренхимы печени умеренно повышена, сосудистый рисунок умеренно обеднен, явле-

ния стеатоза, правая доля увеличена — 123 мм, левая доля увеличена — 62 мм. По данным эластографии: F0 по Метавир. По данным эзофагогастродуоденоскопии определяются признаки эозинофильного эзофагита: слизистая оболочка пищевода на всем протяжении матовая, отечная, сосудистый рисунок резко смазан, определяются продольные борозды, циркулярные кольца. При морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода выявлена эозинофильная инфильтрация (в нижней трети 10–25 в п/зрения и в верхней трети — до 10 в п/зрения). С учетом коморбидности пациента,

Анализ состава тела

	Результат	Нормальный диапазон	Тканевая масса	Белковая масса	Висс
Объем воды в организме (л)	13,6 (13,7–16,7)	13,6	17,4 (17,8–21,6)	18,6 (18,8–22,8)	32,5 (30,7–36,1)
Протеин (кг)	3,6 (3,7–4,5)	константа			
Минералы (кг)	1,42 (1,37–1,55)				
Содержание жира в теле (кг)	13,9 (2,9–5,6)				

Анализ Соотношения Мышцы-жир

	Недостаток	Норма	Превышение
Висс (кг)	50 70 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 200 %		32,5
Масса скелетной мускулатуры (кг)	70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 %		8,8
Содержание жира в теле (кг)	40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 %		13,9

Анализ ожирения

	Недостаток	Норма	Превышение
ИМТ (кг/м ²) (Нормальный вес)	7,0 10,0 13,0 16,0 19,0 22,0 25,0 28,0 30,0 33,0 36,0 39,0 42,0 45,0 48,0 50,0		20,8
Процентное содержание жира (%)	0,0 5,0 10,0 15,0 20,0 25,0 30,0 35,0 40,0 45,0 50,0		42,9

Анализ тонкой массы по сегментам

	Недостаток	Норма	Превышение	Среднее значение
Правая Рука (кг) (%)	50 70 90 100 110 120 130 140 150 %	0,73 65,6		0,386
Левая Рука (кг) (%)	50 70 90 100 110 120 130 140 150 %	0,71 63,5		0,386
Туловище (кг) (%)	70 90 110 130 150 170 190 210 230 %	8,4 91,1		0,391
Правая Нога (кг) (%)	70 90 110 130 150 170 190 210 230 %	1,04 64,3		0,398
Левая Нога (кг) (%)	70 90 110 130 150 170 190 210 230 %	1,82 63,7		0,396

Анализ Соотношения ВКЖ/ОЖЖ

	Недостаток	Норма	Превышение
Соотношение ВКЖ/ОЖЖ	0,300 0,350 0,400 0,450 0,500 0,550 0,600 0,650 0,700 0,750 0,800		0,392

Контроль Веса

Идеальный Висс	24,3 кг
Контроль Веса	- 8,2 кг
Контроль Жира	- 10,3 кг
Контроль Мышц	+ 2,1 кг

Анализ жировой массы по сегментам

Правая Рука (1,0 кг)	489,1%
Левая Рука (1,0 кг)	471,9%
Туловище (8,8 кг)	440,0%
Правая Нога (2,1 кг)	329,4%
Левая Нога (2,1 кг)	320,3%

Параметры исследования

Внутриклеточная вода	8,3 л (8,5–10,3)
Внеклеточная вода	5,3 л (5,2–6,4)
Уровень базальной метаболической энергии	771 kcal (907–1026)
Объем груди	65,6 см
Объем живота	101,1 см ²
Масса минералов в кости	1,17 кг (1,04–1,28)
Аппаратная масса скелета	11,8 кг (12,1–14,9)
Объем груди	24,5 см
ОЖЖ/ВКЖ	73,3 %
ИМТ	3,3 кг/м ²

Сопротивление

	ПР	ЛР	ТУ	ПН	ЛН
Хем 5 кГц	11,6	12,7	1,8	15,8	13,3
50 кГц	31,0	32,5	4,2	26,0	26,1
150 кГц	39,2	43,3	4,4	22,5	23,8

Полный фазовый угол тела

	ПР	ЛР	ТУ	ПН	ЛН
φ (°) 50 кГц	3,7	3,8	4,7	3,9	3,8

Импеданс

	ПР	ЛР	ТУ	ПН	ЛН
Z ₅₀₀ 1 кГц	513,4	527,9	41,7	418,9	429,9
5 кГц	511,2	529,6	40,4	411,6	422,4
50 кГц	481,1	491,1	36,4	382,3	394,1
150 кГц	441,5	452,1	30,7	348,0	358,6
500 кГц	423,3	432,5	28,7	336,9	347,9
1000 кГц	401,1	405,0	26,2	326,8	336,2

Примечание: ПР — Правая Рука, ЛР — Левая Рука, ТУ — Туловище, ПН — Правая Нога, ЛН — Левая Нога.

Рисунок. Протокол оценки компонентного состава тела больного с гликогенозом IX типа с помощью биоимпедансного анализа.
Figur. Protocol for assessing the component composition of the body of a patient with type IX glycogenosis using bioimpedance analysis.

Таблица. Суточное меню-раскладка с энергетической ценностью продуктов
Table. Daily menu with energy value of products

№	Время	Блюда/ продукты	Калорийность, ккал	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г
1	07:00	Крупа овсяная — 40 г Безлактозное молоко — 200 мл Яичный белок в кашу — 23 г Сливочное масло 60% — 5 г	228	12,3	7,8	27,3
2	09:00	Творог 1% — 30 г Йогурт фруктовый 1,5% — 100 г Хлебцы вафельные — 18 г Паста арахисовая без сахара — 10 г	230	13,7	7,1	26,9
3	11:00	Макароны в сухом виде — 40 г Куриная грудка — 35 г Масло растительное — 5 г Паста томатная — 10 г	230	12,9	6,4	29,7
4	13:00	Фарш из куриной грудки — 20 г + телячьей вырезки — 20 г Лук репчатый — 5 г Морковь — 10 г Растительное масло — 5 г Рис в сухом виде 30 г Картофель — 45 г	231	11,9	6,5	32
5	15:00	Грудка индейки — 50 г Лук репчатый — 20 г Гречка в сухом виде — 40 г Масло растительное — 6 г	228	13,7	7,3	28,4
6	17:30	Белок яичный — 60 г Масло растительное — 4 г Молоко безлактозное — 90 мл Хлеб сельский — 40 г	232	13	7,25	28,7
7	20:00	Треска — 100 г Картофель — 130 г Сыр 10% — 14 г Масло растительное — 2 г	238	12,1	8,32	29
8	22:00	Кукурузный крахмал — 55 г Молоко безлактозное 1,5% — 200 мл Глюкозный сироп — 5 г Ванилин 1 г	288	6,55	3,33	61,2
Итого:			1904	96,15	54,1	258,1

необходимости диетологической коррекции ребенок был консультирован диетологом. С целью определения компонентного состава тела у ребенка с ожирением проведена биоимпедансометрия (см. рисунок). Отмечается значительное увеличение жировой массы, дефицит мышечной массы — саркопении, снижение фазового угла — до 3,9 0 (при норме 5,4 0 и выше). По данным сегментарного анализа распределения компонентов тела отмечается значительный дефицит тощей (безжировой) массы в нижних конечностях. Это объясняется вынужденной гиподинамией на протяжении 6 мес — ребенку нельзя давать осевую нагрузку на нижние конечности в течение 12 мес с момента оперативного вмешательства.

Анализ фактического питания анкетно-опросным методом показал, что средняя калорийность рациона составила 1926 ккал, содержание белка 67 г (14,3%), жиров — 63 г (30,3%), углеводов — 261 г (55,4%). Таким образом, выявлены дефицит белка, избыток

жиров, нормальное содержание углеводов в отсутствии избытка калорийности рациона. Качественная оценка фактического питания выявила у ребенка избыток потребления легкоусвояемых углеводов, что служит вероятной причиной повышения уровня лактата крови.

Оценка физиологических потребностей у ребенка с сочетанной патологией — гликогенозом IXa типа и саркопеническим ожирением — составила определенные трудности. Так, по клиническим рекомендациям по ведению детей с гликогеновой болезнью потребности в энергии и макронутриентах у детей 7–10 лет составляют 2349 ккал, из них на белковый компонент приходится 20% (115 г), на жировой — 25% (63 г) и на углеводный — 55% (315 г) [5]. Однако наличие саркопенического ожирения требует индивидуального расчета потребности в энергии и макронутриентах. Согласно клиническим рекомендациям по ожирению детям рекомендуется нормокалорий-

ный рацион с ограничением легкоусвояемых углеводов и жиров [8]. Согласно «Нормам физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» ребенку 7–10 лет необходимо назначить рацион калорийностью 2100 ккал [9]. Однако при наличии двигательных ограничений увеличение калорийности рациона нецелесообразно. Поэтому при сохранении прежней средней калорийности проводился расчет макронутриентов согласно рекомендациям по диетотерапии при гликогеновой болезни [10]. Таким образом, при суточной калорийности рациона 1926 ккал рекомендуемый уровень потребления белка составил 94 г (20%), жиров — 52 г (25%), углеводов 260 г (55%). Рекомендации врача-диетолога включали стандартные рекомендации по питанию детей с гликогеновой болезнью с соблюдением частого дробного кормления, употреблением перед сном кукурузного крахмала, исключением сахаросодержащих продуктов, а также рекомендации по питанию при гастродуодените и эзофагите. Предложенное диетологом суточное меню представлено в таблице.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует сочетание гликогеновой болезни IXa типа с болезнью Пертеса, эозинофильным эзофагитом и саркопеническим ожирением. Сложность ведения такого пациента заключается в развитии замкнутого круга отрицательного влияния каждого из заболеваний друг на друга. Так, ввиду развития гипогликемии и ее купирования с помощью легкоусвояемых углеводов у пациента с вынужденной гиподинамией развивается ожирение с дефицитом мышечной массы. Гиподинамия на протяжении длительного времени (6 мес) привела к усугублению саркопении. Ввиду того что длительность режима с ограничением осевой нагрузки составляет не менее 12 мес, основой лечения в данном случае становится диетотерапия. С учетом сохранности движений в верхнем плечевом поясе и мышцах спины даны рекомендации по лечебной

физкультуре в условиях интактности тазобедренного сустава и исключения осевой нагрузки.

Основная цель диетотерапии при гликогеновой болезни — поддержание суточной нормогликемии без эпизодов гипогликемии и гипергликемии с развитием кетоацидоза, а также обеспечение нормального физического развития ребенка. Подходы к диетотерапии при гликогеновой болезни подробно описаны в клинических рекомендациях [5]. Однако при известных постулатах назначения питания формирование индивидуального рациона представляет значительные трудности. Необходимо отметить, что полного контроля над гипогликемией не достигнуто ввиду несоблюдения родителями рекомендаций по употреблению перед сном кукурузного крахмала. Избыток дисахаридов в питании также нежелателен и может быть единственной причиной увеличения уровня лактата в крови. С пациентом и его родителями проведена беседа о важности диетотерапии, и ребенок приглашен на контроль параметров через 3 мес. Кроме того, сложности представляет учет возможных пищевых триггеров в развитии эозинофильного эзофагита, так как у ребенка нет симптомов поражения пищевода. Поэтому рекомендованы ведение пищевого дневника, лечение ингибиторами протонного насоса, которое может быть эффективным и в качестве монотерапии эозинофильного эзофагита [6].

Заключение

Таким образом, анализ представленного сложного клинического случая представляет собой уникальный опыт персонализированного подхода и выбора нескольких тактик лечения. При назначении терапии требуется учесть каждое заболевание с целью не допустить развитие «порочного круга». Оптимальным является мультидисциплинарный подход, который позволяет эффективно провести коррекцию прежде всего метаболических нарушений и повлиять на дальнейший прогноз.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Zembura M., Matusik P. Sarcopenic Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Frontiers in endocrinology* 2022; 13:914740. DOI: 10.3389/fendo.2022.914740
2. Donini L.M., Busetto L., Bischoff S. C., Cederholm T., Ballesteros-Pomar M.D., Batsis J.A. et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obesity Facts* 2022; 15(3): 321–335. DOI: 10.1159/000521241
3. Polyzos S.A., Margioris A.N. Sarcopenic obesity. *Hormones (Athens)* 2018; 17(3): 321–331. DOI: 10.1007/s42000-018-0049-x
4. Koliaki C., Liatis S., Dalamaga M., Kokkinos A. Sarco-penic Obesity: Epidemiologic Evidence, Pathophysiology, and Therapeutic Perspectives. *Cur Obes Report*. 2019; 8(4): 458–471. DOI: 10.1007/s13679-019-00359-9
5. Клинические рекомендации: Гликогеновая болезнь у детей. [Clinical recommendations: The glycogen storage disease in children. (in Russ.)] https://www.pediatrussia.ru/news/Гликогеновая%20болезнь_на_сайт_спр.pdf. / Ссылка активна на 22.04.2023.
6. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ Эозинофильный эзофагит. 2022; 64. [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation Eosinophilic esophagitis. 2022; 64. (in Russ.)] https://rnmot.org/images/public/uploads/RNMOT/Docs/Клин_рекомендации_Эоз%2011_12_2022.pdf / Ссылка активна на 27.07.2023 г.
7. Крутикова Н.Ю., Виноградова А.Г. Болезнь Легга–Кальве–Пертеса. Вопросы современной педиатрии 2015; 14(5): 548–552. [Krutikova N.Yu., Vinogradova A.G. Legg–

- Calve—Perthes disease. Voprosy sovremennoi pediatrii 2015; 14(5): 548–552. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v14i5.1437
8. Российская ассоциация эндокринологов. Клинические рекомендации: ожирение у детей. 2021; 70. [Russian Association of Endocrinologists. Clinical recommendations: obesity in children. 2021; 70 p. (in Russ.)] https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/229_2. / Ссылка активна на 27.07.2023 г.
 9. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253–21 “Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации” [Methodological recommendations MR 2.3.1.0253–21 “Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation” (in Russ.)] <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402716140>. Ссылка активна на 27.07.2023 г
 10. Болотова Н.В., Аверьянов А.П., Филина Н.Ю., Захарова Е.Ю., Меликян М.А., Великоцкая О.А. и др. Гликогеноз IX типа у ребенка 9 лет. Проблемы эндокринологии 2017; 63(2): 139–142. [Bolotova N.V., Averyanov A.P., Filina N.Y., Zakharova E.Y., Melikyan M.A., Velikotskaya O.A. et al. Glycogenosis type IX in a 9-year-old child. Problemy endokrinologii 2017; 63(2): 139–142. (in Russ.)] DOI: 10.14341/probl2017632139–142

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Диагностика сочетанной наследственной сердечно-сосудистой патологии у подростка

Д.И. Садыкова^{1,2}, О.С. Грознова³⁻⁵, Г.В. Пирогова⁶, Е.С. Слестникова^{1,2}, Л.Ф. Галимова^{1,5,7},
Н.Н. Фирсова⁷, А.А. Кучерявая⁷, Ч.Д. Халиуллина¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ФГАО ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ОСП «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;

⁵Благотворительный фонд медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни», Москва, Россия;

⁶БУЗОО «Омская центральная районная больница», Омск, Россия;

⁷ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Diagnostics of combined hereditary cardiovascular pathology in a teenager

D.I. Sadykova^{1,2}, O.S. Groznova³⁻⁵, G.V. Pirogova⁶, E.S. Slastnikova^{1,7}, L.F. Galimova^{1,5,7},
N.N. Firsova⁷, A.A. Kucheriavaia⁷, Ch.D. Khaliullina¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁵Charity Fund for medical and social genetic aid projects "Life Genome," Moscow, Russia;

⁶Omsk Central District Hospital, Omsk, Russia;

⁷Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Дилатационная кардиомиопатия — одна из ведущих причин сердечной недостаточности у детей. Представлено описание пациента 12 лет с дилатационной кардиомиопатией и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, перенесшего оперативное лечение по имплантации системы обхода левого желудочка Abbott HeartMate III в качестве моста к трансплантации донорского сердца. Установление точного диагноза в представленном наблюдении стало возможным благодаря применению современного молекулярно-генетического метода — полногеномного исследования ДНК методом секвенирования следующего поколения (NGS). Описание данного случая поможет расширить спектр возможных клинических проявлений дилатационной кардиомиопатии и напоминает нам о важности динамического наблюдения за детьми с нарушениями ритма сердца.

Ключевые слова: дети, дилатационная кардиомиопатия, семейная гиперхолестеринемия, секвенирование генома, механическая поддержка кровообращения.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Грознова О.С., Пирогова Г.В., Слестникова Е.С., Галимова Л.Ф., Фирсова Н.Н., Кучерявая А.А., Халиуллина Ч.Д. Диагностика сочетанной наследственной сердечно-сосудистой патологии у подростка. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(5): 95–101. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-95-101

Dilated cardiomyopathy is one of the leading causes of heart failure in children with a variety of clinical characteristics. A 12-year-old patient with dilated cardiomyopathy and heterozygous familial hypercholesterolemia, who underwent surgical treatment for implantation of the Abbott HeartMate III Left Ventricular Assist Device as a bridge to donor heart transplantation, is presented. Establishing an accurate diagnosis in the presented observation became possible thanks to the use of a modern molecular genetic method — whole genome DNA testing by next generation sequencing (NGS). The description of this case will help expand the range of possible clinical manifestations of dilated cardiomyopathy and reminds us of the importance of dynamic monitoring of children with cardiac arrhythmias.

Key words: children, dilated cardiomyopathy, familial hypercholesterolemia, genome sequencing, mechanical circulatory support.

For citation: Sadykova D.I., Groznova O.S., Pirogova G.V., Slastnikova E.S., Galimova L.F., Firsova N.N., Kucheryavaya A.A., Khaliullina Ch.D. Diagnostics of combined hereditary cardiovascular pathology in a teenager. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(5): 95–101 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-95-101

Дилатационная кардиомиопатия представляет собой заболевание сердечной мышцы, характеризующееся увеличением желудочков и систолической дисфункцией миокарда, которое неуклонно прогрессирует вплоть до сердечной недостаточности и летального исхода [1, 2]. Ежегодная частота внезапной смерти у таких детей составляет от 2 до 3% [3, 4]. В педиатрической популяции дилатационная кардиомиопатия в 45% случаев служит показанием к трансплантации сердца. Некоторым пациентам

в терминальной стадии сердечной недостаточности трансплантация сердца не может быть проведена в виду тяжести их состояния и/или несоответствия критериям для проведения данной процедуры. Кроме того, донорские сердца не всегда доступны, в связи с чем механическая поддержка кровообращения может быть использована как краткосрочное решение в качестве «моста к трансплантации». В связи с разработкой новых видов «насосов» и удовлетворительными результатами их использования вспомо-

гательное устройство левого желудочка (LVAD — left ventricular assist device) все чаще стали рассматривать в качестве альтернативного лечения.

От 25 до 50% случаев заболевания дилатационной кардиомиопатией имеет наследственный характер [5, 6]. Патофизиологический механизм реализации наследственных форм дилатационной кардиомиопатии связан с генами, кодирующими синтез саркомерных белков, компонентов цитоскелета, белков ядерной оболочки и ионных каналов [7]. Даже среди форм дилатационной кардиомиопатии, обусловленных негенетическими причинами, такими как гипертония, заболевания клапанов сердца, воспалительные/инфекционные заболевания и токсины, генетический фон может влиять на клинические проявления заболевания и прогноз [5]. Одним из тяжелых заболеваний, увеличивающих сердечно-сосудистые риски, является семейная гиперхолестеринемия. Заболевание имеет наследственный характер, передается

преимущественно аутосомно-доминантным путем, вызывается мутацией генов, влияющих на обмен липопротеидов низкой плотности. В результате у человека с рождения повышен уровень липопротеидов низкой плотности, что приводит к атеросклеротическому поражению сосудов, преимущественно коронарных артерий, и клинической манифестации ишемической болезни сердца в молодом и даже детском возрасте.

Выполнение генетического исследования даже на уровне панелей генов может иметь диагностическую ценность до 40% при дилатационной кардиомиопатии. В настоящее время это считается экономически эффективным диагностическим подходом. Применение для молекулярно-генетической диагностики методов с широким покрытием генома (полногеномное и полноэкзомное секвенирование) позволяет повысить диагностический выход на десятки процентов. Обнаружение специфического генетического субстрата (каузативного генетического варианта), объясняющего заболевание, может иметь важные последствия для клинического ведения, особенно для семейного каскадного скрининга, оптимизации медикаментозного лечения и улучшения стратификации аритмического риска [8].

В статье приведено описание пациента с имплантированной системой обхода левого желудочка Abbott HeartMate III на фоне хронической сердечной недостаточности при дилатационном фенотипе кардиомиопатии в сочетании с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии с полным молекулярно-генетическим подтверждением диагноза.

Клинический случай. Девочка К., в 2022 г. (в возрасте 12 лет) была направлена на обследование и наблюдение в Республиканский Центр липидологии для детей Детской республиканской клинической больницы, проведенные в НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина для оперативного лечения с диагнозом: «МКБ-10 [I42.0] Дилатационная кардиомиопатия. Недостаточность митрального клапана I степени. Состояние после операции (08.12.2021) имплантация системы обхода левого желудочка Abbott HeartMate III. Хроническая сердечная недостаточность 2A степени. Функциональный класс 2. Гиперхолестеринемия (?). Сопутствующее заболевание: синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, манифестный. Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия. Экзогенно-конституциональное ожирение III степени. Органическое расстройство личности с легким когнитивным и умеренными эмоциональными нарушениями. Ночной энурез». От родителя получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического наблюдения.

При поступлении девочка предъявляла жалобы на быструю утомляемость, чувство нехватки воздуха при физической нагрузке, снижение аппетита,

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, зав. научно-исследовательской лабораторией «Генетика и клиника липидного обмена человека» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000–0002–6662–3548 e-mail: sadykovadi@mail.ru

Сластникова Евгения Сергеевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, детский кардиолог Детской республиканской клинической больницы, научно-исследовательской лаборатории «Генетика и клиника липидного обмена человека» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000–0002–1732–7443

Халиуллина Чулпан Данилевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–6667–7725 420012 Казань, ул. Булгарова, д. 49

Грознова Ольга Сергеевна — д.м.н., проф. кафедры факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, директор Благотворительного фонда медико-социальных генетических проектов помощи «Геном жизни», ORCID: 0000–0002–7511–3240

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Пирогова Галина Васильевна — зам. гл. врача по детству и родовспоможению в Омской центральной районной больнице, ORCID: 0009–0000–9659–6504 644012 Омск, ул. Малиновского, д. 14

Галимова Лилия Фаридовна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, зав. отделением ультразвуковой диагностики Детской республиканской клинической больницы, научно-исследовательской лаборатории «Генетика и клиника липидного обмена человека» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000–0001–5576–5279

Фирсова Наталия Николаевна — зав. отделением кардиологии Детской республиканской клинической больницы,

Кучерявая Анна Александровна — врач-педиатр, детский кардиолог отделения кардиологии Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0003–4288–3297

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

которые она стала отмечать у себя с 11-летнего возраста. Родителей пациентки беспокоил имеющийся у ребенка повышенный уровень общего холестерина (7,32 ммоль/л при норме до 5,3 ммоль/л, 95-й перцентиль для пола и возраста), который впервые обнаружили в 2021 г. [9].

При объективном осмотре рост пациентки составлял 165 см, масса тела 86 кг (индекс массы тела 31,6 кг/м², z-score +2,11), что свидетельствует о наличии ожирения. Обращал внимание послеоперационный келоидный рубец по передней срединной линии грудной клетки. Девочка имеет на себе механическое устройство Abbott HeartMate с небольшой сумкой с парой сменных аккумуляторов, подключаемых к аппарату с помощью выведенного в околопупочной области наружу кабеля. На коже спины, конечностей и живота пациентки выявлены розовые стрии. При аускультации тоны сердца приглушены, ритмичные, выслушивается шум аппарата Abbott HeartMate.

Анамнез жизни. Ребенок от 4-й беременности, протекавшей с токсикозом и анемией, третьих родов на сроке 39 нед. Масса тела при рождении 3600 г, длиной тела 53 см, окружность головы 35 см, окружность груди 33 см. Была выписана из роддома с диагнозом «церебральная ишемия I степени, синдром возбуждения, неонатальная желтуха». Физическое и нервно-психическое развитие на первом году жизни было без особенностей.

Семейный анамнез отягощен по сердечно-сосудистым заболеваниям: отмечается повышенный уровень общего холестерина у матери — 5,8 ммоль/л, принимает статины; у отца уровень общего холестерина 8,7 ммоль/л, статины не принимает; дедушка по материнской линии умер в возрасте 56 лет после третьего инфаркта миокарда.

Анамнез заболевания. В возрасте одного года была госпитализирована с диагнозом «синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта (WPW)». На электрокардиограмме (ЭКГ) регистрировались синусовый ритм, тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 176–200 уд/мин, отклонение электрической оси сердца влево; феномен WPW, тип Б. Признаки повышения электрической активности левого желудочка, выраженная электрическая альтернация желудочного комплекса.

Следующая госпитализация у ребенка произошла в возрасте 4 лет с диагнозом «энцефалопатия на фоне резидуально-органического поражения ЦНС. Дизартрия, смешанный тип. Общее недоразвитие речи IV уровня. «Сопутствующий диагноз»: полная блокада левой ножки пучка Гиса. Неспецифическое диффузное нарушение процесса реполяризации миокарда». На фоне лечения у девочки отмечена положительная динамика состояния центральной нервной системы в виде улучшения звукопроизношения, расширения словарного запаса, появления интереса к знаниям, улучшения мелкой моторики.

Дебют настоящего заболевания в возрасте 12 лет, когда ребенок был госпитализирован с приступом ортодромной тахикардии, купированной внутривенным введением аденозинтрифосфата. При дальнейшем обследовании по результатам эхокардиографии впервые выявлены увеличение левых отделов сердца, систолическая миокардиальная дисфункция левого желудочка (фракция выброса по методу Тейхольца составила 31–52% при норме более 60%), повышенная трабекулярность левого желудочка, парашютообразный митральный клапан, невыраженный стеноз и недостаточность митрального клапана.

Пациентка была направлена на дальнейшее обследование и лечение в НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра. На ЭКГ у ребенка зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 91–111 уд/мин с признаками предвозбуждения желудочков. При эхокардиографии обнаружена выраженная дилатация левых камер сердца (диаметр левого предсердия 51 мм, конечный диастолический объем левого желудочка 323 см³, конечный систолический объем левого желудочка 216 см³) и правого желудочка (диаметр правого желудочка 28 мм), снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (фракция выброса левого желудочка по Симпсону 30%), признаки некомпактного миокарда левого желудочка, митральная регургитация III–IV степени, трикуспидальная регургитация I степени. При проведении холтеровского мониторирования ЭКГ выявлены следующие особенности: синусовый ритм с признаками преэкситация, широкие (до 200 мс) деформированные комплексы QRS. В анализах крови выявлены гиперхолестеринемия (общий холестерин 7,32 ммоль/л), повышение уровня лактатдегидрогеназы до 283 ед/л при норме до 250 ед/л, NT-proBNP 3190 пг/мл (при норме до 200 пг/мл), тропонин I менее 0,01 нг/мл.

По итогам обследования выставлен диагноз: «нарушение ритма сердца: манифестный синдром WPW. Недифференцированная кардиомиопатия (дилатационный фенотип, ассоциированный с функционированием дополнительного предсердно-желудочкового соединения). Недостаточность митрального клапана III степени. Функциональный класс II (NYHA). Экзогенно-конституциональное ожирение II–III степени». Ребенок направлен на плановую госпитализацию в НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина с целью определения дальнейшей тактики ведения и хирургического лечения. При проведении магнитно-резонансной томографии сердца выявлены расширение левых отделов сердца (конечный диастолический размер левого желудочка 79 мм, конечный систолический размер левого желудочка 77 мм), снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (фракция выброса левого желудочка 18%), митральная

регургитация II степени, некомпактный миокард левого желудочка (повышенная трабекулярность миокарда левого желудочка по передней стенке среднем уровне, по нижней и боковой стенкам на нижнем уровне). В лабораторных анализах крови NT-proBNP 258,9 пг/мл, что свидетельствовало об эффективности консервативного лечения сердечной недостаточности. Учитывая наличие показаний к механической поддержке (дилатационная кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, снижение фракции выброса левого желудочка до 15–18%, недостаточность митрального клапана III степени) ребенку была имплантирована система обхода левого желудочка Abbott HeartMate III.

Госпитализации для катamnестического наблюдения после оперативного лечения состоялись через 2 и 5 мес. Была выполнена оценка работы системы обхода левого желудочка, по итогам которой сбоя не обнаружено, место вывода питающего кабеля без признаков воспаления и других особенностей. Пациентка включена в лист ожидания трансплантации донорского органа. Выполнен забор крови на HLA-типирование, cross-match-тест, назначена пероральная липидснижающая терапия в виде аторвастатина 10 мг/сут.

Пациентка направлена в Республиканский центр липидологии для детей с целью исключения наследственных нарушений липидного обмена и определения тактики ведения. На фоне терапии аторвастатином в дозе 10 мг/сут уровень общего холестерина составил 5,04 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности — 3,43 ммоль/л, липопротеидов высокой плотности — 1,05 ммоль/л, триглицеридов — 1,32 ммоль/л. На ЭКГ сохранялся феномен WPW, сопровождающийся блокадой левой ножки пучка Гиса, депрессией ST сегмента в боковых отведениях до 1 мм, инверсией зубца Т в нижних и боковых отведениях. При контрольной эхокардиографии на фоне состояния после имплантации системы обхода левого желудочка системой Abbott HeartMate III существенной динамики показателей не выявлено: сохранялись значительная дилатация левых отделов сердца в виде увеличенного конечного диастолического размера левого желудочка до 80 мм, конечного диастолического объема до 246 мм, конечного систолического объема до 199 мм, выраженное снижение сократительной способности миокарда левого желудочка до 16% (по Симпсону), недостаточность митрального клапана I–II степеней, а также гипертрофия миокарда левого желудочка с толщиной задней стенки и межжелудочковой перегородки до 10 мм (см. рисунок). При суточном мониторингировании ЭКГ регистрировался синусовый ритм с феноменом WPW и признаками внутрижелудочковой блокады.

В связи с выявленной стойкой гиперхолестеринемией, отягощенным семейным анамнезом по сер-

дечно-сосудистым заболеваниям, соответствием критериям Саймона Брума (Simon Broome Registry Criteria) для диагностики семейной гиперхолестеринемии пациентка была направлена на молекулярно-генетическое исследование. Методом массового параллельного секвенирования на приборе Ion S5 на материале ДНК клеток крови проведен анализ кодирующей последовательности 60 ядерных генов, ассоциированных с развитием дислипидемий. Данные секвенирования были обработаны с помощью автоматизированной программы, включающей выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19). Список исследованных генов: *ABCA1, ABCG1, ABCG5, ABCG8, AGPAT2, ALMS1, ANGPTL3, APOA1, APOA2, APOA4, APOA5, APOB, APOC1, APOC2, APOC3, APOE, APOH, BSCL2, CAV1, CAV2, CAVIN1, CETP, CH2SH, CIDEA, COO2, CPT2, CREB3L3, GSK3, GSK3B, GPIHBP1, HNF1A, LCAT, LDLR, LDLRAP1, LIPA, LIPC, LIPE, LIPG, LMFI, LMNA, LMNB2, LPA, LPL, MTP, MYLIP, NPC1, NPC2, PCSK9, PLIN1, PLTP, PPARA, PPARG, PPPIR1, PYGM, SAR1B, SCARB1, SLCO1B1, SLCO1B3, STAP1*. Интегральная оценка покрытия панели составляет 95%. По результатам массового параллельного панельного секвенирования 60 генов патогенных и вероятно патогенных вариантов, соответствующих клинической картине пациента, не выявлено.

В связи с имеющимися жалобами, отягощенным семейным анамнезом, клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности, персистирующей гиперхолестеринемией, отрицательными результатами секвенирования 60 генов принято решение о проведении полногеномного секвенирования ДНК методом секвенирования нового поколения NGS. Секвенирование всего генома проводили с использованием платформы DNBSEQ-G400 с FCL PE150 и DNBSEQ-T7 с FCL PE200 в соответствии с протоколом производителя. Был выявлен ранее не описанный гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности в гене *TTN* (см. таблицу), приводящий к сдвигу рамки считывания и нарушению синтеза полноразмерного белка. Гетерозиготные варианты в гене *TTN*, в том числе нарушающие синтез белка, описаны у пациентов, в частности с дилатационной и семейной гипертрофической кардиомиопатией (OMIM: 613765, OMIM: 604145). У пациентки также обнаружен ранее не описанный гетерозиготный вариант нуклеотидной последовательности в гене *LDLR* (см. таблицу). Гетерозиготные варианты типа миссенс в гене *LDLR* описаны у пациентов с семейной гиперхолестеринемией (OMIM: 143890). Других значимых изменений, соответствующих критериям поиска, не обнаружено.

Планируется проведение сегрегационного анализа в семье по методу Сенгера для валидации выяв-

Таблица. Номенклатурное обозначение выявленного патогенного варианта при полногеномном секвенировании ДНК
Table. Nomenclature designation of the identified pathogenic variant in whole genome DNA sequencing

Ген	Ассоциированное заболевание (OMIM)	Изменение ДНК (HG38) (изменение белка)	Зиготность (тип наследования)	Частота (gnomAD v3.1.1)
<i>TTN</i>	Дилатационная кардиомиопатия, тип I G (613765); Семейная гипертрофическая кардиомиопатия, тип 9 (604145)	chr2:178583887CTCAGGTT>C ENST00000589042.5: с.65288 65294del ENSP00000467141: p.Lys21763Argfs* 12	Гетерозигота (доминантный)	0
<i>LDLR</i>	Семейная гиперхолестеринемия, тип I (143890)	chr19:11116885 G>T ENST00000558518.6: с.1732G>T ENSP00000454071: p.Val578Phe	Гетерозигота (доминантный, рецессивный)	0

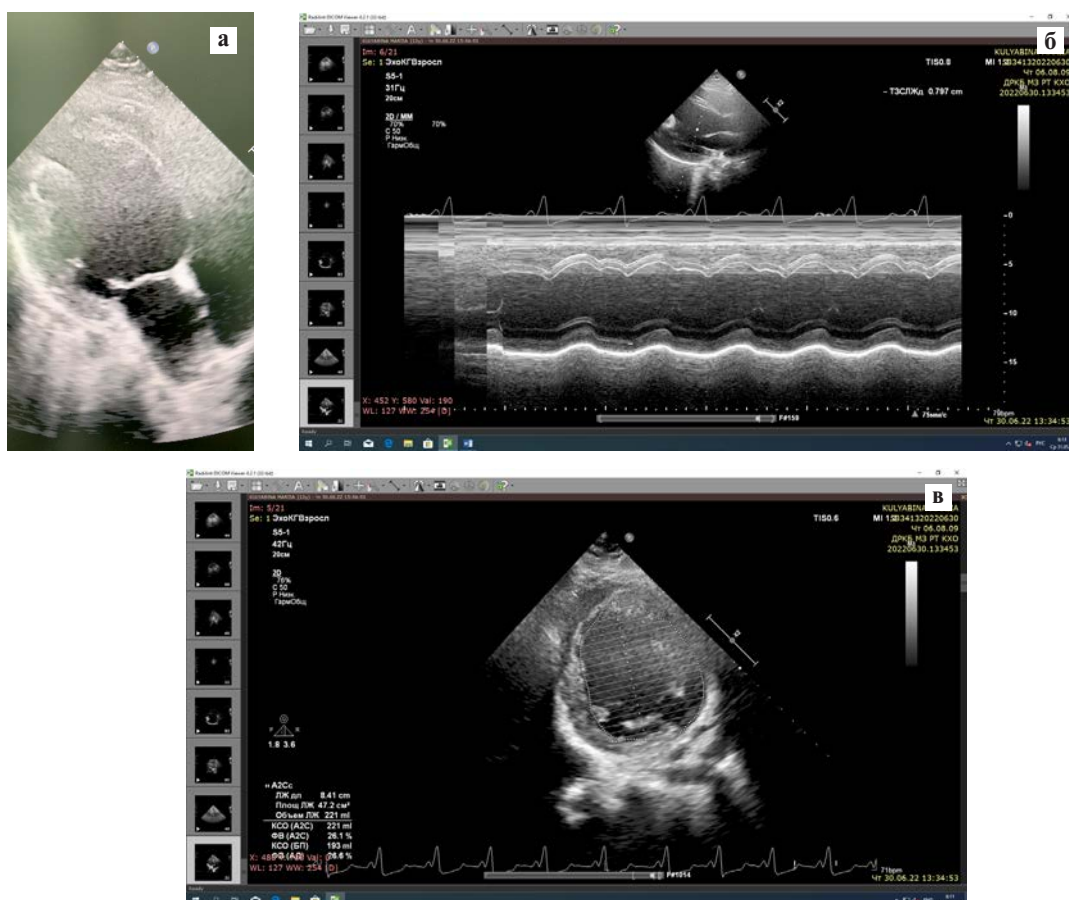


Рисунок. Данные эхокардиографии, выполненной после имплантации системы обхода левого желудочка системой Abbott HeartMate (В-режим, 4-камерная позиция).

а — дилатация левых отделов сердца; в области верхушки левого желудочка лоцируется тоннель заборной канюли; б — дилатация левых отделов сердца (В-режим, 4-камерная позиция): конечный диастолический размер левого желудочка 80 мм (М-режим), конечный диастолический объем левого желудочка 264 мл, конечный систолический объем левого желудочка 221 мл, фракция выброса по Симпсону 26,6% (выраженная гипокинезия); в — М-режим, продольная парастернальная позиция: дискинезия межжелудочковой перегородки.

Figure. Echocardiography performed after implantation of the Abbott HeartMate LV Bypass System (B-mode, 4-chamber position). а — dilatation of the left parts of the heart; tunnel of the intake cannula is located in the apex of the left ventricle; б — dilatation of the left parts of the heart (B-mode, 4-chamber position). End diastolic size of the left ventricle is 80 mm (M-mode). End diastolic volume of the left ventricle is 264 ml, end systolic volume of the left ventricle is 221 ml. The Simpson ejection fraction is 26.6% (hypokinesia); в — M-mode, longitudinal parasternal position. Dyskinesia of the interventricular septum.

ленных изменений и подтверждения генетического варианта в статусе *de novo* у ребенка. Однако полное соответствие клинической картины у ребенка с выявленными генетическими вариантами, а также качество и плотность покрытия данного участка генома при секвенировании методом NGS, не оставляют сомнений в каузативности выявленных генетических нарушений в генах *TTN* и *LDLR* для данной больной.

Обсуждение

В данном клиническом случае на основании жалоб, клинической картины, лабораторно-инструментальных данных и результатов генетического исследования у ребенка диагностированы семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная форма, дилатационная кардиомиопатия, манифестный синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, экзогенно-конституциональное ожирение II–III степени, органическое расстройство личности с легким когнитивным и умеренными эмоциональными нарушениями.

Дилатационная кардиомиопатия — третья по распространенности причина сердечной недостаточности у детей и наиболее частая причина пересадки сердца в педиатрии [10]. Стремительное развитие генетики и секвенирования ДНК позволили идентифицировать новые гены, каузативные варианты в которых ассоциированы с развитием дилатационной кардиомиопатии [11,12]. В 20–40% случаев дилатационная кардиомиопатия имеет семейный характер и наследуется по аутосомно-доминантному типу, т.е. абсолютное большинство генетически детерминированных случаев относится к спорадическим [13]. Наиболее часто дилатационная кардиомиопатия у детей развивается в связи с возникновением генетической поломки в гене *TTN*, которая составляет 15–25% от всех генетических причин этого заболевания. Ген *TTN* (коннектин) кодирует синтез белка титина — крупнейшего из одиночных пептидов — и содержит самое большое количество экзонов из всех известных генов. Титин — это гигантский мышечный белок, который экспрессируется в миокарде, скелетных мышцах и занимает половину саркомера, а также играет ключевую роль в осуществлении мышечного сокращения.

Семейная гиперхолестеринемия — генетическое заболевание, вызванное преимущественно аутосомно-доминантными мутациями в генах рецептора липопротеида низкой плотности (*LDLR*), аполипопротеина В (*APOB*) и пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (*PCSK9*), характеризующееся повышенным уровнем общего холестерина и липопротеидов низкой плотности в крови с рождения, и, как следствие, преждевременным атеросклерозом [14]. В Российской Федерации гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии регистриру-

ется у 1 из 108 обследованных [14]. Наиболее частой причиной развития семейной гиперхолестеринемии служит мутация в гене *LDLR* (85–95% случаев), которая была выявлена у пациентки в описанном нами случае [15].

Клинический прогноз у данной больной сомнительный в связи с трудностью поиска донорского сердца для конкретного ребенка указанных массовых характеристик. Кроме того, генетически обусловленная дилатационная кардиомиопатия повышает риск рецидива заболевания после трансплантации сердца [16]. Повреждение миокарда в ходе основного заболевания, наличие аритмии в виде синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта и имплантированный аппарат механической поддержки кровообращения в значительной мере повышают риск тромбообразования. Гиперхолестеринемия также вносит свои неблагоприятные коррективы в прогноз данного ребенка. В мировой литературе описывают изменения в миокарде у детей с первичной гиперхолестеринемией, в частности гетеро- и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией. В ряде исследований показано, что у пациентов детского возраста с семейной гиперхолестеринемией стенки левого желудочка толще, а его масса, индексированная по высоте ($p=0,0008$) и по площади поверхности тела ($p<0,0001$), значительно больше, чем у детей контрольной группы. Экспериментальные исследования показали, что высокий уровень холестерина может влиять на мембраны кардиомиоцитов и приводить к изменениям в паттернах экспрессии изоформ тяжелых цепей миозина, и таким образом приводя к снижению сократительной способности миокарда. В представленном нами клиническом случае у пациентки обнаружена первично обусловленная кардиомиопатия ввиду наличия мутации в гене *TTN*, что само приводит к изменению архитектоники миокарда, а имеющаяся семейная гиперхолестеринемия потенциально может вносить дополнительный вклад в течение заболевания у ребенка [17].

Заключение

С каждым годом генетическое тестирование играет все большую роль в диагностике заболеваний. Это связано в первую очередь с существенным увеличением удельного веса наследственных заболеваний в структуре заболеваемости и смертности детей. Представленное нами наблюдение собой первое в отечественной литературе описание больного ребенка с сочетанием генетически обусловленной кардиомиопатии дилатационного фенотипа и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии с ранее не описанными каузативными генетическими вариантами в генах *TTN* и *LDLR* с молекулярно-генетическим подтверждением диагноза методом NGS.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Jefferies J.L., Towbin J.A. Dilated cardiomyopathy. *Lancet* 2010; 375: 752–762. DOI: 10.1016/S0140–6736(09)62023–7
2. Rossano J.W., Dipchand A.I., Edwards L.B., Goldfarb S., Kucheryavaya A.Y., Levvey B.J. et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: nineteenth pediatric heart transplantation report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1185–1195. DOI: 10.1016/j.healun.2016.08.018
3. Halliday B.P., Cleland J.G.F., Goldberger J.J., Prasad S.K. Personalizing risk stratification for sudden death in dilated cardiomyopathy: the past, present, and future. *Circulation* 2017; 136: 215–231. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.027134
4. Singh R.K., Canter C.E., Shi L., Colan S.D., Dodd D.A., Everitt M.D. et al. Survival without cardiac transplantation among children with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2663–2673. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1089
5. McNally E.M., Mestroni L. Dilated cardiomyopathy: genetic determinants and mechanisms. *Circ Res* 2017; 121: 731–748. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309396
6. Rusconi P., Wilkinson J.D., Sleeper L.A., Lu M., Cox G.F., Towbin J.A. et al. Differences in presentation and outcomes between children with familial dilated cardiomyopathy and children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ: Heart Fail* 2017e002637. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002637
7. Dellefave L., McNally E.M. The genetics of dilated cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2010; 25: 198–204. DOI: 10.1097/HCO.0b013e328337ba52
8. García-Hernández S., Iglesias L.M. Genetic Testing as a Guide for Treatment in Dilated Cardiomyopathies. *Curr Cardiol Rep* 2022; 24: 1537–1546. DOI: 10.1007/s11886–022–01772–8
9. Balder J.W., Lansberg P.J., Hof M.H., Wiegman A., Hutten B.A., Kuivenhoven J.A. Pediatric lipid reference values in the general population: The Dutch lifelines cohort study. *J Clin Lipidol* 2018; 12(5): 1208–1216. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.05.011
10. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392(10159): 1736–1788. DOI: 10.1016/S0140–6736(18)32203–7
11. Harakalova M., Kummeling G., Sammani A., Linschoten M., Baas A.F., van der Smagt J. et al. A systematic analysis of genetic dilated cardiomyopathy reveals numerous ubiquitously expressed and muscle-specific genes. *Eur J Heart Fail* 2015; 17(5): 484–493. DOI: 10.1002/ehf.255
12. Hershberger R.E., Givertz M.M., Ho C.Y., Judge D.P., Kantor P.F., McBride K.L. et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2018; 20: 899–909. DOI: 10.1038/s41436–018–0039–z
13. Bilinska Z.T., Michalak E., Piatosa B., Grzybowski J., Skwarek M., Deptuch T.W. et al. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for clinical and immunogenetic heterogeneity. *Med Sci Monit* 2003; 9(5): CR167–74
14. Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., Мешков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. Атеросклероз 2019; 15(1): 58–98. [Ezhov M.V., Bazhan S.S., Ershova A.I., Meshkov A.N., Sokolov A.A., Kukharchuk V.V. et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2019; 15(1): 58–98. (in Russ.)]
15. Berberich A.J., Hegele R.A. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev* 2022; 43(4): 611–653. DOI: 10.1210/endo/bnab037
16. Садыкова Д.И., Лутфуллин И.Я. Первичная артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда в детском и подростковом возрасте. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2009; 88 (5): 16–21. [Sadykova D.I., Lutfullin I.Ya. Primary arterial hypertension and myocardial hypertrophy in childhood and adolescence. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo* 2009; 88(5): 16–21. (in Russ.)]
17. Di Salvo G., D'Aiello A.F., Castaldi B., Fadel B., Limongelli G., D'Andrea A. et al. Early left ventricular abnormalities in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25(10): 1075–1082. DOI: 10.1016/j.echo.2012.07.002

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Исследование поддержано грантом Международного научного совета для молодых ученых Казанского государственного медицинского университета 2023 года.

The study was supported by a grant from the International scientific council for young scientists of the Kazan State Medical University 2023.

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.

Сложности диагностики болезни мойя-мойя

Ю.С. Мельникова¹, Д.И. Садыкова¹, Т.П. Макарова¹, Д.М. Ясав¹, А.Ф. Хамидуллин²,
М.Ф. Бикмуллин²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Difficulties in diagnosing moyamoya disease

Yu.S. Melnikova¹, D.I. Sadykova¹, T.P. Makarova¹, D.M. Yasav¹, A.F. Khamidullin²,
M.F. Bikmullin²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republic Clinical Hospital, Kazan, Russia

Болезнь мойя-мойя — прогрессирующее цереброваскулярное заболевание, характеризующееся двусторонним стенозом супраклиноидной (проксимальной) части внутренних сонных артерий и начальных сегментов передней и средней мозговых артерий с последующим вовлечением вертебробазилярного бассейна и сопровождающееся развитием базальной сети анастомозов. Заболевание чаще всего проявляется в возрасте от 5 до 30–40 лет, что делает эту патологию актуальной и значимой причиной функциональных нарушений у детей и лиц молодого возраста. Диагностика болезни мойя-мойя может быть затруднена, поскольку ее клинические проявления полиморфны. Данное заболевание необходимо обязательно учитывать при дифференциальной диагностике симптомов ишемии головного мозга, так как раннее выявление и терапевтическое вмешательство могут улучшить прогноз за счет предотвращения необратимого повреждения головного мозга. В статье представлено собственное клиническое наблюдение за ребенком 6 лет с болезнью мойя-мойя с преимущественным поражением бассейна правой внутренней сонной артерии.

Ключевые слова: дети, болезнь мойя-мойя, цереброваскулярная патология, фибромускулярная дисплазия, артериальная гипертензия.

Для цитирования: Мельникова Ю.С., Садыкова Д.И., Макарова Т.П., Ясав Д.М., Хамидуллин А.Ф., Бикмуллин М.Ф. Сложности диагностики болезни мойя-мойя. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(5): 102–109. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–102–109

Moyamoya disease is a progressive cerebrovascular disease characterized by bilateral stenosis of the supraclinoid (proximal) part of the internal carotid arteries and the initial segments of the anterior and middle cerebral arteries, with subsequent involvement of the vertebrobasilar basin and accompanied by the development of a basal network of anastomoses. The disease most often manifests itself at the age of 5 to 30–40 years, which makes this pathology an actual and significant cause of functional disorders in children and young people. Diagnosis of moyamoya disease can be difficult because of the polymorphism of its clinical manifestations. This disease must be taken into account in the differential diagnosis of symptoms of cerebral ischemia, since early detection and therapeutic intervention can improve the prognosis by preventing irreversible brain damage. The article presents its own clinical observation of a 6-year-old child with moyamoya disease with a predominant lesion of the right internal carotid artery basin.

Key words: children, moyamoya disease, cerebrovascular pathology, fibromuscular dysplasia, arterial hypertension.

For citation: Melnikova Yu.S., Sadykova D.I., Makarova T.P., Yasav D.M., Hamidullin A.F., Bikmullin M.F. Difficulties in diagnosing moyamoya disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(5): 102–109 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–102–109

Болезнь мойя-мойя — прогрессирующее цереброваскулярное заболевание, характеризующееся двусторонним стенозом супраклиноидной (проксимальной) части внутренних сонных артерий и начальных сегментов передней и средней мозговых артерий с последующим вовлечением вертебробазилярного бассейна и сопровождающееся развитием

базальной сети анастомозов [1]. Впервые болезнь мойя-мойя была описана японскими исследователями в 1957 г. К. Takeuchi и К. Shimizu. Термин «болезнь мойя-мойя» был введен в клиническую практику в 1967 г. А. Takaku и J. Suzuki. По Международной классификации болезней X пересмотра заболевание относится к цереброваскулярным забо-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Мельникова Юлия Сергеевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000–0001–6633–6381
e-mail: mus87@mail.ru

Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 000–0002–6662–3548

Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000–0002–5722–8490

Ясав Дина Маратовна — студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0009–0001–1984–3353
420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Хамидуллин Айдар Фаязович — зав. отделениями рентгенохирургии и лучевой диагностики Детской республиканской клинической больницы,
ORCID: 0009–0004–6959–8909

Бикмуллин Марат Фаритович — к.м.н., врач по рентгеноэндovasкулярной диагностике и лечению отделений рентгенохирургии и лучевой диагностики Детской республиканской клинической больницы,
ORCID: 0009–0000–8363–0232
420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

леваниям. Иногда используют название болезни по фамилиям описавших заболевание авторов — болезнь Нишимото—Такеучи—Кудо, или церебральная базальная телеангиэктазия [1, 2].

В переводе с японского языка термин «мойя-мойя» означает «нечто, подобное сигаретному дыму, плывущему в воздухе». Это описание соответствует ангиографической картине заболевания. Феномен представляет собой накопление контрастного вещества сетью новообразованных коллатеральных сосудов, объединяющих корковые анастомозы диаметром 1,5–2,0 мм ветвей каротидного сифона, задней соединительной артерии, артерии Гюбнера, артерий сосудистого сплетения [1]. Ранее болезнь мойя-мойя считали характерной только для японцев. С 1962 г. появились публикации о случаях этого заболевания в других странах. Заболевание распространено повсеместно, чаще встречается у азиатов. Его распространенность в Японии составляет 3,5 случая на 1 млн населения, в США не превышает 1 случай на 1 млн. В России всего описано около 30 случаев, однако не все они соответствуют критериям болезни мойя-мойя. Чаще всего данное заболевание встречается у лиц женского пола (соотношение мужчин и женщин — 1,00:1,65–1,80). В азиатской популяции выявлены два возрастных пика: первое десятилетие жизни (в среднем 5 лет) и 30–40 лет (в среднем 36 лет). По данным J. Suzuki (1986) [3], болезнь мойя-мойя чаще встречается у детей в возрасте младше 10 лет.

Болезнь мойя-мойя характеризуется ранним началом, преимущественно в детском возрасте, и неуклонным прогрессированием стено-окклюзирующих изменений артерий с рецидивирующими ишемическими и геморрагическими нарушениями мозгового кровообращения, приводящими к тяжелой инвалидности и летальному исходу, что обуславливает необходимость безотлагательного лечения всех больных независимо от стадии заболевания [2]. Этиология болезни мойя-мойя остается невыясненной. Предполагается несколько возможных вариантов: генетически детерминированная патология артерий, которая часто ассоциируется с аномалиями кожи головы и шеи (ангиомы, аплазии); аутоиммунный воспалительный процесс, протекающий по типу неспецифического артериита, приводящий к повреждению интимы сосуда и последующему тромбозу; рецидивирующий спазм мозговых артерий. Кроме того, были описаны случаи сочетания болезни мойя-мойя и неспецифического язвенного колита. Ряд авторов считают, что болезнь мойя-мойя связана с хромосомными нарушениями (нейрофиброматоз, синдром Дауна), гемолитической анемией, инфекционными заболеваниями (лептоспироз, туберкулезный менингит), новообразованиями (краниофарингиома, опухоли Вильмса), злоупотреблением лекарственными препаратами (фенобарбитал) [1, 3].

В большинстве случаев заболевание носит спорадический характер, но встречаются и семейные

случаи [1]. Проводились интенсивные поиски генов, связанных с заболеванием. По некоторым данным, ответственные локусы расположены на 3p, 6p, 17q хромосомах, однако соответствующие гены до сих пор точно не идентифицированы [4]. На основании последних исследований выдвинуто предположение, что ген *RNF213* в локусе 17q25-ter может быть ответственен за возникновение болезни мойя-мойя в Восточной Азии. Его вариант p. R4810K идентифицирован у 95% больных с семейной формой заболевания, у 80% больных — со спорадической формой и лишь у 1,8% людей из контрольной группы в японской популяции [5]. Предполагается, что наличие неблагоприятных факторов окружающей среды (аутоиммунный ответ, воспаление, инфекция, гипертензия) в сочетании с полиморфизмом гена *RNF213* может служить причиной развития заболевания [6].

Основу заболевания составляет постепенно нарастающее сужение просвета внутричерепной части внутренней сонной артерии, отдельных участков средней и передней мозговых артерий. Патоморфологически в пораженных сосудах головного мозга выявляют утолщение интимы с развитием стеноза или окклюзии в конечной части внутренней сонной артерии, обычно с двух сторон, иногда — в сочетании с жировой дегенерацией. В большинстве артерий, составляющих артериальный (виллизиев) круг мозга, обнаруживают стенозы различной выраженности или окклюзии вследствие фиброзного утолщения интимы в сочетании с расширением внутренней эластической мембраны и истончением средней оболочки; множество сосудов наблюдают вокруг виллизиева круга — перфорирующие и анастомотические ветви [1, 3].

Клинические проявления неспецифичны, разнообразны и различаются у детей и взрослых. Клиническая картина обусловлена двумя основными механизмами: ишемией, которая возникает из-за прогрессирующего сужения сосудов, и кровоизлияниями из мелких компенсаторно развившихся сосудов. Принято считать, что у детей преобладает течение по ишемическому типу, а у взрослых — по геморрагическому. Не описан переход одного типа в другой [1]. У детей и подростков (младше 15 лет) на ранних стадиях появляются неспецифические симптомы головной боли, иногда типа гемикрании, несистемного головокружения, ухудшения памяти и внимания. По мере прогрессирования стеноза развиваются транзиторные ишемические атаки, проявляющиеся сенсомоторными, зрительными, речевыми нарушениями, которые часто провоцируются криком, натуживанием, гипервентиляцией. Повторные транзиторные ишемические атаки часто приводят к инфарктам мозга, локализованным преимущественно в каротидном бассейне. В клинической картине могут наблюдаться непроизвольные движения (хореоатетодные гиперкинезы), а также парциальные и вторично-генерализованные эпилеп-

тические припадки. У детей раннего возраста наблюдаются плач, кашель, напряжение, двигательные, сенсорные, визуальные нарушения, нарушения речи, судороги, хореи. У взрослых клиническая картина проявляется внутримозговыми и внутрижелудочковыми кровоизлияниями из разорвавшихся аневризм, онемением конечностей, мигренеподобными головными болями. Известны случаи, когда клинические проявления отсутствовали; частота бессимптомного естественного течения болезни мойя-мойя составляет от 1,5 до 17,8% [7, 8]. Ежегодный риск появления клинической симптоматики (кровоизлияния, транзиторные ишемические атаки, инсульт) при бессимптомном течении болезни — 5,7% [9]. Однако при недостаточном развитии экстраинтракраниального кровообращения и более высокой степени прогрессирования заболевания у 40% пациентов без симптомов появляются нарушения церебральной перфузии, что приводит к повышению риска нарушения мозгового кровообращения [10].

Японским исследовательским комитетом по изучению болезни мойя-мойя были разработаны диагностические критерии заболевания:

1) стеноз или тромбоз внутренних сонных артерий на уровне бифуркации, а также проксимальных отделов передней и средней мозговых артерий;

2) характерное расширение базальных коллатеральных артерий, особенно лентикулостриарных и таламоперфорирующих;

3) двусторонний характер поражения [11].

Диагностика заболевания на основании клинических данных и сбора анамнеза очень затруднена. Для установления диагноза идиопатической болезни мойя-мойя необходимо исключить наличие заболеваний (основное заболевание), при которых может развиваться сходное с болезнью мойя-мойя поражение артерий. Для обозначения таких состояний используется термин «синдром мойя-мойя». Его отличительная особенность заключается в преимущественно одностороннем поражении артерий. Среди заболеваний, приводящих к синдрому мойя-мойя, выделяют инфекционные (лептоспироз, туберкулез), гематоло-

гические (серповидно-клеточная анемия, криоглобулинемия, системная красная волчанка), врожденные (синдром Дауна, синдром Марфана, туберозный склероз, нейрофиброматоз 1-го типа), сосудистые (атеросклероз, коарктация аорты, фибромускулярная дисплазия), аутоиммунные (болезнь Грейвса) и другие (травмы, предшествующая радиотерапия на область головы и шеи, последствия лучевой терапии опухолей параселлярной области). В отличие от болезни мойя-мойя поражение артерий при этих состояниях характеризуется более стабильной клинической картиной, что существенно влияет на тактику хирургического лечения [12, 13].

Характерное одностороннее поражение в сочетании с признаками перечисленных заболеваний с высокой вероятностью указывает на синдром мойя-мойя, однако в идиопатических случаях данное состояние также может быть проявлением болезни мойя-мойя. Если подобные изменения сочетаются с начальными стенотическими изменениями на контралатеральной стороне, в особенности у детей, диагноз болезни мойя-мойя может быть установлен с высокой долей вероятности. В большинстве случаев с течением времени у таких больных одностороннее поражение прогрессирует до типичной болезни мойя-мойя с двусторонним поражением артерий. Частота прогрессирования одностороннего поражения до двустороннего составляет до 39% случаев, чаще у пациентов детского возраста, однако может наблюдаться и у взрослых [14].

«Золотым стандартом» диагностики болезни мойя-мойя признана эндоваскулярная церебральная селективная ангиография. Для достоверной постановки диагноза необходимо выполнить ангиографию внутренних и наружных сонных артерий с двух сторон и одной из позвоночных артерий [1].

Ангиографические стадии болезни мойя-мойя по J. Suzuki представлены в таблице.

На практике чаще всего выполняют ангиографию при компьютерной томографии (КТ). Магнитно-резонансную ангиографию используют для контроля, но данная методика более чувствительная.

Таблица 1. Классификация болезни мойя-мойя по J. Suzuki
Table 1. Classification of Moya-Moya disease by J. Suzuki

Степень прогрессии	Характерные изменения
1-я	Выявляется только стеноз терминального сегмента внутренней сонной артерии
2-я	Начало развития коллатеральной сети сосудов на основании мозга
3-я	Присоединение стеноза передней и средней мозговой артерии, развитие коллатеральной сети в области глазницы
4-я	Прогрессирующее исчезновение коллатеральной сети
5-я	Сужение задней мозговой артерии с едва видимыми передней и среднемозговой артериями
6-я	Тотальная окклюзия артерий головного мозга, при этом мозговой кровоток поддерживается только через трансдуральные анастомозы

Кроме того, применяют ксенон-КТ или SPECT (однофотонная эмиссионная компьютерная томография) для выявления областей со сниженным кровоснабжением и оксигенацией [1]. К вспомогательным методам обследования пациентов с болезнью мойя-мойя относится электроэнцефалография, при которой у детей часто наблюдается феномен отсроченного замедления (re-build-up), т.е. появление 2-й фазы высокоамплитудных медленных волн через 20–60 с после окончания гипервентиляции, что указывает на декомпенсацию мозгового кровотока. Следует учитывать, что в настоящее время использование гипервентиляции противопоказано пациентам с клиническими проявлениями и высоким риском повторных нарушений мозгового кровообращения, а также не рекомендовано в амбулаторных условиях [15]. По данным аутопсий, пораженные сосуды при болезни мойя-мойя характеризуются наличием выпуклого фиброзного утолщения интимы с незначительным отложением в ней липидов, волнообразной внутренней эластической мембраной или ее удвоением, отложением фибрина, истончением среднего слоя и адвентиции [1].

В настоящее время не существует эффективного медикаментозного лечения для купирования или снижения скорости прогрессирования заболевания. Имеются сведения об использовании антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты), антикоагулянтов, блокаторов кальциевых каналов, но эти препараты позволяют лишь снизить частоту развития инсультов, а прогрессирование болезни не останавливают [1, 2]. Основным фактором, который необходимо принимать во внимание при планировании тактики лечения пациентов с болезнью мойя-мойя, является исследование мозгового кровотока и определение степени цереброваскулярной недостаточности [16].

Основным методом лечения во всем мире признана хирургическая реваскуляризация головного мозга. Цель хирургического лечения заключается в улучшении кровоснабжения мозга путем создания новых путей экстраинтракраниального кровообращения. Хирургическое лечение высокоэффективно, приводит к значительному снижению риска ишемических и геморрагических поражений мозга, улучшает реабилитационный прогноз и качество жизни пациентов [17, 18]. Показания к операции выбирают на основании исследования перфузии головного мозга одним из методов (однофотонная эмиссионная томография с ацетазоламидом, перфузионная магнитно-резонансная или компьютерная томография). Гипоперфузия участков головного мозга в покое или после введения ацетазоламида служит показанием к проведению оперативного вмешательства [3]. Согласно современным клиническим рекомендациям, хирургическое лечение целесообразно выполнять пациентам с болезнью мойя-мойя II–V стадии

по классификации J. Suzuki с признаками прогрессирующей цереброваскулярной недостаточности и сниженными цереброваскулярными резервами. Наличие у пациентов клинической симптоматики, кровоизлияний в анамнезе или их следов при магнитно-резонансной томографии в режимах SWI/SWAN рассматривается в качестве абсолютных показаний к оперативному лечению. С целью снижения риска развития периоперационных осложнений современной стратегией ведения пациентов с болезнью мойя-мойя служит превентивная реваскуляризация даже при бессимптомном клиническом течении в случае выявления у них в ходе динамического наблюдения признаков прогрессирования стенозов и снижения церебральной перфузии [19].

Суть операции заключается в создании дополнительного шунта, по которому кровь будет течь в обход стенозированных сосудов. Операции делят на прямые (сосудистый шунт подшивают непосредственно к циркуляторному руслу мозга — STA-MCA bypass, brain bypass) и не прямые (шунт укладывают на поверхность мозга тем самым создавая условия для формирования новых сосудов — неоангиогенеза) [1]. Возможно сочетание прямого и непрямого анастомозов (комбинированная реваскуляризация). Как правило, к прямым анастомозам прибегают у взрослых, тогда как у детей результаты лечения лучше при использовании не прямых анастомозов. Как правило, для полноценной реваскуляризации головного мозга требуется несколько операций [3]. При лечении прогноз благоприятный. Выявлена четкая корреляция между послеоперационным эффектом и ангиографической стадией болезни. Симптомы регрессируют практически на глазах. Для полного развития необходимой сосудистой сети при не прямых операциях (при прямых кровотоках изначально достаточный) требуется 6–12 мес. В отсутствие лечения отмечают прогрессивное ухудшение неврологических функций, повторные кровоизлияния. У детей смерть наступает в 4,3%, у взрослых — в 10% случаев [1].

Клинический случай. Мальчик 6 лет, находился на стационарном лечении в кардиологическом отделении Детской республиканской клинической больницы.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился недоношенным на сроке 35 нед. С рождения наблюдался неврологом с диагнозом: перинатальное поражение центральной нервной системы в форме негрубого спастического тетрапареза. Ультразвуковое исследование почек в возрасте 7 мес патологии не выявило. По данным ультразвуковой доплерографии сосудов головы в возрасте 7 мес магистральные сосуды головы были проходимыми, отмечались асимметрия скоростей кровотока по позвоночным артериям, задним мозговым артериям, выраженная венозная дисфункция (усилен отток по дополнительным венозным

коллекторам). Семейный анамнез отягощен: у отца артериальная гипертензия, по материнской линии ранние инсульты. Перенесенные заболевания: острые респираторные инфекции, ветряная оспа, лакунарная ангина, внутриутробная инфекция (вирусно-бактериальный менингит), функциональное расстройство желудка, вальгусная установка стоп, вазомоторный ринит, аллергический конъюнктивит, аденоидит, варикоз вен склер, дизартрия, крапивница. Операции: водянка правого яичка в 2014 г. в возрасте 4-х лет.

Анамнез заболевания. Со слов матери, высокие цифры артериального давления (АД) заметили случайно в детском саду при профилактическом осмотре, ранее АД не измерялось. Мальчик занимался в спортивной секции (футбол). У кардиолога на учете не состоял. Цефалгии, головокружения, синкопе и их эквиваленты отрицал.

При поступлении в кардиологическое отделение Детской республиканской клинической больницы отмечались жалобы на повышение АД до 174/90 мм рт.ст., повышенную утомляемость, мраморность кожных покровов. Головные боли, головокружения не беспокоят. Синкопе и их эквивалентов не отмечено. Состояние стабильно тяжелое по заболеванию. Масса тела 28 кг, рост 128 см, температура тела 36,6 °С, частота сердечных сокращений (ЧСС) 82 уд/мин, частота дыхания 18 в минуту. АД на правой руке 123/63 мм рт.ст., на левой — 123/67 мм рт.ст. Сон спокойный. Аппетит не нарушен. Кожные покровы бледно-розовые, умеренной влажности. Умеренная мраморность кожных покровов. Периферические отеки, цианоза нет. Конечности теплые. Микрополиадения. Форма черепа гидроцефальная. В легких дыхание везикулярное, без хрипов. Перкуторно границы сердца не расширены. Аускультативно тоны сердца ритмичные. Пульс на периферических артериях удовлетворительный. Систолический шум в проекции правой сонной артерии. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Патологических шумов в проекции брюшной аорты нет. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный. Диурез не нарушен.

При лабораторном обследовании в общем анализе крови, биохимическом анализе крови, общем анализе мочи, коагулограмме, иммунограмме отклонений от нормы не выявлено. Анализ суточной мочи на адреналин, норадреналин — в норме. Уровни тиреотропного гормона, свободного Т4, антител к тиреопероксидазе, альдостерон, кортизол, ангиотензин находились в интервале референсных значений. Выявлено повышение уровня ренина до 210,2 мкЕД/мл (при норме до 46,1 мкЕД/мл).

На электрокардиограмме (ЭКГ) регистрировался синусовый ритм с ЧСС 88 уд/мин, Электрическая ось сердца нормальная; повышение электрической активности миокарда левого желудочка; подъем сег-

мента ST в отведении V2 до 3,0 мм, в отведениях V1 и V3 — до 1,5 мм. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ регистрировался синусовый ритм со средней ЧСС 98 уд/мин; 840 желудочковых экстрасистол со смешанным циркадным типом аритмии. При суточном мониторировании АД выявлена 100% гипертоническая нагрузка по систолическому и диастолическому артериальному давлению в дневное и ночное время. При эхокардиографии выявлены гипертрофия миокарда левого желудочка (толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки по 80 мм); расширение левой коронарной артерии до 4,0 мм (компенсаторно в ответ на гипертрофию миокарда). На электроэнцефалограмме смещение патологических структур отсутствовало, отмечались легкие гипертензионные признаки смешанного характера. По данным реоэнцефалографии имелись выраженные признаки дисциркуляции в артериовенозном русле по гипертоническому типу. При рентгенографии шейного отдела позвоночника патологических изменений не выявлено. При ультразвуковом исследовании внутренних органов: печень мелкозернистая, с периваскулярными уплотнениями по ходу портальной вены; желчный пузырь имел перегиб в области тела, шейки; селезенка без патологии; почки не увеличены, уплотнение чашечно-лоханочной системы; надпочечники без патологии.

По данным ультразвуковой доплерографии сосудов шеи имелся S-образный изгиб слева между поперечными отростками IV–V шейных позвонков, непрямолинейность хода позвоночной артерии во втором сегменте с обеих сторон, небольшой S-образный изгиб внутренней сонной артерии в дистальном сегменте справа. При доплерографии брюшной аорты и ее ветвей выявлены стеноз чревного ствола 30%, добавочная почечная артерия справа. При ангиографии сосудов почек отмечалась дисплазия основного ствола и внутриорганных ветвей правой почечной артерии; aberrantная нижнеполярная артерия справа; Z-образный изгиб правой позвоночной артерии (рис. 1).

Проведена магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием, выявлены признаки сосудистой мальформации левой таламической области, нельзя исключить болезнь мойя-мойя (рис. 2). При магнитно-резонансной томографии спинного мозга с контрастированием отмечалась извитость вертебральных артерий. По данным церебральной ангиографии выявлен критический стеноз левой внутренней сонной артерии во внечерепной части от уровня бифуркации; правая сонная артерия во внутричерепной части имеет два участка выраженного стеноза; гипоплазия левой заднемозговой артерии; ангиографические признаки болезни мойя-мойя (рис. 3).

Ребенок был консультирован специалистами: офтальмологом (оптические среды глаза прозрачные,

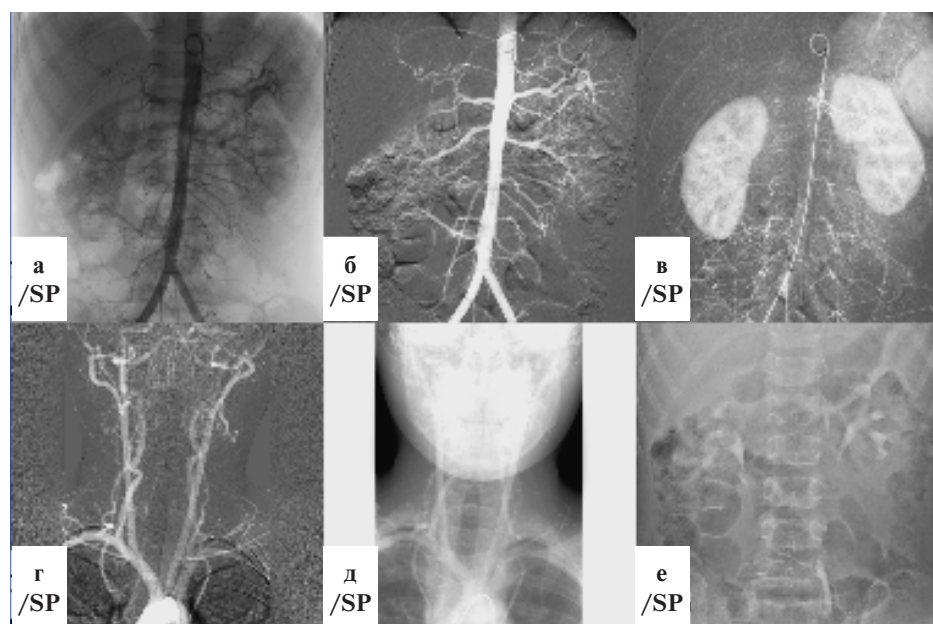


Рис. 1. Ангиограммы сосудов почек.
Fig. 1. Angiography of renal vessels.

патологии не наблюдается); неврологом с диагнозом «синдром ранней вегетативной дисфункции по гипертоническому типу с лабильной артериальной гипертонией»; нейрохирургом, который рекомендовал хирургическое лечение.

Выявленные при обследовании изменения позволили поставить диагноз: болезнь мойя-мойя (2–3-я степень по Suzuki) с преимущественным поражением бассейна правой внутренней сонной артерии. Фибромускулярная дисплазия (?) с критическим стенозом устья и проксимальных отделов левой внутренней сонной артерии (на протяжении 41 мм); стенозом правой почечной артерии. Добавочная почечная артерия справа. Z-образный изгиб правой позвоночной артерии справа. Артериальная гипертензия. Редкая желудочковая экстрасистолия.

Лечение пациента было консервативным: сульфат магния, эналаприл, каптоприл, лозартан, кавинтон, трентал, тромбо-АСС, фенибут, витаминно-кислородный коктейль; электрофорез эуфиллина на шейный отдел позвоночника; массаж воротниковой зоны; внутривенно 5% раствор глюкозы. На фоне терапии состояние стабильное. Синкопе

и их эквивалентов не отмечено. Головные боли, головокружения не беспокоят. Артериальное давление при ежедневных разовых подъемах с тенденцией к снижению (125/69–137/76 мм рт.ст.). Выписывается в стабильном состоянии.

Обсуждение

В представленном нами клиническом наблюдении выявленные у ребенка изменения при магнитно-резонансной томографии головного мозга в виде сосудистой мальформации левой таламической области позволили предположить наличие

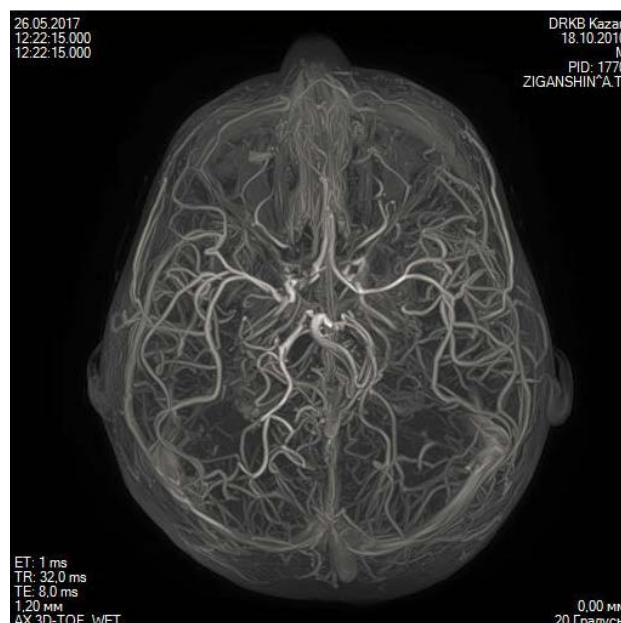


Рис. 2. Данные магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастированием.
Fig. 2. Magnetic resonance imaging of the brain with contrast.

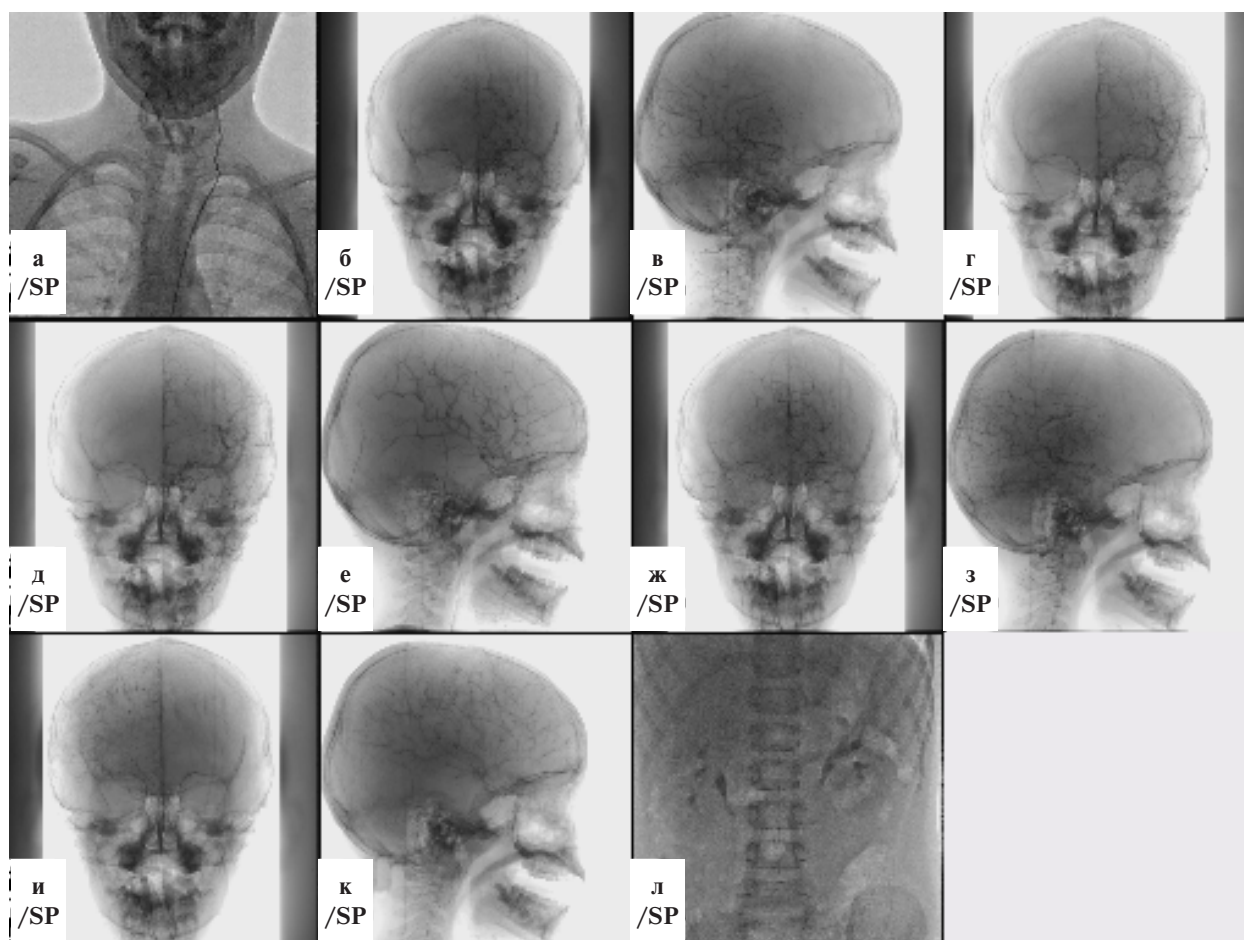


Рис. 3. Церебральные ангиограммы (а–л).

Fig. 3. Cerebral angiography.

болезни мойя-мойя. Для подтверждения диагноза был использован «золотой стандарт» диагностики данного заболевания — церебральная ангиография, в ходе которой выявлены ангиографические признаки болезни мойя-мойя: критический стеноз левой внутренней сонной артерии во внечерепной части от уровня бифуркации, два участка выраженного стеноза правой сонной артерии во внутричерепной части. Однако симптомов, характерных для данного заболевания, у пациента не отмечалось. Наиболее вероятно, это связано с тем, что для болезни мойя-мойя характерно медленное сужение просвета внутричерепных сегментов внутренних сонных артерий, поэтому длительное время заболевание может протекать бессимптомно.

Наличие повышенного артериального давления у ребенка требовало проведения дифференциально-диагностического поиска. По данным литературы, для течения болезни мойя-мойя нехарактерно развитие артериальной гипертензии. Обнаружение повышенного уровня ренина позволило предположить вторичную вазоренальную артериальную гипертензию. В результате дополнительного обследования в связи с обнаруженными изменениями в виде критического стеноза устья и проксимальных отделов левой вну-

тренней сонной артерии, стеноза правой почечной артерии, стеноза чревного ствола (30%) у ребенка была предположена фибромускулярная дисплазия.

В настоящее время для установления диагноза идиопатической болезни мойя-мойя требуется исключение течения фибромускулярной дисплазии, так как, по данным R.M. Scott (2009), при фибромускулярной дисплазии может развиваться сходное с болезнью мойя-мойя поражение артерий, в таком случае должен использоваться термин «синдром мойя-мойя».

Выводы

1. Требуется осведомленность и настороженность врачей в отношении болезни мойя-мойя, так как отсутствие своевременного лечения может привести к формированию необратимого неврологического дефицита у детей.

2. Болезнь мойя-мойя все чаще выявляется как среди детского, так и среди взрослого населения благодаря широкому распространению в нашей стране методов компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

3. Хирургическая реваскуляризация головного мозга в настоящее время является единственным методом лечения болезни мойя-мойя.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Коваленко А.П., Шопин В.Н., Пеннер В.А., Щербин А.В. Болезнь мойя-мойя: случай из практики. Українська інтервенційна нейрорадіологія та хірургія 2013; 3(5): 54–61. [Kovalenko A.P., Shopin V.N., Penner V.A., Shcherbin A.V. Moya-Moya disease: a case from practice. Ukraïns'ka interventsiiina neiroradiologiya ta khirurgiya 2013; 3(5): 54–61. (in Russ.)]
2. Шульгина А.А., Лукин В.А., Усачев Д.Ю., Коршунов А.Е., Белоусова О.Б., Пронин И.Н. Комбинированная рева-скуляризация головного мозга в лечении болезни мойя-мойя. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко 2021; 85(2): 47–59. [Shulgina A.A., Lukshin V.A., Usachev D.Yu., Korshunov A.E., Belousova O.B., Pronin I.N. Combined revascularization of the brain in the treatment of Moya-Moya disease. Zhurnal «Voprosy neirohirurgii» imeni N.N. Burdenko 2021; 85(2): 47–59. (in Russ.)] DOI: 10.17116/neiro20218502147
3. Кузьменко С.Г., Пономарев В.В., Римащевский В.Б., Деркачева Н.В. Клинико-нейровизуализационные подозрения при болезни Мойя-Моя. Международный неврологический журнал 2017; 3(89): 130–135. [Kuzmenko S.G., Ponomarev V.V., Rimashchivsky V.B., Derkachova N.V. Clinical and neuroimaging suspicions in Moya-Moya disease. Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal 2017; 3(89): 130–135. (in Russ.)]
4. Mineharu Y., Liu W., Inoue K., Ma tsuura N., Inoue S., Takenaka K. et al. Autosomal dominant moyamoya disease maps to chromosome 17q25.3. Neurology 2008; 70(24):357–363. DOI: 10.1212/01.wnl.0000291012.49986.f9
5. Kamada F., Aoki Y., Narisawa A., Abe Y., Komatsuzaki S., Kikuchi A. et al. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. J Hum Genet 2011; 56(1): 34–40. DOI: 10.1038/jhg.2010.132
6. Fujimura M., Sonobe S., Nishijima Y., Niizuma K., Sakata H., Kure S., Tominaga T. Genetics and Biomarkers of Moyamoya Disease: Significance of RNF213 as a Susceptibility Gene. J Stroke 2014; 16(2): 65–72. DOI: 0.5853/jos.2014.16.2.65
7. Пономарев В.В., Юдина О.А. Болезнь Мойя-Моя: клинический и патоморфологический случаи. Международный неврологический журнал 2008; 4(20). [Ponomarev V.V., Yudina O.A. Moya-Moya disease: clinical and pathomorphological cases. Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal 2008; 4(20). (in Russ.)]
8. Yamada M., Fujii K., Fukui M. Clinical features and outcomes in patients with asymptomatic moyamoya disease — from the results of nation-wide questionnaire survey. No To Shinkei: Brain and Nerve 2005; 33(4): 337–342
9. Kuroda S. AMORE Study Group. Asymptomatic moyamoya disease: literature review and ongoing AMORE study. Neurologia Medico-Chirurgica 2015; 55(3): 194–198. DOI: 10.2176/nmc.ra.2014–0305
10. Kuroda S., Hashimoto N., Yoshimoto T., Iwasaki Y. Research Committee on Moyamoya Disease in Japan. Radiological Findings, Clinical Course, and Outcome in Asymptomatic Moyamoya Disease. Stroke 2007; 38(5): 1430–1435. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.478297
11. Garg B.P., Bruno A., Biller J. Moyamoya disease and cerebral ischemia. In: Cerebrovascular Disease. Editor Batjer H.N. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 489–499
12. Scott R.M., Smith E.R. Moyamoya disease and moyamoya syndrome. New Engl J Med 2009; 360(12): 1226–1237. DOI: 10.1056/NEJMra0804622
13. Шульгина А.А., Лукин В.А., Коршунов А.Е., Белоусова О.Б., Пронин И.Н., Усачев Д.Ю. Современные тенденции диагностики и хирургического лечения болезни мойя-мойя. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2020; 84(4): 90–103 [Shulgina A.A., Lukshin V.A., Korshunov A.E., Belousova O.B., Pronin I.N., Usachev D.Yu. Modern trends in the diagnosis and surgical treatment of Moya-Moya disease. Zhurnal «Voprosy neirohirurgii» imeni N.N. Burdenko 2020; 84(4): 90–103. (in Russ.)] DOI: 10.17116/neiro20208404190
14. Kuroda S., Ishikawa T., Houkin K., Nanba R., Hokari M., Iwasaki Y. Incidence and clinical features of disease progression in adult moyamoya disease. Stroke 2005; 36(10): 2148–2153. DOI: 10.1161/01.STR.0000182256.32489.99
15. Kurlmann G., Fahrenndorf G., Krings W., Sciuk J., Palm D. Characteristic EEG findings in childhood moyamoya syndrome. Neurosurg Rev 1992; 15(1): 57–60. DOI: 10.1007/bf02352069
16. Lee M., Zaharchuk G., Guzman R., Achrol A., Bell-Stephens T., Steinberg G.K. Quantitative hemodynamic studies in moyamoya disease: a review. Neurosurg Focus 2009; 26(4): E5. DOI: 10.3171/2009.1.FOCUS08300
17. Guzman R., Lee M., Achrol A., Bell-Stephens T., Kelly M., Do H.M. et al. Clinical outcome after 450 revascularization procedures for moyamoya disease. Clinical article. J Neurosurg 2009; 111(5): 927–935. DOI: 10.3171/2009.4.JNS081649
18. Miyamoto S., Yoshimoto T., Hashimoto N., Okada Y., Tsuji I., Tominaga T. et al. Effects of extracranial-intracranial bypass for patients with hemorrhagic moyamoya disease: results of the Japan Adult Moyamoya Trial. Stroke 2014; 45(5): 1415–1421. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004386
19. Luo R., Gao F., Deng X., Zhang D., Zhang Y. Results of Conservative Followup or Surgical Treatment of Moyamoya Patients Who Present without Hemorrhage, Transient Ischemic Attack, or Stroke. World Neurosurg 2017; 108: 683–689. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.09.056

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Гемофагоцитарный синдром и аневризмы коронарных артерий у ребенка с болезнью Kawasaki

Т.П. Макарова¹, Д.И. Садыкова¹, Н.Н. Фирсова², Д.Р. Сабирова¹, А.А. Кучерявая²,
Ю.С. Мельникова¹, А.В. Сергина¹, П.В. Сергина¹, А.И. Гимадиева¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Hemophagocytic syndrome and coronary artery aneurysms in a child with Kawasaki disease

T.P. Makarova¹, D.I. Sadykova¹, N.N. Firsova², D.R. Sabirova¹, A.A. Kucheriavaia²,
Yu.S. Melnikova¹, A.V. Sergina¹, P.V. Sergina¹, A.I. Gimadieva¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republic Clinical Hospital, Kazan, Russia

Слизисто-кожный лимфодулярный синдром (синдром/болезнь Kawasaki) представляет собой остро протекающее системное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением средних и мелких артерий (артериит), развитием деструктивно пролиферативного васкулита. Наиболее тяжелыми проявлениями болезни Kawasaki служат коронарит и формирование аневризм коронарных артерий, которые могут стать потенциальной причиной развития острого коронарного синдрома у детей. В статье представлено собственное клиническое наблюдение за ребенком 7 мес с полной формой болезни Kawasaki с формированием аневризм коронарных артерий, осложненной острым коронарным и гемофагоцитарным синдромами. Синдром Kawasaki следует рассматривать у всех детей с длительной лихорадкой более 5 дней, а сочетание длительной лихорадки с 2–3 типичными признаками синдрома Kawasaki должно быть абсолютным показанием к проведению эхокардиографии с обязательной визуализацией коронарных артерий.

Ключевые слова: дети, синдром Kawasaki, аневризмы коронарных артерий, гемофагоцитарный синдром, острый коронарный синдром.

Для цитирования: Макарова Т.П., Садыкова Д.И., Фирсова Н.Н., Сабирова Д.Р., Кучерявая А.А., Мельникова Ю.С., Сергина А.В., Сергина П.В., Гимадиева А.И. Гемофагоцитарный синдром и аневризмы коронарных артерий у ребенка с болезнью Kawasaki. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(5): 110–118. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-110-118

Mucocutaneous lymph node syndrome (Kawasaki syndrome/disease) is an acute systemic disease characterized by a predominant lesion of medium and small arteries (arteriitis), the development of destructive proliferative vasculitis. The most serious manifestations of Kawasaki disease are coronaritis and the formation of aneurysms of the coronary arteries, which can be a potential cause of acute coronary syndrome in children. The article presents our own clinical observation of a 7-month-old child with a complete form of Kawasaki disease with the formation of aneurysms of the coronary arteries, complicated by acute coronary and hemophagocytic syndromes. Kawasaki syndrome should be considered in all children with persistent fever ≥ 5 days, and the combination of persistent fever with 2–3 typical features of Kawasaki syndrome should be an absolute indication for echocardiography with mandatory visualization of the coronary arteries.

Key words: children, Kawasaki syndrome, aneurysms of the coronary arteries, hemophagocytic syndrome, acute coronary syndrome.

For citation: Makarova T.P., Sadykova D.I., Firsova N.N., Sabirova D.R., Kucheryavaya A.A., Melnikova Yu.S., Sergina A.V., Sergina P.V., Gimadieva A.I. Hemophagocytic syndrome and coronary artery aneurysms in a child with Kawasaki disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68(5): 110–118 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-110-118

Слизисто-кожный лимфодулярный синдром (синдром/болезнь Kawasaki) представляет собой остро протекающее системное заболевание,

которое характеризуется преимущественным поражением средних и мелких артерий (артериит), развитием деструктивно пролиферативного васкулита.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–5722–8490
e-mail: makarova-kgmu@mail.ru

Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 000–0002–6662–3548

Сабирова Дина Рашидовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–0501–405X

Мельникова Юлия Сергеевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–6633–6381

Сергина Арина Викторовна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии

Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–7657–4826

Сергина Полина Викторовна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–6051–5271

Гимадиева Алсу Ильхамовна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–5804–9523

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Фирсова Наталья Николаевна — зав. кардиологическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0001–9979–9964

Кучерявая Анна Александровна — врач-детский кардиолог кардиологического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0003–4288–3297

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Болезнь Kawasaki у детей может вызывать развитие аневризм и стенозов коронарных артерий, особенно при поздней диагностике и несвоевременном и/или неадекватном лечении [1]. Болезнь Kawasaki относится к редким заболеваниям — примерно 25 случаев на 100 тыс. детей в США. Впервые болезнь была описана Т. Kawasaki в 1967 г. в Японии, где и в настоящее время ее частота в десятки раз выше, чем в США и других странах. Подъем заболеваемости отмечается зимой и в начале весны. Болезнь поражает в основном детей младше 5 лет, причем мальчиков примерно в 1,5 раза чаще, чем девочек [2].

Этиология заболевания неизвестна. Есть много теорий, при помощи которых эксперты пытаются объяснить появление этой болезни, включая возможные генетические факторы. Однако наиболее правдоподобная причина скрыта в инфекционных и иммунопатологических механизмах [3]. В патогенезе большую роль может играть иммунная активация, что подтверждают, в частности, выявлением отложений иммунных комплексов в пораженных тканях и развитием деструктивно-пролиферативного васкулита. Предполагают, что в ответ на воздействие токсина или инфекционного агента активированные Т-клетки, моноциты и макрофаги секретируют разные цитокины, которые вызывают клинические проявления болезни. В острой фазе цитокиновая стимуляция приводит к пролиферации В-клеток и индуцирует эндотелиальные клетки к экспрессии антигенов гистосовместимости II класса. Индукция ICAM-1, IL-1, TNF и IFN приводит к притоку воспалительных клеток, потенцирующих повреждение мелких и средних артерий [4].

Ранняя диагностика болезни Kawasaki важна именно с позиции предотвращения долгосрочных осложнений этого острого заболевания. Своевременной диагностике препятствует большое количество клинических «масок» (в первую очередь инфекционных), наличие нетипичных форм (представляющих при этом наибольший риск поражения коронарных сосудов), а также недостаточная настороженность врачей в отношении этого заболевания в процессе курации длительно лихорадящего ребенка. Вероятно, именно низкая информированность врачебного сообщества об основных диагностических критериях заболевания служит главной причиной гиподиагностики болезни Kawasaki [5].

Диагноз болезни Kawasaki устанавливают в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями, рекомендованными Американской ассоциацией сердца. К основным из них относят следующие: 1) лихорадка не менее 4–5 дней, которая является обязательным симптомом; 2) изменения слизистых оболочек ротовой полости (гиперемия глотки, малиновый язык; эритема, сухость и трещины губ); 3) инъекция сосудов конъюнктивы; 4) полиморфная сыпь; 5) эритема и/или отек кистей и стоп с возмож-

ным последующим шелушением кожи; 6) негнойный шейный лимфаденит [6]. Диагноз полного синдрома Kawasaki устанавливают при наличии у ребенка лихорадки длительностью не менее 5 дней и не менее 4 из 5 основных клинических симптомов. Если при эхокардиографии обнаружено поражение коронарных артерий, то для постановки диагноза достаточно трех признаков. При меньшем числе критериев в случае наличия признаков поражения сердца состояние классифицируют как неполный синдром Kawasaki [7].

Поражение сердечно-сосудистой системы может протекать в различных клинических вариантах. Наиболее типичное проявление болезни Kawasaki — поражение коронарных сосудов (коронарит) в виде их дилатации за счет изменения упругости и эластичности сосудистой стенки на фоне воспалительных процессов в ней. Дилатационные изменения формируются начиная с 7–10-го дня заболевания, именно с таким сроком связана важность ранней диагностики заболевания. Дилатация сосуда может быть локальной (аневризма) или на большом протяжении без образования аневризм (эктазия) [5]. Аневризмы коронарных артерий, считающиеся «визитной карточкой» синдрома Kawasaki, обнаруживают в среднем у 15–25% больных, не получивших лечения. При назначении терапии не позднее 7–10-го дня от начала лихорадки, включающей иммуноглобулин для внутривенного введения 2 г/кг в одной инфузии в сочетании с аспирином, риск образования аневризм снижается до 3–9% [6]. Согласно действующим рекомендациям Американской ассоциации сердца 2004 г., к мелким относят аневризмы с внутренним диаметром менее 5 мм, к средним — 5–8 мм и к гигантским — более 8 мм. Эта классификация не учитывает размеры тела пациента. Поэтому канадскими учеными была предложена новая система оценки размеров аневризм коронарных артерий, основанная на вычислении Z-баллов. По этой классификации мелкими называются аневризмы, если их диаметр находится в интервале 2,5–5,0 Z-баллов; средними — от 5,0 до 10,0 Z-баллов; гигантскими — 10,0 и более Z-баллов. Эта классификация учитывает антропометрические данные пациента и более объективно отражает степень имеющихся у него нарушений гемодинамики [8].

Аневризмы, независимо от их размера, не создают препятствия коронарному кровотоку и обычно не сопровождаются клиническими симптомами до развития гемодинамически значимых обструктивных изменений (тромбоз, стеноз). Интракоронарные тромбы в аневризмах могут не проявляться клинически в случае их пристеночного расположения и сохранения удовлетворительного коронарного кровотока [9]. Болезнь Kawasaki может привести к развитию сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, миокардита, вальвулита, перикардита

с перикардальным выпотом, разрыву коронарных артерий, приводящему к гемоперикарду и внезапной смерти. У пациентов с болезнью Kawasaki часто возникает инфаркт миокарда во сне или в состоянии покоя [10]. Наиболее частые локализации инфаркта миокарда — переднеперегородочные и нижние сегменты левого желудочка [11].

Осложнять течение болезни Kawasaki может гемофагоцитарный синдром. Согласно проведенным ранее исследованиям гемофагоцитарный синдром отмечался при длительном или рецидивирующем течении болезни Kawasaki. Механизм, с помощью которого болезнь Kawasaki запускает развитие гемофагоцитарного синдрома, полностью не изучен [12]. Гемофагоцитарный синдром — тяжелое, угрожающее жизни заболевание, которое в основном характеризуется повреждением или отсутствием активности естественных клеток-киллеров (NK) и цитотоксических Т-клеток, что приводит к неконтролируемой активации макрофагов и гиперэкспрессии цитокинов. До настоящего времени гемофагоцитарный синдром остается малоизвестным большинству педиатров и инфекционистов, вследствие чего часто не диагностируется или диагностируется поздно [13].

По данным R.K. Paliana и соавт. (2021), из 950 случаев болезни Kawasaki у детей гемофагоцитарный синдром был диагностирован у 12 (1,3%) — у 10 мальчиков и 2 девочек. Средний возраст постановки диагноза болезни Kawasaki был 4 года (от 9 мес до 7,5 года); средний интервал между началом лихорадки и постановкой диагноза болезни Kawasaki составил 11 дней (от 6 до 30 дней). Тромбоцитопения наблюдалась у 11 больных. Уровень NT-proBNP (N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида) в среднем составлял 2101 пг/мл (от 164 до 75911 пг/мл). Аномалии коронарных артерий отмечены у 5 (41,7%) пациентов: в 2 случаях — дилатация левой коронарной артерии, в 2 — дилатация как левой, так и правой коронарных артерий и в 1 — дилатация правой коронарной артерии [14].

Для лабораторного подтверждения болезни Kawasaki не существует специальных тестов. В острой стадии заболевания могут отмечаться нейтрофильный лейкоцитоз, нормохромная анемия, кратковременное повышение активности трансаминаз, билирубина. Показатели острой фазы воспаления, такие как увеличение скорости оседания эритроцитов и концентрации С-реактивного белка, почти универсальны для болезни Kawasaki и обычно возвращаются к норме к 4–8-й неделе от начала заболевания; положительный прокальцитонинный тест. Характерная черта болезни — тромбоцитоз, который редко встречается на 1-й неделе заболевания, обычно появляется на 2-й неделе и достигает пика на 3-й, затем постепенно (в неосложненных случаях) возвращается к норме на 6–10-й неделе. Изменения в анализах мочи регистрируют у 30% больных

в виде небольшой протеинурии, стерильной лейкоцитурии. В ликворе возможны признаки асептического менингита с преобладанием в жидкости мононуклеарных клеток и нормальным содержанием белка и глюкозы. В ранней фазе заболевания встречается повышение в сыворотке крови концентрации сердечного тропонина [7]. Потенциальным биомаркером, который может помочь диагностировать болезнь Kawasaki, служит NT-proBNP, так как повышение его уровня коррелирует с повреждением миокарда [15].

Среди инструментальных методов обследования больных ведущая роль принадлежит эхокардиографии, которую рекомендуется проводить в острой стадии, затем через 2–3 нед и повторить через 1 мес после нормализации лабораторных показателей [16]. В случае невозможности визуализировать дистальные части коронарных артерий при помощи эхокардиографии рекомендованы компьютерная томографическая ангиография, магнитно-резонансная томография или катетеризационная коронарография [2].

Проявления, сходные с болезнью Kawasaki, имеет ряд заболеваний, сопровождаемых экзантемой и изменениями суставов: это синдромы токсического шока и «ошпаренной кожи», ювенильный ревматоидный артрит, синдром Стивенса–Джонсона, а также ряд экзантемных инфекций. При кори в отличие от болезни Kawasaki не наблюдается шелушения кожи на кистях и стопах. Инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна–Барр, в 10–15% случаев сопровождается макулопапулезной сыпью, но лихорадка при нем держится обычно менее 1 нед, лабораторные данные также способствуют дифференциальной диагностике. Аденовирусная инфекция отличается выраженными проявлениями назофарингита, лихорадкой длительностью около 5 дней, при этом такой симптом, как «малиновый язык», нехарактерен. При скарлатине не встречается инъекции конъюнктив, а синдром Стивенса–Джонсона (возможный возбудитель — *Mycoplasma pneumoniae*) отличается от болезни Kawasaki наличием последовательно трансформирующихся высыпаний: макулы–папулы–везикулы и буллы, уртикарные элементы или сливная эритема с изъязвлениями и некрозом; системный ювенильный идиопатический артрит может дебютировать длительной (2 нед и более) гектической лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией и пятнистой розовой летучей сыпью в отсутствие артрита. О синдроме Стивенса–Джонсона, как и об узелковом полиартериите, следует думать у больных с подозрением на болезнь Kawasaki, которым проведено лечение адекватной дозой внутривенного иммуноглобулина без эффекта [1].

Лечение болезни Kawasaki основано на максимально раннем внутривенном введении иммуноглобулина в высокой иммуномодулирующей дозе 2 г/кг массы тела ребенка. Доказано, что введение имму-

ноглобулина в одну инфузию (не превышая при этом регламентированную скорость введения препарата) имеет преимущество перед дробным введением в течение 5 дней. Кроме того, доказано преимущество дозы 2 г/кг по сравнению с дозой 1 г/кг [17]. При введении иммуноглобулина до 10-го дня включительно шанс образования аневризм коронарных артерий уменьшается, а при введении иммуноглобулина после 10-го дня резко увеличивается — в 5,8 раза (по сравнению со всеми более ранними сроками введения) [18]. Использование ацетилсалициловой кислоты ускоряет купирование лихорадки и других проявлений заболевания, предупреждает развитие коронарных тромбов. В острой фазе заболевания препарат назначается в дозе 30–50 мг/кг/сут в 3–4 приема, через 2–3 сут после купирования лихорадки дозу снижают до дезагрегантной (3–5 мг/кг/сут). Лечение в этой дозе продолжают не менее 6–8 нед и более длительным курсом у детей с коронарными аневризмами. Важно подчеркнуть, что использование ацетилсалициловой кислоты второстепенно; основным методом лечения заболевания признано раннее использование иммуноглобулина в адекватной дозе с соблюдением техники его введения [5].

Клинический случай. Девочка 7 мес, находившаяся на стационарном лечении в кардиологическом отделении Детской республиканской клинической больницы.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2-й беременности 2-х срочных родов. Масса тела при рождении 3400 г, длина тела 52 см. Физическое и психомоторное развитие по возрасту. Семейный анамнез не отягощен.

Анамнез заболевания. Заболела остро с фебрильной лихорадки, заложенности носа, неустойчивого стула, конъюнктивита. Участковым педиатром выставлен диагноз «острое респираторное заболевание», назначено симптоматическое лечение. Через 3 дня на фоне сохраняющейся фебрильной лихорадки отмечено появление сухости губ, пятнистых высыпаний на теле. К терапии добавлены антигистаминные препараты.

Состояние ребенка без динамики, в связи с чем на 8-й день заболевания направлена на стационарное лечение в детскую инфекционную больницу с диагнозом: энтеровирусная инфекция (?). Во время пребывания в стационаре состояние ребенка тяжелое за счет фебрильной лихорадки, резистентной к антибактериальной терапии, поражения слизистых оболочек, кожного синдрома (рис. 1). В лабораторных анализах признаки высокой гуморальной активности (нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка, пресептина, нарастающий в динамике тромбоцитоз (до $860 \cdot 10^9/\text{л}$ на 16-й день болезни). Исключено течение энтеровирусной, ротавирусной инфекций, инфекционного мононуклеоза, антитела класса М и G к COVID-19 не выявлены. При рентгенографии органов грудной клетки диагностирована двусторонняя пневмония. Получала инфузионную терапию, антибактериальную терапию (сульперацеф, амикацин), пентоглобин, дексаметазон 3 инъекции, симптоматическую терапию. С 20-го дня заболевания отмечено ухудшение состояния за счет нарастания интоксикации, сохраняющейся фебрильной лихорадки, присоединения геморрагического синдрома.



Рис. 1. Сыпь на коже в острой стадии Синдрома Kawasaki (20-й день болезни).

Fig. 1. Skin rash in the acute stage of Kawasaki syndrome (day 20 of illness).

В общем анализе крови снижение уровня тромбоцитов до $92 \cdot 10^9/\text{л}$.

На 23-й день заболевания направлена в Детскую республиканскую клиническую больницу с диагнозом: синдром мультисистемного воспаления, геморрагический синдром, реконвалесцент двусторонней пневмонии, анемия тяжелой степени смешанной этиологии. При поступлении в реанимационное отделение состояние девочки расценено как очень тяжелое за счет интоксикации, астенизации, анемии, геморрагического и кишечного синдромов. Масса тела 8040 г, рост 74 см. В сознании, беспокойна, капризна. Мышечный тонус нормальный. Зрачки: D=S, фото-реакция живая. Большой родничок на уровне костей черепа. Кожные покровы розовые, папулезные высыпания по всему туловищу, геморрагическая сыпь на груди, в подмышечных и паховых областях (рис. 2). Видимые слизистые оболочки: выраженный хейлит, геморрагические корочки в носу, слизистые оболочки ротовой полости яркие. Тургор тканей удовлетворительный, отечность кистей, стоп, лица. Дыхание самостоятельное, проводится по всем полям, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. Гемодинамика устойчивая. Живот: мягкий, безболезненный при пальпации. Печень: +2 см ниже реберной дуги. Селезенка +0,5 см. Со слов матери, мочится редко. Установлен мочевого катетер. Стул учащен, обильный, жидкий, желто-зеленого цвета с неперевавшими комочками.

При лабораторном обследовании в общем анализе крови определялись анемия тяжелой степени (гемоглобин 66 г/л, эритроциты $3,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$), нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты $12,9 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 77,7%), тромбоцитопения ($39 \cdot 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе крови гипопропротеинемия (39,5 г/л), гипоальбуминемия (21,1 г/л), повышение уровня С-реактивного белка (10,878 мг/дл), печеночно-почечные пробы, прокальцитонин, маркеры кардиоцитолита (креатинкиназа, лактатдегидрогеназа) были в пределах референсных значений. В общем анализе мочи протеинурия до 75 мг/дл. В коагуло-



Рис. 2. Геморрагическая сыпь на груди и подмышечной области (23-й день болезни).

Fig. 2. Hemorrhagic rash on the chest and armpit area (23rd day of illness).

грамме признаков гипо- и гиперкоагуляции не было. Уровень D-димера не повышен (2,47 мкг/мл). Для исключения сепсиса проведено бактериологическое исследование крови на стерильность: в крови микрофлора не обнаружена.

На электрокардиограмме регистрировался синусовый ритм, частота сердечных сокращений 161 в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца, нарушение процессов реполяризации. По данным эхокардиографии размеры камер сердца и толщина стенок левого желудочка в норме, сократительная способность миокарда не нарушена; перикард без особенностей. Левая коронарная артерия визуализировалась на протяжении 10 мм, расширена до 4 мм. Правая коронарная артерия визуализировалась на протяжении 17 мм, диаметр устья 4 мм, далее на расстоянии 3 мм от устья имелось локальное расширение до 4,9 мм, дистальнее него артерия расширена до 3 мм. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено умеренное увеличение правой доли печени (88 мм) без изменений эхоструктуры.

При рентгеновской компьютерной томографии грудной клетки отмечались признаки правостороннего плеврита, множественные очаги уплотнения паренхимы с обеих сторон, характерные для вирусного генеза. По данным компьютерной томографии головного мозга геморрагических и ишемических проявлений не выявлено. При нейросонографии смещения срединных структур не выявлено, очаговые изменения в веществе мозга достоверно не визуализировались. В связи с наличием тромбоцитопении, анемии, лейкоцитоза проведено исследование пунктата костного мозга: пунктат костного мозга гипоклеточный, полиморфный, миелоидный росток расширен, созревание нейтрофилов ускорено; эритроцитарный росток сужен; мегакарициты в достаточном количестве; данных, подтверждающих гемобластоз, не выявлено.

С учетом длительности фебрильной лихорадки до 3 нед, наличия конъюнктивита, хейлита, отечности кистей и стоп, полиморфных кожных высыпаний по всему телу, отсутствия антител к COVID-19, анемии тяжелой степени и тромбоцитопении, высоких уровней воспалительных маркеров, наличия сформировавшихся аневризм правой и левой коронарных артерий был выставлен предварительный диагноз: болезнь Kawasaki, лихорадочная стадия с формированием аневризм коронарных артерий. Тромбоцитопения. Течение гемофагоцитарного синдрома (?). Ребенку назначена терапия: внутривенный иммуноглобулин до курсовой дозы 2 г/кг, пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 20 мг/кг, 20% раствор альбумина, с заместительной целью перелита эритроцитарная масса, метронидазол, омега-3, диосмектин, энтерофурил, фуросемид по показаниям. Ацетилсалициловая кислота не назначена в связи с выраженной тромбоцитопенией.

На фоне терапии наблюдалась положительная динамика состояния: отсутствие повышения температуры тела до фебрильной, тенденция к угасанию кожного процесса; отечность кистей и стоп, проявления геморрагического синдрома разрешились. В лабораторных анализах анемия купирована (гемоглобин 111 г/л), уровень тромбоцитов нормализовался ($195 \cdot 10^9/\text{л}$), уровень С-реактивного белка снизился до 1,87 мг/дл.

По стабилизации состояния на 26-й день заболевания была переведена в кардиологическое отделение. С учетом перенесенного гемофагоцитарного синдрома терапия метилпреднизолоном внутривенно продолжена со снижением дозы (10–5 мг/кг). С антиагрегантной целью назначена ацетилсалициловая кислота в дозе 5 мг/кг/сут. На 28-й день болезни резкое ухудшение состояния — выраженное беспокойство, плач с последующим угнетением дыхания, сердечной деятельности и сознания, без снижения артериального давления, разлитой цианоз. Девочка экстренно переведена в реанимационное отделение в крайне тяжелом состоянии, обусловленном кардиореспираторной недостаточностью, проведена седация с последующей интубацией.

По данным лабораторного обследования отмечался тромбоцитоз ($401 \cdot 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз ($29,7 \cdot 10^9/\text{л}$), повышение уровня аспартатаминотрансферазы до 107 ед/л, лактатдегидрогеназы до 830 ед/л, нарастание уровня С-реактивного белка до 7,9 мг/дл, прокальцитонина до 5,81 нг/мл, значительное повышение уровня NT-proBNP до 11160 пг/мл (норма до 125 пг/мл), тропонина I до 5,1 нг/мл (норма до 0,5 нг/мл). В коагулограмме — тенденция к снижению уровня фибриногена (0,6 г/л). На электро-

кардиограмме регистрировались признаки ишемии и повреждения миокарда по переднеперегородочной, нижней и боковой стенкам левого желудочка (подъем сегмента ST в отведениях I, AVL, V2–V4 до 1,0–2,0 мм с высокоамплитудным зубцом T; рис. 3). При эхокардиографии участков гипокинезии миокарда не выявлено, фракция выброса левого желудочка в норме (69%); сохранялись аневризмы коронарных артерий, тромбы в проекции коронарных артерий достоверно не визуализировались.

С учетом выявленных признаков острого коронарного синдрома назначена кардиотоническая терапия дофамином в дозе 5 мкг/кг/мин, гепаринотерапия в дозе 20 ед/кг/ч, продолжена терапия ацетилсалициловой кислотой. Принимая во внимание рецидив лихорадки, повышение уровня С-реактивного белка и прокальцитонина, принято решение провести второй курс внутривенного иммуноглобулина в дозе 2 г/кг. Во время пребывания в реанимационном отделении (в течение 5 дней) получала респираторную поддержку: искусственная вентиляция легких в течение 3 дней, СРАР в течение 1 дня, далее экстубирована. Кардиотоническая терапия добутамином продолжалась со снижением дозы до 3 мкг/кг/мин с последующей отменой. На фоне терапии появилась положительная динамика: ребенок достаточно активный, температура тела нормализовалась, уртикарные высыпания на коже исчезли, проявления хейлита с уменьшением, образовались геморрагические корочки на лице и голенях (рис. 4).

На 33-й день болезни по стабилизации состояния была переведена в кардиологическое отделение для дальнейшего лечения. На 6-й неделе заболевания началось мелкопластинчатое шелушение на коже

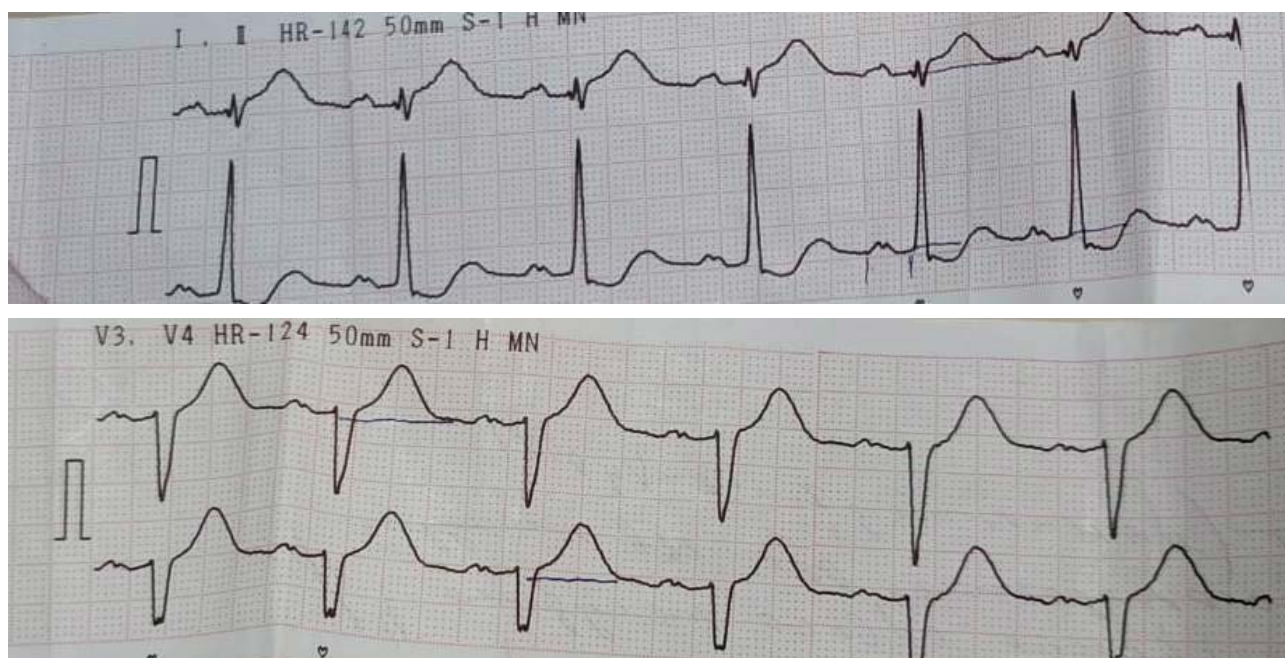


Рис. 3. Фрагмент электрокардиограммы девочки на 28-й день болезни: признаки острого коронарного синдрома.
Fig. 3. Fragment of the electrocardiogram of the girl on the 28th day of the disease — signs of acute coronary syndrome.

Таблица. Оценка диаметра аневризм коронарных артерий (Z-score)

Table. Estimation of the diameter of coronary artery aneurysms (Z-score)

День болезни	Левая коронарная артерия (z-баллы)	Правая коронарная артерия (z-баллы)
23-й	6,75	9,92
34-й	11,14	7,9
40-й	7,04	5,88

кистей и ног. Отмечалось также появление экзематозных высыпаний на лице и правом предплечье (рис. 5). Консультирована дерматологом, выставлен диагноз: микробная экзема в стадии разрешения.

За время пребывания в стационаре на фоне терапии отмечена положительная динамика. В контрольных анализах отсутствовали признаки воспалительной активности, сохранялся тромбоцитоз ($609 \cdot 10^9/\text{л}$). Признаков гипо- и гиперкоагуляции не отмечалось, биохимические показатели нормализовались; снизился уровень NT-proBNP до 2994 пг/мл, нормализовался уровень тропонина I. По данным эхокардиографии на 5-й неделе болезни отмечалось снижение сократительной способности левого желудочка (фракция выброса 59%), что в сочетании с признаками диастолической дисфункции миокарда послужило основанием для назначения карведилола. В динамике сократительная способность сердца нормализовалась.

С учетом данных анамнеза, клинической картины, результатов лабораторно-инструментальных исследований был выставлен диагноз: «болезнь Kawasaki, лихорадочная стадия с формированием аневризм коронарных артерий. Острый коронарный синдром. Вторичный гемофагоцитарный синдром. Микробная экзема в стадии разрешения».

В настоящее время, по данным эхокардиографии, аневризмы коронарных артерий сохраняются (оценка диаметра аневризм коронарных артерий в Z-баллах представлена в таблице), данных, подтверждающих тромбы в коронарных артериях, нет. С учетом сформировавшихся аневризм коронарных артерий больная угрожаема по развитию ишемических поражений миокарда. На 53-й день болезни выписана в стабильном состоянии на амбулаторный этап лечения и динамического наблюдения детским кардиологом и педиатром.

Обсуждение

Представленное нами клиническое наблюдение демонстрирует развитие полной формы болезни Kawasaki у 7-месячной девочки. К особенностям этого случая относятся развитие острого коронарного синдрома, формирование аневризм коронарных артерий, развитие вторичного гемофагоцитарного синдрома.



Рис. 4. Геморрагические корочки на голени на 35-й день болезни.

Fig. 4. Hemorrhagic crusts on the lower leg on the 35th day of the disease.



Рис. 5. Экзематозные высыпания на лице (38-й день болезни).

Fig. 5. Eczematous rashes on the face (38th day of illness).

Поздняя постановка диагноза у ребенка обусловлена ранним дебютом заболевания, развитием неполного синдрома Kawasaki в дебюте заболевания, отсутствием настороженности врачей в отношении данного диагноза при фебрильной лихорадке более 5 дней. Отсроченное введение внутривенного иммуноглобулина (позднее 10-го дня болезни) привели к формированию аневризм коронарных артерий и развитию острого коронарного синдрома, что потребовало введения кардиотоников и продолжения антикоагулянтной терапии. Отрицательная динамика течения заболевания с 20-го дня болезни в виде ухудшения состояния за счет нарастания интоксикации, сохраняющейся фебрильной лихорадки, присоединения геморрагического синдрома, развития анемии тяжелой степени и тромбоцитопении требовала исключения сепсиса, гемобластоза, гемофагоцитарного синдрома. Отрицательный результат бактериологического исследования крови, отсутствие бластов в пунктате костного мозга дали основание предположить развитие вторичного гемофагоцитарного синдрома на фоне болезни Kawasaki.

Ввиду развития гемофагоцитарного синдрома у ребенка лечение проводилось внутривенным иммуноглобулином и пульсами метилпреднизолоном, назначение ацетилсалициловой кислоты было отсрочено из-за выраженной тромбоцитопении. Терапия метилпреднизолоном и внутривенным иммуноглобулином эффективно контролировала активность воспаления и привела к купированию анемии и тромбоцитопении. Таким образом, своевременная диагностика такого потенциально летального состояния как вторичный гемофагоцитарный синдром привела к благоприятному исходу.

Выводы

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Слизиисто-кожный лимфонуодулярный синдром [Кавасаки] (синдром/болезнь Kawasaki) у детей. Клинические рекомендации, 2016; 41. [Mucocutaneous lymphonodular syndrome [Kawasaki] (Kawasaki syndrome/disease) in children. Clinical recommendations. 2016; 41 (in Russ.)] [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/СКЛНХ%20\(Кавасаки\)%20дети%20СПР.v2.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/СКЛНХ%20(Кавасаки)%20дети%20СПР.v2.pdf) / Ссылка активна на 03.08.2023
2. Доброванов А.Е., Дмитриев Д., Дмитриева Е.Ю., Гуштыавова Л. Трудности диагностики и лечения болезни Kawasaki у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(6): 122–128. [Dobrovanov A.E., Dmitriev D., Dmitrieva E.Yu., Gushtyavova L. Difficulties of diagnosis and treatment of Kawasaki disease in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2020; 65(6): 122–128. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–122–128
3. Генне Н.А., Подчерняева Н.С., Лыскина Г.А. Руководство по детской ревматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 720. [Geppe N.A., Podchernyaeva N.S., Lyskina G.A. Handbook of pediatric rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media, 2011; 720. (in Russ.)]
4. Слепцова Т.В., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Денисова Р.В., Исаева К.Б., Чистякова Е.Г., и др. Диагностика синдрома Kawasaki и опыт применения иммуноглобулина нормального человека для внутривенного введения. Педиатрическая фармакология 2014; 11(4): 97–102. [Sleptsova T.V., Alekseeva E.I., Bzarova T.M., Denisova R.V., Isaeva K.B., Chistyakova E.G. et al. Diagnosis of Kawasaki syndrome and experience in the use of normal human immunoglobulin for intravenous administration. Pediatricheskaya farmakologiya 2014; 11(4): 97–102. (in Russ.)]
5. Лутфуллин И.Я. Синдром Kawasaki: клинические алгоритмы и проблема гиподиагностики заболевания. Вестник современной клинической медицины 2016; 9(2): 52–60. [Lutfullin I.Ja. Kawasaki syndrome: clinical algorithms and the problem of underdiagnosis of the disease. Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny 2016; 9(2): 52–60. (in Russ.)] DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(2).52–60
6. Леонтьева А.А., Ширинская О.Г., Лыскина Г.А., Подчерняева Н.С. Поражение сердца и коронарных артерий при синдроме Kawasaki. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2014; 59(6): 25–31. [Leontieva A.A., Shirinskaya O.G., Lyskina G.A., Podchernyaeva N.S. Heart and coronary artery disease in Kawasaki syndrome. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2014; 59(6): 25–31. (in Russ.)]
7. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Клиническая картина, диагностика и лечение синдрома Kawasaki: известные факты и нерешенные проблемы. Вопросы современной педиатрии 2013; 12(1): 63–73. [Lyskina G.A., Shirinskaya O.G. Clinical picture, diagnosis and treatment of Kawasaki syndrome: known facts and unresolved problems. Voprosy sovremennoi pediatrii 2013; 12(1): 63–73. (in Russ.)]
8. Chubb H., Simpson J.M. The use of Z-scores in paediatric cardiology. Ann Pediatr Cardiol 2012; 5(2): 179–184. DOI: 10.4103/0974–2069.99622
9. Ширинская О.Г., Лыскина Г.А., Бокерия О.Л., Гагарина Н.В., Леонтьева А.А., Сатюкова А.С. Синдром Kawasaki с поражением сердечно-сосудистой системы: отдаленные последствия. Вопросы современной педиатрии 2013; 4: 92–103. [Shirinskaya O.G., Lyskina G.A., Bokeria O.L., Gagarina N.V., Leontieva A.A., Satyukova A.S. Kawasaki syndrome with damage to the cardiovascular system: long-term consequences. Voprosy sovremennoi pediatrii 2013; 4: 92–103. (in Russ.)]
10. Modesti A.M., Plewa M.C. Kawasaki Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537163/> / Ссылка активна на 03.08.2023.
11. Tsuda E., Hirata T., Matsuo O., Abe T., Sugiyama H., Yamada O. The 30-year outcome for patients after myocardial infarction due to coronary artery lesions caused by Kawasaki disease. Pediatr Cardiol 2011; 32(2): 176–82. DOI: 10.1007/s00246–010–9838-y
12. Choi J.E., Kwak Y., Huh J.W., Yoo E.S., Ryu K.H., Sohn S. et al. Differentiation between incomplete Kawasaki disease and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis following Kawasaki disease using N-terminal pro-brain natriuretic peptide. Korean J Pediatr 2018; 61(5): 167–173. DOI: 10.3345/kjp.2018.61.5.167
13. Мазанкова Л.Н., Родионовская С.Р., Чебуркин А.А., Самитова Э.Р., Ворожбиева Т.Э. Гемофагоцитарный синдром в практике инфекциониста. Педиатрия 2017; 96(4): 95–102. [Mazankova L.N., Rodionovskaya S.R., Cheburkin A.A., Samitova E.R., Vorobyeva T.E. Hemophagocytic syndrome in the practice of an infectious disease specialist. Pediatriya 2017; 96(4): 95–102. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X-2017–96–4–95–102
14. Pilia R.K., Jindal A.K., Johnson N., Prithvi A., Vignesh P., Suri D. et al. Macrophage activation syndrome in children with Kawasaki disease: an experience from a tertiary care hospital in northwest India. Rheumatology (Oxford) 2021; 60(7): 3413–3419. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa715
15. Lin K.H., Chang S.S., Yu C.W., Lin S.C., Liu S.C., Chao H.I. et al. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis.

- sis [online]. BMJ Open 2015; 5: 1. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006703
16. Лукушкина Е.Ф., Костарева, Т. Ю., Азовцева И.А., Квасова М.А., Афраймович М.Г. Клинический случай диагностики болезни Kawasaki у детей. Медицинский альманах 2010; 2: 144–146. [Lukushkina E.F., Kostareva, T. Yu., Azovtseva I.A., Kvasova M.A., Afraimovich M.G. Clinical case of diagnosis of Kawasaki disease in children. Meditsinskii al'manah 2010; 2: 144–146. (in Russ.)]
 17. Maddox R.A., Holman R.C., Uehara R., Callinan L.S., Guest J.L., Schonberger L.B. et al. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan. Pediatr Int 2015; 57(6):1116–1120. DOI: 10.1111/ped.12733
 18. Торбяк А.В., Ширинская О.Г., Лыкина Г.А., Леонтьева А.А., Пруцкова Е.В., Мелкумян Е.Б. Факторы риска поражения коронарных артерий при синдроме Kawasaki. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(5): 79–84. [Torbyak A.V., Shirinskaya O.G., Lyskina G.A., Leontieva A.A., Prutskova E.V., Melkumyan E.B. Risk factors of coronary artery damage in Kawasaki syndrome. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2015; 60(5): 79–84. (in Russ.)]

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Редкий случай кожного мастоцитоза в практике педиатра

Г.А. Кулакова¹, Н.А. Соловьева¹, С.Я. Волгина¹, Е.А. Курмаева¹, О.В. Калинина²,
И.И. Каюмова¹, Л.А. Зарва¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская поликлиника №7», Казань, Россия

A rare case of cutaneous mastocytosis in pediatric practice

G.A. Kulakova¹, N.A. Solovieva¹, S.Ya. Volgina¹, E.A. Kurmaeva¹, O.V. Kalinina²,
I.I. Kaiumova¹, L.A. Zarva¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Polyclinic No.7, Kazan, Russia

Мастоцитоз относится к группе редких заболеваний, при которых происходит патологическое накопление тучных клеток в тканях. В детском возрасте чаще ограничивается поражением кожи. Представлен клинический случай буллезной формы кожного мастоцитоза с тяжелым течением, с дебютом заболевания в 3,5 мес. Кожные проявления с положительным симптомом Дарье—Унна и высокий уровень триптазы в крови, исключение системного поражения позволили диагностировать кожный мастоцитоз и выбрать тактику лечения.

Ключевые слова: дети, кожный мастоцитоз, симптом Дарье—Унна, триптаза.

Для цитирования: Кулакова Г.А., Соловьева Н.А., Волгина С.Я., Курмаева Е.А., Калинина О.В., Каюмова И.И., Зарва Л.А. Редкий случай кожного мастоцитоза в практике педиатра. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(5): 119–125. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–119–125

Mastocytosis belongs to a group of rare diseases in which there is a pathological accumulation of mast cells in tissues. In childhood, it is more often limited to skin lesions. A clinical case of a bullous form of severe cutaneous mastocytosis, with the onset of the disease at 3.5 months, is presented. Cutaneous manifestations with a positive Darier—Unna symptom and a high level of tryptase in the blood, the exclusion of systemic lesions allowed diagnosing cutaneous mastocytosis and choosing treatment tactics.

Key words: children, cutaneous mastocytosis, Darye—Unna symptom, tryptase.

For citation: Kulakova G.A., Solovieva N.A., Volgina S.Ya., Kurmaeva E.A., Kalinina O.V., Kaiumova I.I., Zarva L.A. A rare case of cutaneous mastocytosis in the practice of a pediatrician. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68:(5): 119–125 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–119–125

Мастоцитоз — редкое клональное заболевание, характеризующееся избыточной продукцией и инфильтрацией тучных клеток в коже и других органах [1–5]. Распространенность мастоцитоза составляет 9 случаев на 100 тыс. населения, у детей варьирует от 2,0 до 5,4 случаев на 1000 человек [1, 6, 7]. В детском возрасте мастоцитоз чаще ограничивается поражением кожи и в 90% случаев манифестирует в возрасте до 2 лет [1, 5, 7–10]. Редко выявляются врожденные формы кожного мастоцитоза [1, 8]. Всемирная организация здравоохранения в 2017 г. выделила мастоцитоз в самостоятельную нозологическую группу в разделе миелоидных неоплазий [11].

Характерным морфологическим признаком мастоцитоза служат пролиферация и накопление в тканях тучных клеток. Ведущую роль в патогенезе различных клинических форм мастоцитоза отводят мутациям гена *c-KIT* в хромосоме 4q12, которые выявляют у около 86% генотипированных детей, при этом в большинстве случаев описывают два генетических варианта: р. D816V с заменой аминокислоты валин на аспарагиновую кислоту в кодоне 816 (до 40%); в семейных случаях наиболее часто описан вариант Del419 (15–20%) [1, 12]. При системном мастоцитозе выявляются также мутации в других генах: *TET2* (47%), *SRSF2* (43%), *ASXL1* (29%), *RUNX1*

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Кулакова Галина Александровна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000–0003–1741–2629
e-mail: galinkul@mail.ru

Соловьева Наиля Анасовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000–0002–9687–4583

Курмаева Елена Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000–0003–0873–8037

Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000–0002–4147–2309

Каюмова Илюза Ильгизовна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0009–0004–0283–3038

Зарва Леонид Александрович — студент VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0009–0001–4302–5326

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Калинина Ольга Вадимовна — зам. гл. врача по медицинской части Детской поликлиники №7 г. Казани,
ORCID: 0009–0004–3103–4083

420103 Казань, пр. Ямашева, д. 48

(23%), *JAK2* (16%), *N/KRAS* (14%), *CBL* (13%) и *EZH2* (10%) [1, 13, 14]. Наличие мутаций в перечисленных генах обуславливает бесконтрольную пролиферацию и активацию тучных клеток, накопление в них тирозинкиназы, дегрануляцию с высвобождением гистамина, гепарина, фермента триптазы, лейкотриенов и простагландинов, что лежит в основе характерных симптомов мастоцитоза, широкого спектра местных и системных проявлений (табл. 1) [2, 10, 15]. Специфическим ферментом, секретируемым тучными клетками, является триптаза, концентрация которой в сыворотке крови коррелирует с количеством тучных клеток и клинической формой мастоцитоза [1, 7].

Тучные клетки могут быть активированы IgE-зависимыми (аллергенами) и IgE-независимыми механизмами, что ведет к высвобождению медиаторов воспаления и цитокинов. Выброс цитокинов провоцирует укусы насекомых, пищевые продукты, некоторые лекарственные препараты, физическое напряжение, травмы, купание, перепады настроения и др. [2, 12, 16]. Интенсивность дегрануляции тучных клеток определяет многообразие жалоб: от их отсутствия до выраженного зуда, буллезной сыпи, анафилактоидных реакций, болей в животе [15].

Современная классификация мастоцитоза включает кожный мастоцитоз (пятнисто-папулезный / пигментная крапивница, солитарная мастоцитома кожи, диффузный/телеангиэктатический тип), системный мастоцитоз и его варианты (индолентный, тлеющий, изолированный мастоцитоз с поражением костного мозга, системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим заболеванием, агрессивный системный мастоцитоз, тучноклеточный лейкоз, классический вариант, алейкемический вариант) и тучноклеточную саркому [2, 12, 17]. Диагноз

системного мастоцитоза устанавливается при наличии 1 большого и 1 малого или 3 малых критериев. Большим критерием служит наличие мультифокальных плотных инфильтратов, состоящих из тучных клеток (кластеры ≥ 15 тучных клеток), определяемые при морфологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга и (или) других органов. К малым критериям относятся:

1. Наличие в трепанобиоптатах костного мозга или других органов $>25\%$ тучных клеток, расположенных в инфильтрате, имеющих веретеновидную форму или атипичную морфологию, либо выявление более 25% тучных клеток незрелой или атипичной морфологии в мазках.

2. Выявление активирующей точечной мутации кодона 816 гена *c-KIT* в клетках костного мозга, крови или других органов.

3. Экспрессия мастоцитами костного мозга, крови или других органов помимо нормальных маркеров тучных клеток CD25, часто в сочетании с CD2.

4. Концентрация триптазы в сыворотке крови постоянно превышает 20 нг/мл (за исключением случаев мастоцитоза, ассоциированного с клональным заболеванием других клеточных гемопоэтических линий, при которых данный параметр не учитывается).

В диагностические критерии системного мастоцитоза включены В-признаки (инфильтрация тучными клетками или фиброз органа без нарушения функции органа) или С-признаки (инфильтрация тучными клетками, приводящая к дисфункции органа) [1, 7, 11, 12].

Кожные проявления при мастоцитозе могут как возникать изолированно, так и быть проявлением системного заболевания. В детском возрасте мастоцитоз в большинстве случаев ограничивается пораже-

Таблица 1. Продукты тучных клеток и их действие

Table 1. Mast cell products and their effects

Медиатор гранул	Эффект
Гистамин	Зуд, повышенная сосудистая проницаемость, бронхоконстрикция, желудочная гиперсекреция
Гепарин	Местная антикоагуляция
Триптаза и другие протеазы	Дегградация соединительной ткани, разрушение костной ткани
Лейкотриены	Повышение сосудистой проницаемости, вазоконстрикция и вазодилатация, бронхоконстрикция
Простагландин D ₂	Вазодилатация, бронхоконстрикция
Фактор активации тромбоцитов	Повышение сосудистой проницаемости, вазодилатация, бронхоконстрикция
Фактор некроза опухоли α	Активация клеток эндотелия, слабость, кахексия
Фактор роста опухоли β	Фиброз пораженного органа
Интерлейкин-3	Стимуляция кроветворения
Интерлейкин-5	Эозинофилия
Интерлейкин-16	Лимфоцитоз

нием кожи. Для кожного мастоцитоза у детей характерны типичные поражения кожи, положительный признак Дарье–Унна, при котором механическое воздействие на очаги поражения кожи вызывает появление отека и покраснения (табл. 2) [1, 2, 12].

Системный мастоцитоз у детей выявляется в 15% случаев, некоторые клинические формы кожного мастоцитоза позволяют предположить развитие системного поражения в будущем. К прогностически неблагоприятным относятся мономорфный тип пятнисто-папулезного кожного мастоцитоза, диффузный кожный мастоцитоз.

Пятнисто-папулезная форма (пигментная крапивница) — самая распространенная форма кожного мастоцитоза, встречающаяся у 70–90% больных в детском возрасте. При данном типе высыпания могут иметь полиморфный характер в виде пятен, папул, везикул, волдырей, бляшек красно-коричневого цвета, редко буллезных элементов. Регресс высыпаний приводит к образованию стойких пятен гиперпигментации, с четкими границами, не бледнеющих при диаскопии. Пятна могут сливаться, образуя обширные диффузные очаги. Повторное возникновение новых пятен на фоне старых усиливает их пигментацию. У пациентов может повышаться уровень триптазы в сыворотке крови. Уменьшение интенсивности высыпаний отмечается по мере увеличения возраста пациента, склонность к регрессу высыпаний — к подростковому периоду и не сопровождается системными нарушениями [2, 15, 17]. Мономорфный тип кожного мастоцитоза встречается у детей реже и характеризуется мелкими пятнисто-папулезными мономорфными округлыми или овальными элементами, длительным повышенным уровнем триптазы в сыворотке крови, склонностью к хроническому течению и системности процесса [2, 11].

Таблица 2. Классификация кожного мастоцитоза

Table 2. Classification of cutaneous mastocytosis

Вариант кожного мастоцитоза	Характеристика/критерии
Макулопапулезный кожный мастоцитоз	Положительный признак Дарье–Унна; типичные пигментные поражения кожи
Пигментная крапивница	Положительный гистологический анализ; мутация гена <i>c-KIT</i> в пораженной коже
Мономорфный вариант	Мономорфные поражения кожи
Полиморфный вариант	Полиморфные поражения кожи; нет признаков/критериев системного мастоцитоза
Диффузный кожный мастоцитоз	Положительный признак Дарье–Унна; диффузное поражение всей кожи; положительный гистологический анализ; критерии для системного мастоцитоза не выполнены
Кожная мастоцитома	Положительный признак Дарье–Унна; положительный гистологический анализ
Изолированная мастоцитома	Одно единственное поражение
Мультилокализованные мастоцитомы	Два или 3 поражения; нет признаков/критериев системного мастоцитоза

Кожные мастоцитомы представляют собой одиночные (реже могут наблюдаться до 3 элементов), округлые, плотные, эластичные образования желто-коричневого, коричневого, желто-оранжевого, реже — красноватого или розового цвета, с шероховатой поверхностью и четкими границами, диаметром до 4 см. Мастоцитомы встречаются преимущественно в возрасте до 6 мес жизни. Основная локализация — дистальные отделы конечностей. Для мастоцитомы, как и для пигментной крапивницы, характерен спонтанный регресс [1, 7, 15, 18, 19]. Диффузный кожный мастоцитоз — наиболее тяжелая форма, при которой очаги крупные, неправильной формы или округлые, желтовато-коричневые, с четкими границами, плотной консистенции, локализуются преимущественно в подмышечных, паховых и межъягодичной складках. При этом варианте кожного мастоцитоза кожа утолщена и имеет вид «лимонной корки». Поверхность очагов натянутая, что способствует появлению трещин. При травмировании высыпаний образуются пузыри. Диффузный мастоцитоз более других форм склонен к переходу в системный процесс [7, 15].

Кроме того, описаны редкие формы кожного мастоцитоза: персистирующая эруптивная пятнистая телеангиоэктазия, узловатый мастоцитоз, ксантелазмоидный, многоузловой, узловато-сливной кожный мастоцитоз [7].

Кожный мастоцитоз диагностируется на основании типичной сыпи и положительного симптома Дарье–Унна, которые служат основными диагностическими критериями (как в мономорфном, так и в полиморфном вариантах) [1, 2, 7, 12]. Диагноз подтверждают результаты гистологического исследования кожи, хотя отсутствие инфильтрации тучными клетками не исключает заболевание. Увеличение числа тучных клеток в пораженных участ-

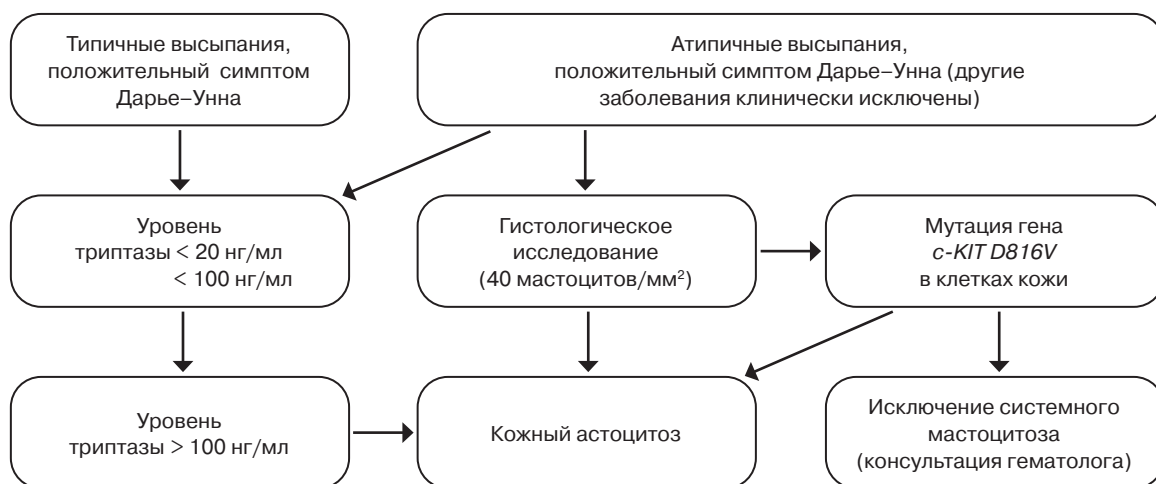


Рис. 1. Алгоритм диагностики мастоцитоза (адаптировано из Dirk Van Gysel и соавт., 2016).

Fig. 1. Diagnostic algorithm for mastocytosis (adapted from Dirk Van Gysel et al., 2016).

ках и наличие активирующей мутации гена *c-KIT* служат второстепенными диагностическими критериями [2, 12, 15]. D. Van Gysel и соавт. (2016) [2, 19] разработаны алгоритм диагностики кожного мастоцитоза (рис. 1) и алгоритм интерпретации уровня триптазы в сыворотке крови (табл. 3).

Лечение мастоцитоза зависит от формы заболевания. При кожном мастоцитозе применяется симптоматическая терапия. Рекомендуется наружная терапия и блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, стабилизаторы мембран тучных клеток, антилейкотриеновые препараты, топические и системные кортикостероидные средства, ультрафиолетовая фототерапия. Важно предупреждение воздействия триггерных факторов, провоцирующих дегрануляцию тучных клеток (механических, пищевых, медикаментозных) [2, 7].

Клинический случай. Мальчик М., наблюдался с 3 мес в детской поликлинике г. Казани с жалобами на зуд, сухость кожи, появление отечности и покраснения в местах трения об одежду, травмирования и расчесов.

Наследственность по аллергическим заболеваниям не отягощена. Ребенок родился от 3-й беременности, 2-х срочных родов с массой тела 4300 г, ростом 58 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов.

Выписан из роддома с диагнозом: крупновесный ребенок. Токсическая эритема. На грудном вскармливании находился до 3 мес, затем был переведен на гипоаллергенную смесь (Нутрилон ГА) в связи с подозрением на пищевую аллергию. В 3 мес ребенок перенес бронхит, получал антибиотикотерапию. С 3,5 мес стали появляться везикулы на волосистой части головы, уртикарные элементы розового цвета на передней поверхности грудной клетки, спине, сопровождающиеся зудом (рис. 2, а). Ребенок консультирован аллергологом. Проведено исследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические исследования (общий билирубин и его фракции, аланин- и аспартатаминотрансферазы, мочевины, общий белок), общий IgE, аллерготесты (специфический IgE к белку коровьего молока, яичному белку, пшенице), антитела к гельминтам и лямблиям — без отклонений. Выставлен диагноз: острая генерализованная крапивница, среднетяжелое течение. Буллезный дерматит неясной этиологии. Рекомендовано лечение: аминокислотная смесь, кортикостероиды, блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, наружная терапия. Эффект от лечения был кратковременным. Кожный процесс прогрессировал, множественные полиморфные кожные высыпания

Таблица 3. Интерпретация уровня триптазы в сыворотке крови у больных мастоцитозом (адаптировано из Dirk Van Gysel и соавт., 2016)

Table 3. Interpretation of serum tryptase values in mastocytosis patients (adapted from Dirk Van Gysel et al., 2016)

Уровень триптазы	Диагноз/тактика ведения
<20 нг/мл, нет клинических проявлений системности	Кожный мастоцитоз
20–100 нг/мл, нет клинических проявлений системности	Кожный мастоцитоз, мониторинг до периода пубертатного возраста
> 20 нг/мл, нет регресса высыпаний в постпубертатном возрасте	Подозрение на системный мастоцитоз, исследование костного мозга
> 100 нг/мл, клинические проявления системности, нет регресса высыпаний	Исследование костного мозга



Рис. 2. Кожные проявления кожного мастоцитоза в возрасте 3,5 мес (а) и в 12 мес (б, в).

Fig. 2. Cutaneous manifestations of cutaneous mastocytosis at 3.5 months of age (a), at 12 months of age (б и в).



Рис. 3. Кожные проявления кожного мастоцитоза в возрасте 2 лет (а) и 5 лет (б).

Fig. 3. Cutaneous manifestations of cutaneous mastocytosis at age 2 years (a) and 5 years (б).

(пятна, папулы, буллезные элементы) распространились на туловище и конечности.

В возрасте 1 года ребенок госпитализирован в педиатрическое отделение для уточнения диагноза. При поступлении жалобы на кожные высыпания и зуд. Физическое развитие среднее, гармоничное. Состояние тяжелое за счет кожного процесса. Множественные буллезные элементы на туловище и конечностях (рис. 2, б, в). Симптом Дарье—Унна положительный. Тургор мягких тканей нормальный. Лимфатические узлы не увеличены. Видимые слизистые оболочки чистые. Суставы не изменены. Костно-мышечная система без видимой патологии. Над легкими перкуторный звук легочной, дыхание пузрыльное, частота дыханий 30 в минуту. Границы сердца не расширены, тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 120 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание не нарушено. Стул 3 раза в день, кашицеобразный, без патологических примесей.

При лабораторных исследованиях, включавших общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (общий белок, глюкоза, железо, креатинин, мочеви́на, общий билирубин, трансаминазы, С-реактивный белок), общий IgE, иммунограмму (IgG, IgM, IgA, компоненты C3 и C4 комплемента), отклонений от нормы не выявлено.

ДНК цитомегаловируса, вируса простого герпеса 1, 2 и 6-го типов, вируса Эпштейна—Барр не обнаружено. Концентрация триптазы в сыворотке крови составила 70,60 нг/мл при норме до 20 нг/мл. Цитологическое исследование мазков-отпечатков поврежденных кожных покровов с целью выявления акантолитических клеток Тцанка дало отрицательный результат. В миелограмме патологических изменений не выявлено. Ультразвуковое исследование гепатолиенальной системы и почек патологии не выявило. Ребенок консультирован аллергологом, иммунологом, дерматологом. На основании результатов обследования, выявления высокого уровня фермента триптазы в возрасте 12 мес установлен диагноз: кожный мастоцитоз, буллезная форма, тяжелое течение. Системная форма мастоцитоза была исключена (в пункте костного мозга пролиферации мастоцитов не выявлено). Назначен прием блокатора гистаминовых H_1 -рецепторов (диметинден) на постоянной основе, кромоглициевая кислота, топические кортикостероиды и эмоленды. Рекомендовано исключение приема нестероидных противовоспалительных препаратов, длительной инсоляции, купания в горячей воде, трения кожных покровов, вакцинации. В динамике приступы возникали реже, однако при беспокойстве, травмировании и расчесах кожные проявления были выраженными.

В возрасте 2 лет в период обострения мама предъявляет жалобы на кожные высыпания у ребенка, сопровождающиеся зудом и резкой болезненностью. При осмотре выявлен распространенный патологический процесс: на волосистой части головы, коже туловища, верхних и нижних конечностях множество пузырей округлой формы, симметрично расположенных, с плотной крышкой и серозным содержимым, диаметром 1–2 см, единичные серозные корки, эксфолиации. В нижней трети лица и шеи справа, на дорзальной поверхности туловища множество волдырей розового цвета, диаметром 0,5 до 2 см (рис. 3, а). Лимфатические узлы не увеличены. Патологии внутренних органов не выявлено. Концентрация триптазы в сыворотке крови 32 нг/мл, клетки Тцанка не обнаружены. Рекомендовано лечение продолжить. Ребенок направлен на медико-социальную экспертизу, установлена категория «ребенок-инвалид».

На 3-м и 4-м годах жизни наблюдался регресс высыпаний: стойкие пятна гиперпигментации с четкими границами, возникновение новых высыпаний на фоне старых усиливало их пигментацию. Мальчик постоянно получал блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов, наружную терапию, соблюдался охранительный режим. В 5-летнем возрасте поражение кожи сохранялось (рис. 3, б), уровень триптазы 28 нг/мл. Ребенок начал посещать группу кратковременного пребывания в детском саду. Выявились проблемы в общении со сверстниками и взрослыми.

Заключение

Представлен редкий случай буллезной формы кожного мастоцитоза с тяжелым течением заболе-

вания. Диагноз кожного мастоцитоза установлен на основании кожных проявлений, положительного симптома Дарье–Унна и высокого уровня триптазы в крови в соответствии с обновленными диагностическими критериями и классификацией заболеваний тучных клеток [12]. Проведенное обследование позволило исключить системную форму мастоцитоза и выбрать тактику лечения (продолженная антимедиаторная терапия). Постепенное улучшение кожного процесса, снижение активности фермента триптазы при динамическом наблюдении свидетельствуют о правильном выборе терапевтического воздействия и предполагают положительный прогноз для данного ребенка. Обращает внимание нарушение социальной адаптации мальчика, что, видимо, обусловлено его длительной изоляцией в связи с кожными проявлениями мастоцитоза.

Таким образом, диагностика кожного мастоцитоза у детей представляет трудности в силу низкой распространенности, отсутствия настороженности у практикующих педиатров и необходимости проведения дифференциального диагноза с аллергическими, дерматологическими, инфекционными и иммунологическими заболеваниями. Выявление типичных проявлений кожного мастоцитоза при исключении «больших» и «малых» критериев системного мастоцитоза позволяет своевременно установить диагноз и выбрать тактику лечения. Кроме того, дети с кожным мастоцитозом нуждаются в диспансерном наблюдении в связи с возможным переходом кожной формы мастоцитоза в системную. Необходимо регулярное динамическое наблюдение плуриэкспертной командой специалистов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Меликян А.Л., Суборцева И.Н., Шуваев В.А., Морозова Е.В., Лукина К.А., Артемьева С.И. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению мастоцитоза. Гематология и трансфузиология 2021; 66(2): 280–311. [Melikyan A.L., Subortseva I.N., Shuvaev V.A., Morozova E.V., Lukina K.A., Artemieva S.I. et al. National clinical recommendations for the diagnosis and treatment of mastocytosis. Gematologiya i transfuziologiya 2021; 66(2): 280–311. (in Russ.)] DOI: org/10.35754/0234–5730–2021–66–2–280–311
2. Прошутинская Д.В., Маковецкая О.С. Клинические особенности мастоцитоза у пациентов детского возраста. Вестник дерматологии и венерологии 2017; 1: 12–20. [Proshutinskaja D.V., Makoveckaja O.S. Clinical features of mastocytosis in pediatric patients. Vestnik dermatologii i venerologii 2017; 1: 12–20. (in Russ.)]
3. Valent P., Akin C., Hartmann K., Nilsson G., Reiter A., Hermineet O. et al. Advances in the classification and treatment of mastocytosis: Current status and outlook toward the future. Cancer Res 2017; 77(6): 1261–1270. DOI: 10.1158/0008–5472.CAN-16–2234
4. Akin C., Valent P. Diagnostic criteria and classification of mastocytosis in 2014. Immunol Allergy Clin North Am 2014; 34: 207–218. DOI: 10.1016/j.iac.2014.02.003
5. Popadic S., Lalosevic J., Lekic B., Gajić-Veljic M., Bonaci-Nikolic B., Nikolic M. Mastocytosis in children: a single-center long-term follow-up study. Int J Dermatol 2023; 62(5): 616–620. DOI: 10.1111/ijd.16612
6. Cohen S.S., Skovbo S., Vestergaard H., Kristensen T., Møller M., Bindeslev-Jensen C. et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. Br J Haematol 2014; 166(4): 521–528. DOI: 10.1111/bjh.12916
7. Мастоцитозы. Клинические рекомендации. 2022; 98. [Mastocytosis. Clinical guidelines. 2022; 98. (in Russ.)]
8. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. Immunol Allergy Clin North Am. 2014; 34(2): 283–295. DOI: 10.1016/j.iac.2014.01.003
9. Schaffer J.V. Pediatric Mastocytosis: Recognition and Management. Am J Clin Dermatol 2021; 22: 205–220. DOI: 10.1007/s40257–020–00581–5
10. Tiano R., Krase I.Z., Sacco K. Updates in diagnosis and management of paediatric mastocytosis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2023; 23(2): 158–163. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000869
11. Horny H.P., Akin C., Arber D.A., Peterson L.C., Tefferi A., Metcalfe D.D. et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, 4th revise. Lyon, France: IARC Press, 2017; 441

12. Valent P., Akin C., Hartmann K., Alvarez-Twose I., Brockow K., Hermine O. et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere* 2021; 5(11): e646. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000646
13. Jawhar M., Schwaab J., Schnittger S., Meggendorfer M., Pfirrmann M., Sotlar K. et al. Additional mutations in SRSF2, ASXL1 and/or RUNX1 identify a high-risk group of patients with KIT D816V(+) advanced systemic mastocytosis. *Leukemia* 2016; 30(1): 136–143. DOI: 10.1038/leu.2015.284
14. González-López O., Muñoz-González J.I., Orfao A., Álvarez-Twose I., García-Montero A.C. Comprehensive Analysis of Acquired Genetic Variants and Their Prognostic Impact in Systemic Mastocytosis. *Cancers (Basel)* 2022; 14(10): 2487. DOI: 10.3390/cancers14102487
15. Потапенко В.Г., Скорюкова К.А., Лисукова Е.В., Бойченко Э.Г., Кулибаба Т.Г. Мастоцитоз у детей. Клиническая и лабораторная характеристика группы 111 пациентов. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2018; 97(4): 135–140. [Potapenko V.G., Skoryukova K.A., Lisukova E.V., Boychenko E.G., Kulibaba T.G. Mastocytosis in children: characteristic of a group of 111 patients. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2018; 97(4): 135–140. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-135-140
16. Potapenko V.G., Talypov S.R. Severe course of cutaneous mastocytosis in a child. Case report. *Cell Ther Transplant* 2022; 11(2): 58–62. DOI: 10.18620/ctt-1866-8836-2022-11-2-58-62
17. Hartmann K., Escribano L., Grattan C., Brockow K., Carter M.C., Alvarez-Twose I. et al. Cutaneous manifestation in patients with mastocytosis.: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 35–45. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.08.034
18. Méni C., Bruneau J., Georgin-Lavialle S., Le Saché de Peufelhous L., Damaj G., Hadj-Rabia S. et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol* 2015; 172(3): 642–651. DOI: 10.1111/bjd.13567
19. Van Gysel D., Maeseneer H.D.E., Oranje A.P. Mastocytosis: a comprehensive insight. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Società italiana di dermatologia e sifilografia* 2016; 151(4): 385–396

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Рецидивирующее течение эозинофильного эзофагита у подростка

Р.Ф. Хакимова¹, А.А. Камалова^{1,2}, Ю.М. Ахматова², Д.Э. Тарасова², Н.С. Поляков²,
А.Р. Хабибуллина², А.Г. Кузнецова²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Recurrent eosinophilic esophagitis in an adolescent patient

R.F. Khakimova¹, A.A. Kamalova^{1,2}, Yu.M. Akhmatova², D.E. Tarasova², N.S. Poliakov²,
A.R. Khabibullina², A.G. Kuznetsova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Несмотря на наличие российских актуальных клинических рекомендаций по ведению эозинофильного эзофагита, это заболевание представляет сложную диагностическую и терапевтическую проблему. В статье представлено клиническое наблюдение за подростком с рецидивирующим эозинофильным эзофагитом. Подчеркивается важность уточнения комплаенса пациента, при этом особое внимание уделено соблюдению режима применяемой терапии и адекватности дозы назначенного лекарственного препарата. Несмотря на комплексную терапию, получаемую пациентом с эозинофильным эзофагитом, включающую элиминационную диету, ингибиторы протонной помпы и топические глюкокортикостероиды, сохраняются рецидивы заболевания, подтверждаемые эндоскопически и морфологически. Отсутствие регламентированной продолжительности терапии топическими стероидами, необходимость эндоскопического и морфологического контроля эффективности лечения также затрудняют ведение пациентов этой группы.

Ключевые слова: дети, эозинофильный эзофагит, рецидив, лечение.

Для цитирования: Хакимова Р.Ф., Камалова А.А., Ахматова Ю.М., Тарасова Д.Э., Поляков Н.С., Хабибуллина А.Р., Кузнецова А.Г. Рецидивирующее течение эозинофильного эзофагита у подростка. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(5): 126–130. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-126-130

Despite the availability of current Russian clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis, this disease is a difficult diagnostic and therapeutic problem. The article presents a clinical observation of a teenager with recurrent eosinophilic esophagitis. The importance of clarifying the patient's compliance with an emphasis on adherence to the regimen and the adequacy of the dose of the therapy used is emphasized. Despite the ongoing complex therapy administered to the patient with eosinophilic esophagitis, including an elimination diet, proton pump inhibitors and topical steroids, the patient has relapses of the disease, confirmed endoscopically and morphologically. The absence of a regulated duration of therapy with topical steroids, the need for endoscopic and morphological monitoring of the effectiveness of treatment also complicates the management of this group of patients.

Key words: children, eosinophilic esophagitis, relapse, treatment.

For citation: Khakimova R.F., Kamalova A.A., Akhmatova Yu.M., Tarasova D.E., Polyakov N.S., Khabibullina A.R., Kuznetsova A.G. Recurrent course of eosinophilic esophagitis in the adolescent patient. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68(5): 126–130 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-126-130

В настоящее время эозинофильный эзофагит рассматривается как хроническое, медленно-прогрессирующее иммуопосредованное заболевание пищевода, которое характеризуется выраженным эозинофильным воспалением слизистой оболочки пищевода, развитием подслизистого фиброза и клинически проявляется нарушением глотания (дисфа-

гия, обтурация пищевода пищевым комком, рвота проглоченной пищей и др.) [1]. В течение последних двух десятилетий отмечается рост количества исследований, посвященных изучению распространенности, этиологических факторов, патогенетических механизмов, клинических особенностей заболевания, алгоритмов диагностики и терапии. Однако, несмо-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Хакимова Резеда Фидаиловна — д.м.н., проф. кафедры клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0754-9605 e-mail: khakimova@yandex.ru

Камалова Аэлига Асхатовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-педиатр диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-2957-680X

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Ахматова Юлия Марсовна — врач-педиатр диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0009-0009-9733-0539

Тарасова Диляра Эдуардовна — врач-гастроэнтеролог, зав. отделением консультативно-диагностического центра №2 Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0009-0004-0534-2824

Поляков Николай Сергеевич — врач-эндоскопист, зав. отделением внутрископической эндоскопии Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-7949-9091

Хабибуллина Альфия Рустамовна — врач-эндоскопист отделения внутрископической эндоскопии Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0009-0004-1896-9669

Кузнецова Анастасия Германовна — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0009-0009-7250-7955

420011 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

тря на выход актуальных клинических рекомендаций, вопросы диагностики, лечения, диспансерного наблюдения детей с эозинофильным эзофагитом представляют собой сложную проблему педиатрии [1–5]. Выделение отдельной формы эозинофилии пищевода, отвечающей на терапию ингибиторами протонной помпы, сочетание эозинофильного эзофагита с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы требуют выбора не только верного алгоритма диагностики и дифференциальной диагностики, но и индивидуального подхода к лечению пациентов данной группы с обоснованием наиболее рационального варианта терапии: антисекреторной, элиминационной диеты, применения топических стероидов или их сочетания [6, 7]. Наряду с этим, в настоящее время, нет одобренной специализированной формы топических глюкокортикостероидов для лечения эозинофильного эзофагита, вопрос продолжительности курса терапии и кратности эндоскопического мониторинга остается дискуссионным. Кроме того, известно, что важным условием эффективности назначенной терапии при любом заболевании является приверженность пациента лечению. В подтверждение значимости приверженности (комплаентности) пациента с эозинофильным эзофагитом в достижении ремиссии приводим клинический случай.

Клинический случай. Девочка, 16 лет, госпитализирована в диагностическое отделение Детской республиканской клинической больницы с жалобами на кашель во время еды, периодическое поперхивание при глотании.

Анамнез жизни. Девочка от 1-й беременности, 1-х родов на сроке 39–40 нед. Масса тела при рождении 4300 г. На искусственном вскармливании до 1 мес, далее с 1 мес до 1 года 2 мес на грудном вскармливании. Прикормы введены с 6 мес, без реакций. Девочка развивалась по возрасту. Вакцинирована по индивидуальному календарю, реакций не отмечалось. Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции, ветряная оспа; до 6 лет наблюдались эпизоды обструктивного синдрома на фоне респираторной вирусной инфекции. Наследственность: у отца — гастрит, у матери — дерматит, у бабушки по материнской линии — сахарный диабет. Аллергологический анамнез: атопический дерматит в младенческом возрасте. Ребенок наблюдается у аллерголога с диагнозом: аллергический ринит, интермиттирующее течение, средней степени тяжести. Аллергический конъюнктивит. Сенсибилизация пыльцевая, пищевая. При аллергологическом обследовании выявлены аллергенспецифические IgE-антитела к яичному белку (3,31 МЕ/мл), к пыльцевым аллергенам (смеси пыльцы деревьев — 1,55 МЕ/мл, луговых трав — 0,14 МЕ/мл, сорных трав — 0,87 МЕ/мл). В период обострения получает лечение с применением антигистаминных и антилей-

котриновых препаратов, назальных глюкокортикостероидов, с положительным эффектом. Аллергенспецифическую иммунотерапию не получала.

Из анамнеза заболевания известно, что впервые 2 года назад, в возрасте 14 лет (начало 2021 г., у девочки появился кашель во время приема пищи, в связи с чем в ноябре 2021 г. обратилась к гастроэнтерологу по месту жительства. При эзофагогастродуоденоскопии обнаружены признаки дистального эзофагита (кандидозный?), недостаточность кардиального жома и привратника, фиксированная аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы I степени, умеренно-выраженный дуоденит и поверхностный рефлюкс-гастрит. На основании клинических данных и результатов эндоскопического исследования выставлен диагноз: кандидозный эзофагит. хронический поверхностный гастродуоденит и назначена комплексная терапия, включавшая противогрибковый препарат (флюконазол 150 мг/сут курсом 12 дней), нормокинетик (тримебутин 20 мг 3 раза в день в течение 4 нед), ингибитор протонной помпы (эзомепразол 20 мг 2 раза в день в течение 2 нед), препарат урсодезоксихолевой кислоты 250 мг/сут в течение 8 нед, курсы пробиотиков длительностью 6 нед. Так как после окончания противогрибковой терапии эффект не отмечался, был проведен повторный курс с применением препарата дифлюкан по 150 мг/сут курсом 12 дней.

Через месяц после курса лечения в январе 2022 г. при эзофагогастродуоденоскопии впервые предположен эозинофильный эзофагит. Наряду с этим, сохранялись гипотония кардии, признаки скользящей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, поверхностного гастродуоденита, дуоденогастрального рефлюкса. По данным морфологического исследования слизистой пищевода, согласно системе балльной оценки биоптатов при эозинофильном эзофагите, выявлена эозинофильная инфильтрация: в нижней трети пищевода количество эозинофилов до 10 в поле зрения (0 баллов), в верхней трети — 30–60 в поле зрения (3 балла), гиперплазия базального слоя (3 балла), эозинофильные абсцессы (2 балла; см. рисунок) [8]. Установлен клинический диагноз: эозинофильный эзофагит. Хронический неатрофический гастродуоденит, неполная ремиссия. Рекомендованы диета с исключением коровьего молока, пшеницы, яиц, сои, орехов, рыбы и морепродуктов; кислотосупрессивная терапия рабепразолом 20 мг 2 раза в день на 8–12 нед; топические глюкокортикостероиды — флутиказона пропионат 440 мкг 2 раза в день или будесонид 1 мг 2 раза в день курсом 12 нед с последующим повторным контрольным осмотром и проведением эзофагогастродуоденоскопии в динамике через 3 мес. На фоне лечения отмечалась клиническая ремиссия: состояние ребенка улучшилось, жалобы купировались, но контрольное эндоскопическое исследование не проводилось.

Согласно анамнестическим данным через 1 мес после окончания терапии симптомы заболевания возобновились, но с более выраженными проявлениями. Так, наряду с учащением кашля во время еды появились периодические поперхивания при глотании. Ухудшение состояния послужило основанием для плановой госпитализации в возрасте 15,5 года с целью обследования и лечения.

Жалобы при поступлении в сентябре 2022 г. на затруднение глотания при приеме твердой пищи, кашель во время приема пищи и в течение 20 мин после приема пищи, чувство зуда за грудиной. В общем анализе крови отмечалась эозинофилия (17,9%). По данным эзофагогастродуоденоскопии слизистая оболочка пищевода на всем протяжении отечная, утолщена, матовая, сосудистый рисунок не просматривается, при инсуффляции газа наблюдались продольные и циркулярные борозды, налет беловато-желтый творожистый тотально, снимаемый аппаратом при санации, при биопсии фрагменты небольшие, вероятно, с развитием фиброза в подслизистом слое; в желудке — мутная светлая жидкость с примесью желчи (во время исследования массивный рефлюкс желчи); слизистая оболочка желудка отечная, умеренно диффузно гиперемирована; в луковице двенадцатиперстной кишки и постбульбарно — умеренная гиперемия, отек, в просвете мутная желчь. Заключение: эндоскопические признаки эозинофильного эзофагита. Кандидоз пищевода (?). Гипотония кардии. Поверхностный гастродуоденит, умеренный дуоденогастральный рефлюкс, выраженный. По данным морфологического исследования в фрагментах слизистой оболочки пищевода отмечалась обильная лимфоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов, количество эозинофилов 20–40 в поле зрения и больше, имелись участки с явлениями склероза, глиоза, серозного воспаления, небольшого отека. При цитологическом исследовании выявлены лейкоцитарный инфильтрат, смешанная бактериальная флора, в пределах материала элементы *Candida* не обнаружены. Исключены заболевания, которые могут сопровождаться эозинофилией пищевода (болезнь Крона, целиакия, паразитарные и грибковые инфекции).

Таким образом, учитывая клинические симптомы (пищеводная дисфагия, зуд за грудиной, внепищеводные проявления — кашель во время и после приема пищи), результаты эндоскопического и морфологического исследований в динамике, положительный эффект противовоспалительной терапии с применением топических глюкокортикостероидов и рецидив на фоне их отмены, диагноз эозинофильного эзофагита следует признать обоснованным. Согласно актуальным клиническим рекомендациям назначено следующее лечение: будесонид 1 мг 2 раза в день (с добавлением сукралозы) курсом на 3 мес; соблюдение элиминационной диеты (исключить молоч-

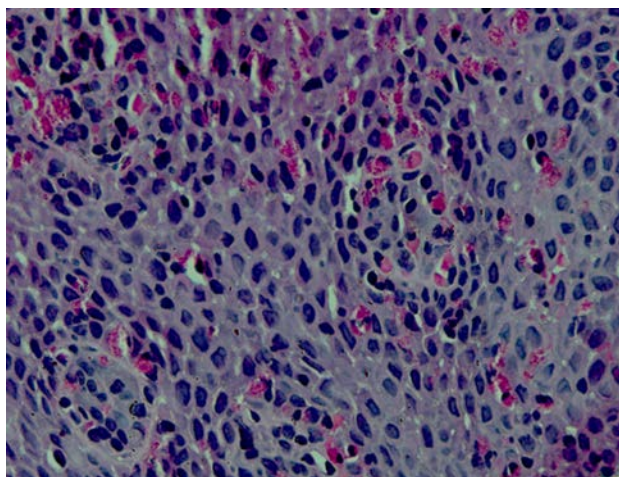


Рисунок. Морфологическая картина биоптата пациентки из верхней трети пищевода: эозинофильная инфильтрация 30–60 в поле зрения (январь 2022 г.). Окраска гематоксилином и эозином.

Figure. Morphological study of a biopsy sample of patient from the upper third of the esophagus: eosinophilic infiltration 30–60 in the field of view (January 2023). Stained with hematoxylin and eosin.

ные продукты, пшеницу, рыбу, морепродукты, сою, орехи); контроль через 3 мес.

При плановой госпитализации в декабре 2022 г. ребенок жалоб не предъявлял. В анализе крови сохранялась эозинофилия до 10%. Несмотря на клиническую ремиссию, эндоскопически слизистая оболочка пищевода отечная, в средней и нижней трети пищевода сосудистый рисунок смазан, в нижней трети отмечался творожистый налет (взяты на цитологическое исследование); Z-линия не смещена, гипотония кардии, имелись признаки поверхностного гастрита и дуоденита. По данным морфологического исследования признаки эозинофильного эзофагита в исследованном материале. При более тщательном опросе пациентки с целью выяснения причины отсутствия эндоскопической и морфологической ремиссии обнаружено, что девочка с начала терапии принимает будесонид 0,5 мг 2 раза в день (вместо назначенной дозы 1 мг 2 раза в день). С учетом приема будесонида в меньшей дозе решено продлить курс терапии еще на 3 мес с последующей контрольной эзофагогастродуоденоскопией на фоне адекватного лечения.

Амбулаторно на фоне лечения состояние с положительной динамикой: девочка во время приема пищи не кашляет, дискомфорта нет, чувство зуда за грудиной и дискомфорта при глотании не отмечает.

Последняя госпитализация в марте 2023 г. в возрасте 16 лет была плановой. При объективном осмотре особенностей не отмечено. В клиническом анализе крови эозинофилия (11,50%; абс. $0,52 \cdot 10^9/\text{л}$). По данным контрольной эзофагогастродуоденоскопии слизистая оболочка пищевода отечная, сосудистый рисунок слегка смазан, в нижней трети слизистая оболочка утолщена за счет отека; в желудке мутная желчь,

слизистая оболочка желудка отечная, незначительно диффузно гиперемирована; луковица двенадцатиперстной кишки и постбульбарно незначительно гиперемированы. Таким образом, имелись признаки катарального эзофагита, эритематозной гастродуоденопатии, незначительного, дуоденогастрального рефлюкса. При морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода эозинофильный эзофагит достоверно не исключался, определялись умеренный отек и очаговая десквамация, накопление эозинофилов в нижней трети — 7–8 в поле зрения; в средней трети — 22–25 и в верхней трети — 12–15. Принимая во внимание нарушение пациенткой режима дозирования препарата ранее, мы вновь предприняли попытку выяснить возможные причины отсутствия эффекта от назначенного лечения. При подробном расспросе пациентки установлено, что девочка самостоятельно несколько раз в течение 3 мес отменяла препарат длительностью до недели. Однако, со слов пациентки, после повторения симптомов вновь возвращалась к назначенному лечению в указанной дозировке.

На основании перечисленного выставлен диагноз: эозинофильный эзофагит, обострение. Пищевая аллергия. Аллергический ринит, интермиттирующее течение. Аллергический конъюнктивит. Сенсибилизация к пыльце деревьев. Рекомендованы элиминационная диета; будесонид 1 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 3 мес. В сезон обострения: антигистаминные препараты второго поколения до конца мая; интраназально — топические глюкокортикостероиды (будесонид назальный спрей) до конца сезона цветения. При выраженном поражении слизистой оболочки глаз — олопатодин гидрохлорид глазные капли. Наблюдение аллерголога, гастроэнтеролога в динамике, госпитализация через 3–4 мес с целью обследования и решения вопроса о терапии.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует сложности, возникшие при диагностике и лечении эозинофильного эзофагита у ребенка с дебютом заболевания в подростковом возрасте. С одной стороны, характер жалоб и симптомы не были специфичными для эозинофильного эзофагита. С другой

стороны, эндоскопическая картина эозинофильного эзофагита может быть расценена как кандидозное поражение, что, по-видимому, имелось в данном случае при первой эзофагогастродуоденоскопии и послужило обоснованием для назначения противогрибковой терапии [8].

Согласно актуальным отечественным клиническим рекомендациям ключевым критерием установления диагноза эозинофильного эзофагита служит интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода (число эозинофилов более 15 в поле зрения микроскопа высокого разрешения) [1]. Морфологические исследования слизистой оболочки пищевода у нашей пациентки подтвердили наличие эозинофильного воспаления при верификации диагноза и рецидиве заболевания.

В последующем после установления диагноза эозинофильного эзофагита и назначения противовоспалительной терапии с применением топических глюкокортикостероидов были обнаружены проблемы, связанные с низким уровнем приверженности пациентки терапии. Участие пациента и родителей в лечении, строгое соблюдение назначений врача — важная составляющая успеха терапии любого заболевания [9]. Однако данные по изучению приверженности к лечению у детей с эозинофильным эзофагитом и их родителей (опекунов) в доступной научной литературе нами не выявлены. По нашему мнению, особенности подросткового возраста, непонимание сущности заболевания и необходимости длительной терапии, «стероидофобия» служат главными причинами отсутствия приверженности терапии наблюдаемого нами ребенка.

Выводы

Описанный клинический случай диагностики эозинофильного эзофагита у ребенка подросткового возраста подтверждает необходимость усиления осведомленности в плане данной патологии среди врачей различных специальностей. Динамическое наблюдение пациентки показало, что в отсутствие эффекта от лечения необходимо, наряду с пересмотром диагноза, исключить низкую приверженность пациента терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Эозинофильный эзофагит. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ 2022 года; 64 с. [Eosinophilic esophagitis. Clinical guidelines. 2022 (in Russ)] https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Клин_рекомендации_Эоз%20_11_12_2022.pdf / Ссылка активна на 03.08.2023.
2. Хакимова Р.Ф., Камалова А.А., Поляков Н.С., Хомяков А.Е., Низамова Р.А., Зайнетдинова М.Ш., Чеминава Л.Д. Эозинофильный эзофагит у детей: опыт диагностики и клинического наблюдения в условиях многопрофильной больницы. Российский аллергологический журнал 2023; 20(1): 97–103. [Hakimova R.F., Kamalova A.A., Poljakov N.S., Homjakov A.E., Nizamova R.A., Zajnetdinova M.Sh., Cheminaeva L.D. Eosinophilic esophagitis in children: experience in diagnosis, clinical observation in a multidisciplinary hospital. Rossiiskii allergologicheskii zhurnal 2023; 20(1): 97–103. (in Russ.)] DOI: 10.36691/RJA2085
3. Yousef E., Korotkaya Y., Simpson A.B. Eosinophilic esophagitis in children: Updates and practical aspects of management for allergists in a non-tertiary care private practice setup. Allergy Asthma Proc 2022; 43(1): 5–11. DOI: 10.2500/aap.2022.43.210084

4. Cavalli E., Brusaferrero A., Pieri E.S., Cozzali R., Farinelli E., De' Angelis G.L., Esposito S. Eosinophilic esophagitis in children: doubts and future perspectives. *J Transl Med* 2019; 17(1): 262. DOI: 10.1186/s12967-019-2014-0
5. Barni S., Arasi S., Mastrorilli C., Pecoraro L., Giovannini M., Moriet F. et al. Pediatric eosinophilic esophagitis: a review for the clinician. *Ital J Pediatr* 2021; 47: 230. DOI: 10.1186/S13052-021-01178-2
6. Dellon E.S., Liacouras C.A., Molina-Infante J., Furuta G.T., Spergel J.M., Zevit N. et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology* 2018; 155(4): 1022–1033.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.009
7. Будкина Т.Н., Садиков И.С., Макарова С.Г., Лохматов М.М., Суржик А.В., Еreshko О.А. Эозинофильный эзофагит у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2016; 15(3): 239–249. [Budkina T.N., Sadikov I.S., Makarova S.G., Lohmatov M.M., Surzhik A.V., Ereshko O.A. Eosinophilic Esophagitis in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2016; 15(3): 239–249. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v15i3.1560
8. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias Á., von Arnim U., Bredenoord A.J., Bussmann C. et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J* 2017; 5(3): 335–358. DOI: 10.1177/2050640616689525
9. Налетов А.В., Вьюниченко Ю.С., Масюта Д.И. Родительская комплаентность и влияющие на нее факторы при лечении детей с синдромом раздраженного кишечника. *Педиатр* 2018; 9(2): 67–70. [Naletov A.V., Vjunichenko Yu.S., Masjuta D.I. Parental compliance and influences factors in treatment of children with irritable bowel. *Pediatr* 2018; 9(2): 67–70. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED9267-70

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Трудный диагноз в педиатрии на примере клинического случая нейробластомы

Е.А. Курмаева, Г.А. Кулакова, Н.А. Соловьева, С.Я. Волгина, Р.В. Иванов

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Diagnostic problems in pediatrics on the example of a clinical case of neuroblastoma

E.A. Kurmaeva, G.A. Kulakova, N.A. Solovieva, S.Ya. Volgina, R.V. Ivanov

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Нейробластома — злокачественная экстракраниальная солидная опухоль детского возраста. Пик заболеваемости приходится на первый год жизни. В 50% случаев на момент установления диагноза имеются признаки метастазирования. Клиническая картина при нейробластоме разнообразна, симптомы не имеют специфичности и зависят от локализации опухоли. Диагноз подтверждается при гистологическом исследовании биоптата первичной опухоли и метастаза. Специфическим методом топической диагностики нейробластомы служит скинтиграфия с метайодбензилгуанидином, меченным ^{123}I , позволяющая выявить первичную опухоль, наличие регионарных и отдаленных метастазов. Комбинации высокодозной химиотерапии и трансплантации аутологичных стволовых клеток и дифференцирующих агентов, а также иммунотерапии моноклональными антителами против GD2 позволяют увеличить продолжительность жизни пациентов.

Ключевые слова: дети, нейробластома, метастазы, диагностика, мутация гена.

Для цитирования: Курмаева Е.А., Кулакова Г.А., Соловьева Н.А., Волгина С.Я., Иванов Р.В. Трудный диагноз в педиатрии на примере клинического случая нейробластомы. *Росвестн перинатол и педиатр* 2023; 68:(5): 131–134. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-131-134

Neuroblastoma (NB) is a malignant extracranial solid tumor of childhood. The peak incidence occurs in the first year of life. In 50% of cases, the disease already has signs of metastasis at the time of diagnosis. The clinical picture in neuroblastoma is varied; the symptoms are not specific and depend on the localization. The diagnosis is confirmed by histological examination of the biopsy of the primary tumor and metastasis. A specific method for the topical diagnosis of neuroblastoma is ^{123}I -labeled metaiodobenzylguanidine scintigraphy, which makes it possible to detect the primary tumor, the presence of regional and distant metastases. Combinations of high-dose chemotherapy and transplantation of autologous stem cells and differentiating agents, as well as immunotherapy with anti-GD2 monoclonal antibodies, can increase the life expectancy of patients.

Key words: children, neuroblastoma, metastases, diagnostics, gene mutation.

For citation: Kurmaeva E.A., Kulakova G.A., Solovieva N.A., Volgina S.Ya., Ivanov R.V. Difficult diagnosis in pediatrics on the example of a clinical case of neuroblastoma. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2023; 68:(5): 131–134 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-131-134

Нейробластома — злокачественная опухоль, развивающаяся из клеток-предшественников симпатической нервной системы. Нейробластома самая частая злокачественная экстракраниальная солидная опухоль у детей первого года жизни. Ее доля составляет 28,6–35% от всех солидных опухолей. На долю нейробластомы приходится 7–8% всех злокачественных новообразований у детей в возрасте 0–14 лет [1–3]. Заболеваемость нейробластомой составляет

0,95–1,4 на 100 тыс. детского населения, пик ее приходится на возраст 18 мес, в 90% случаев опухоль диагностируется в возрасте до 10 лет [1, 3, 4]. В 50% случаев на момент установления диагноза имеются признаки метастазирования. Наиболее часто метастазы встречаются в регионарных и отдаленных лимфатических узлах, костном мозге, костях, печени и коже, реже в ЦНС, крайне редко в легких [5, 6].

Большинство случаев нейробластомы рассматриваются как спорадические, однако доказана возможность развития опухоли у лиц, имеющих наследственную предрасположенность, включая семейные формы заболевания и формирование нейробластомы на фоне определенных синдромов [6]. Широкое внедрение молекулярно-генетических исследований позволило лучше охарактеризовать генетические события, способствующие развитию нейробластомы, выявить дополнительные синдромы с повышенной частотой развития опухоли, а также лучше описать семейные случаи заболевания [4]. В частности, с мутациями в гене *ALK*, кодирующем мембранный белок *CD246* (фермент тирозинкиназа), который обеспечивает межклеточные связи и играет важную роль в функционировании нервной системы, а также в гене *PHOX2B*, локализованном на хромосоме 4 и кодирующем белок

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Курмаева Елена Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0873-8037
e-mail: kurmaelena@rambler.ru

Кулакова Галина Александровна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1741-2629

Соловьева Наиля Анасовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9687-4583

Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4147-2309

Иванов Роман Владимирович — студент VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0009-0006-5311-2577

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

RHOX2B (Paired-like homeobox 2B), который участвует в созревании нервных клеток [4, 6]. Биологическая и клиническая гетерогенность нейробластомы обусловлена генетическими нарушениями, которые могут быть объединены в две большие группы: нарушения числа хромосом и сегментарные нарушения. Последние характерны для опухолей с агрессивным клиническим течением [5].

Нейробластома — злокачественная опухоль с высокой степенью метастазирования, с плохим прогнозом и устойчивостью к обычной химиотерапии. Пятилетняя выживаемость детей с низким и средним риском достигает 75–98%, но у детей с высоким риском составляет менее 50% [1–3]. Рецидив или прогрессирование метастазирования служат основной причиной высокой летальности [4]. Мальчики болеют чаще девочек (соотношение 1,2:1). Нейрогенные опухоли поражают надпочечники в 35%, симпатические ганглии забрюшинного пространства — в 30–35%, ганглии заднего средостения — в 20%, шеи — в 1–5%, малого таза — в 2–3% случаев, еще реже опухоль может развиваться в вилочковой железе, легких, почках и других органах [5]. Возможно поражение опухоли и метастазами нескольких зон организма.

Клиническая картина при нейробластоме разнообразна. В начале заболевания симптомы не имеют специфичности, инфильтрирующая растущая опухоль сдавливает окружающие ткани, что вызывает соответствующие симптомы. При локализации в грудной клетке она может приводить к нарушению дыхания, дисфагии. В случае локализации в брюшной полости могут пальпироваться опухолевые массы, клинически проявляется нарушением акта дефекации и мочеиспускания. Нейробластома, прорастающая через вертебральные отверстия с компрессией спинного мозга, вызывает неврологические нарушения, вялый паралич и/или нарушение мочеиспускания. Для данной опухоли также характерны метаболические расстройства в виде повышения уровня катехоламинов и вазоактивных интестинальных пептидов. В результате у детей могут возникать приступы потливости, бледность кожных покровов, диарея и гипертензия. Эти симптомы не зависят от локализации бластомы [6]. У детей раннего возраста одним из первых признаков наличия метастазов служит увеличение печени, иногда сопровождающееся появлением на коже узлов голубоватого цвета (вторичный признак венозного застоя). У детей старшего возраста метастазирование вызывает боли в костях и увеличение лимфатических узлов. В случаях поражения костного мозга клетками нейробластомы заболевание может иметь признаки, характерные для лейкемии: развиваются анемия и кровоизлияния на слизистых оболочках [6].

Общие симптомы, которые могут свидетельствовать о нейробластоме, — утомляемость, слабость, бледность, лихорадка без видимой причины, потливость, подкожные узелковые метастазы на животе

или на шее, увеличенные лимфатические узлы, вздутый большой живот, запоры или поносы, боли в животе, потеря аппетита, тошнота, рвота, снижение массы тела, боли в костях. У отдельных пациентов заболевание протекает бессимптомно, что во многом зависит от стадии заболевания. Так, на I стадии бессимптомное течение отмечается в 48% случаев, на II стадии — в 29%, на III стадии — в 16% и на IV стадии — в 10% случаев [5, 6].

Лабораторные методы диагностики вносят вклад в верификацию диагноза. В клиническом анализе крови при поражении костного мозга могут наблюдаться анемия, лейкоцитопения, тромбоцитопения. В сыворотке крови можно определить специфические для нейробластомы маркеры: нейронспецифическую енолазу, а также повышение уровней метаболитов катехоламинов, лактатдегидрогеназы и ферритина. Простым специализированным тестом при выявлении нейробластомы является определение уровня ванилилминдальной и гомованилиновой кислот в моче [6, 7].

При выборе специфической терапии проводится верификация диагноза с помощью гистологического исследования биоптата первичной опухоли или метастазов. Для установления степени злокачественности нейробластомы выполняется ряд генетических исследований: поиск мутаций в гене *MYCN*, делеций хромосом 1p или 11q. Указанные генетические изменения свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе заболевания [6].

Ультразвуковой метод исследования позволяет выявить опухоль и ее расположение по отношению к внутренним органам, оценить степень распространения злокачественного процесса и метастатического поражения. Компьютерная томография дает информацию об анатомическом отношении опухоли к окружающим тканям и органам, позволяет оценить структуру опухоли. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства дает возможность уточнить локализацию опухоли, точные размеры и соотношение его с окружающими тканями, выявить метастатические очаги в брюшной полости, состояние костных структур и мягких тканей позвоночного столба и позвоночного канала. Наиболее информативным специфическим методом топической диагностики нейробластомы признана скинтиграфия с метайодбензилгуанидином, меченным ^{123}I , который по своей химической структуре сходен с катехоламинами. Это вещество концентрируется в опухолях, которые вырабатывают катехоламины. Метод позволяет выявить первичную опухоль, наличие регионарных и отдаленных метастазов [6].

Существует международная система определения стадий риска нейробластомы (INRGSS), которая на основании оценки факторов риска, наблюдаемых при визуализирующих тестах (IDRF — Image

Defined Risk Factors), позволяет определить, что опухоль будет сложнее удалить при визуализации [6, 7]. INRGSS делит нейробластомы на 4 стадии:

L1 — опухоль не распространилась от того места, где возникла, и ограничена одной частью тела (шеей, грудью или животом);

L2 — опухоль не распространилась (метастазировала) далеко от места, где возникла (прорастание из левой стороны живота в левую часть груди), но у нее есть по крайней мере один IDRF;

M — опухоль метастазировала в отдаленную часть тела;

MC — метастатическое заболевание у детей младше 18 мес, при котором рак распространяется только на кожу, печень и/или костный мозг.

В настоящее время международнопризнанная стратификация риска нейробластомы, включающая возраст, гистологию, степень, мутации гена *MYCN*, аберрацию хромосомы 11q и ploидность ДНК, используется для определения стратегии лечения [6, 7]. Пятилетняя выживаемость пациентов с метастатической нейробластомой увеличилась с 20% до более 50% благодаря комбинации высокодозной химиотерапии и трансплантации аутологичных стволовых клеток и дифференцирующих агентов, а также иммунотерапии моноклональными антителами против GD2 [6–8].

Клинический случай. Мальчик А.К., 10 лет, поступил в городскую поликлинику Казани.

Анамнез жизни. Ребенок родился от третьей беременности (1-я беременность — медицинский аборт, 2-я беременность — роды, здоровая девочка), протекавшей на фоне токсикоза в I триместре, стресса и анемии на 28-й неделе, от вторых физиологических родов на сроке 38–39 нед. Оценка по шкале Апгар 9/9 баллов. Масса тела при рождении 3410 г, длина 52 см, окружность головы 35 см, окружность груди 34 см. В роддоме проведена вакцинация БЦЖ и против гепатита В, от последующей вакцинации родители отказались. Перенесенные заболевания: острая респираторная инфекция.

В возрасте 2 лет ребенок консультирован логопедом в связи с задержкой речевого развития: в речи использовал слова-заменители и звукоподражатели, речь в стадии формирования. Наследственный анамнез отягощен по онкологическим заболеваниям: у бабушки по материнской линии был рак кишечника.

Анамнез заболевания. В 2,5 года появилась боль в животе, двукратная рвота, поднялась температура тела до 37,8 °С. Обратились в приемный покой детской больницы, осмотрен хирургом. Состояние удовлетворительное. Живот не вздут, мягкий, участвует в акте дыхания, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Стул, мочеиспускание без особенностей. В общем анализе крови лейкоциты $8,4 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин 119 г/л. Диагностирована функциональная диспепсия, на момент осмотра

данных, подтверждающих острую хирургическую патологию, не выявлено.

В 3 года 2 мес появились резкие боли в животе, поднялась температура до 38,3 °С. Обратились в приемный покой детской больницы. Состояние при поступлении тяжелое. Кожа и слизистые оболочки полости рта чистые. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Живот умеренно вздут, болезненность в эпигастриальной области, доступен глубокой пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Стул 2–3 раза в сутки, несколько разжижен, диурез не нарушен. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости под диафрагмой справа визуализировалось гиперэхогенное опухолевидное образование несколько неоднородной солидной структуры, с четкими ровными контурами, размером 60×48×47 мм. Предварительный диагноз: опухоль забрюшинного пространства (?). При обследовании выявлены анемия (уровень гемоглобина снижен до 78 г/л при норме от 110 г/л), гиперкальциемия (общий кальций 4,42 ммоль/л при норме до 2,7 ммоль/л); в миелограмме костного мозга определяются единичные скопления атипичных клеток. При магнитно-резонансной томографии головного мозга изменений не выявлено. При магнитно-резонансной томографии органов грудной клетки и брюшной полости в средостении и подмышечных областях определялись единичные лимфатические узлы размером от 5 до 8 мм; в забрюшинном пространстве определялся конгломерат солидного образования и измененные лимфатические узлы с нечеткими бугристыми контурами, неоднородной структуры за счет кальцинации размерами 57×48×47 мм; отмечалась неоднородность костной структуры обеих подвздошных костей за счет чередования участков разрежения и уплотнения с перистальтической реакцией. Предварительный диагноз: нейробластома забрюшинного пространства (?). Уровень нейронспецифической енолазы в крови составил 28,8 нг/мл при норме не более 17 нг/мл. Выполнена сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином: на момент исследования отмечалось патологическое накопление метайодбензилгуанидина в гетерогенном образовании забрюшинного пространства. Выполнены лапаротомия, циторедукция опухоли забрюшинного пространства. Проведен курс полихимиотерапии по протоколу NB-2004.

В возрасте 3,5 года в связи с ухудшением состояния, появлением жалоб на боль в костях, вовлечением в процесс лимфатических узлов шеи, надключичной области слева решено провести релапаротомию и циторедукцию опухоли забрюшинного пространства справа. Ребенок для дальнейшего лечения направлен в Центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, где наблюдается и получает лечение до настоящего времени с диагнозом: низкодифференцированная нейробла-

стома забрюшинного пространства с метастатическим поражением костного мозга, костей скелета, мягких тканей головы, лимфатических узлов шеи, надключичной области слева, IV стадия. N-МYC-негативная. Группа высокого риска. Частичный ответ. Метастатическая прогрессия с поражением костей скелета, костного мозга. Проведено 18 курсов химиотерапии, лучевая терапия, иммунотерапия моноклональными антителами.

В настоящее время состояние пациента тяжелое за счет основного заболевания. Кожа и слизистые оболочки полости рта чистые. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Стул и диурез не нарушены. Уровень нейронспецифической енолазы в крови 34,24 нг/мл. При магнитно-резонансной томографии головного мозга, органов грудной и брюшной полостей в экстракраниальных мягких тканях головы, в проекции костей черепа мягкотканые патологические образования не визуализируются; единичный мелкий очаг в левом легком; диффузные изменения поджелудочной железы. В забрюшинном пространстве определяются конгломерат солидного образования и измененные лимфатические узлы с нечеткими бугристыми контурами, неоднородной структуры за счет кальцинации размерами 39×26×39 мм. Сохраняются диффузные изменения позвонков, неоднородность костной структуры обеих подвздошных костей за счет чередования участков разрежения и уплотнения с периостальной реакцией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Berthold F., Hero B. Neuroblastoma: Current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. *Drugs*. Adis International Ltd 2000; 6(59): 1261–1277. DOI: 10.2165/00003495–200059060–00006
- Нейробластома. Клинические рекомендации МЗ РФ, Национальное общество детских гематологов и онкологов. 2020; 112. [Neuroblastoma. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists. 2020; 112. (in Russ.)] <http://nodgo.org/sites/default/files/KP%20Нейробластома%20дети%202020.pdf> / Ссылка активна на 03.08.2023
- Brodeur G.M. Neuroblastoma: Biological insights into a clinical enigma. *Nature Rev Cancer* 2003; 3(3): 203–216. DOI:10.1038/nrc1014
- Narod S.A., Lenoir G.M., Stiller C. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *Br J Cancer* 1991; 6(63): 993–999. DOI: 10.1038/bjc.1991.216
- Ambros P.F., Ambros I.M., Brodeur G.M., Haber M., Khan J., Nakagawara A. et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: Report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. *Br J Cancer* 2009; 100(9): 1471–1482. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605014
- Liu S., Yin W., Lin Y., Huang S., Xue S., Sun G., Wang C. Metastasis pattern and prognosis in children with neuroblastoma. *World J Surg Onc* 2023; 21: 130. DOI:10.1186/s12957–023–03011-y
- Радыгина А.А., Терентьева Н.А., Журавлев О.О. Клинические особенности нейробластомы различной локализации. *Молодой ученый* 2022; 47(442): 475–478. [Radygina A.A., Terent'eva N.A., Zhuravlev O.O. Clinical features of neuroblastoma of various localization. *Molodoi uchenyi* 2022; 47(442): 475–478. (in Russ.)]
- Пыков М.И., Кошечкина Н.А., Тарачков А.В. Онкологические заболевания у детей/врожденные нейробластомы надпочечника. *Педиатрия. Consilium Medicum* 2019; 1: 14–20. [Pykov M.I., Koshechkina N.A., Tarachkov A.V. Congenital neuroblastoma of the adrenal gland. *Pediatrics. Consilium Medicum* 2019; 1: 14–20. (in Russ.)] DOI: 10.26442/26586630.2019.1.190200

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Хронические заболевания вен нижних конечностей у детей в практике педиатра

И.Н. Нурмеев^{1,2}, Л.М. Миролюбов^{1,2}, В.И. Морозов^{1,2}, М.А. Зыкова², Т.И. Нурмеев¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Lower extremity chronic venous diseases in children in pediatric practice

I.N. Nurmeev^{1,2}, L.M. Mirolubov^{1,2}, V.I. Morozov^{1,2}, M.A. Zyкова², T.I. Nurmeev¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

В статье приводится взгляд на проблему синдрома хронических заболеваний вен у детей, представлен комплексный педиатрический и ангиохирургический подходы к ведению. Варикозное расширение вен у детей представляет собой совокупность проблем расширения вен на ногах, косметического дефекта и задачи ведения специалистами «детского» профиля в амбулаторных учреждениях. Статья отражает многолетний опыт авторов по лечению пациентов с заболеваниями вен. Цель статьи: изложение особенностей ведения пациентов с хроническими заболеваниями вен в медицинских учреждениях первичного звена. Отражен современный уровень диагностики и лечения заболевания. Показаны особенности у детей, касающиеся развития осложнений, формирования хронической венозной недостаточности и потребности в хирургических вмешательствах. Выводы: в выявлении и верификации детей с хроническими заболеваниями вен важна роль педиатра амбулаторного звена; дальнейшее обследование и ведение пациента осуществляется в тесной взаимосвязи педиатр — детский (детский сосудистый) хирург. Для достижения удовлетворительных результатов требуются своевременно и избирательно выполненные хирургические и лазерные вмешательства и проводимая индивидуальная консервативная программа лечения.

Ключевые слова: дети, варикозное расширение вен, дети, венозная недостаточность.

Для цитирования: Нурмеев И.Н., Миролюбов Л.М., Морозов В.И., Зыкова М.А., Нурмеев Т.И. Хронические заболевания вен нижних конечностей у детей в практике педиатра. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(5): 135–137. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–135–137

The article provides a view on the problem of chronic venous disease syndrome in children, summarizing the pediatric and vascular surgical approaches. Varicose veins in children are a combination of problems of varicose veins in the legs, a cosmetic defect, and the task of management by pediatric specialists in outpatient settings. The article reflects many years of experience of the authors in the treatment of patients with venous diseases. The purpose of the article is to present the features of managing patients with chronic venous diseases in primary care medical institutions. The modern level of diagnosis and treatment of the disease is reflected. Peculiarities in children related to the development of complications, the formation of chronic venous insufficiency and the need for surgical interventions are shown. Conclusions: the role of an outpatient pediatrician is important in the identification and verification of children with chronic venous diseases; further examination and management of the patient is carried out in strong relationship between the pediatrician and the pediatric (pediatric vascular) surgeon. To achieve satisfactory results, timely and selective surgical and laser interventions and an ongoing individual conservative treatment program are required.

Key words: children, varicose veins, children, venous insufficiency.

For citation: Nurmeev I.N., Mirolubov L.M., Morozov V.I., Zyкова M.A., Nurmeev T.I. Chronic diseases of the veins of the lower extremities in children in pediatric practice. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2023; 68(5): 135–137 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–5–135–137

В современных реалиях группа заболеваний, имеющих хроническими заболеваниями вен, представляет собой серьезную проблему медицинского, социального и экономического характера. Рост числа вновь заболевших среди детского населения вызывает озабоченность специалистов ряда смежных специальностей [1–4]. Для взрослого населения необходимость хирургического лечения общепризнана, идет постоянный процесс совершенствования подходов и внедрения малоин-

вазивных методик вмешательств, включая лазерные и эндоваскулярные технологии [5–8]. Можно констатировать, что последние годы характеризовались вовлечением детской хирургической практики в мировой тренд освоения склерозирующего лечения заболеваний вен и применения внутрисосудистой лазерной облитерации [9–11]. В детском возрасте, как и у взрослых, заболевание имеет более широкую распространенность среди лиц женского пола [2].

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Нурмеев Ильдар Наилевич — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, врач-хирург Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0002–1023–1158

e-mail: nurmeev@gmail.com

Миролюбов Леонид Михайлович — д.м.н., проф., зав. кафедрой детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, врач-хирург Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0002–2712–8309

Морозов Валерий Иванович — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, врач-хирург Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0001–5020–1343

Зыкова Мария Александровна — к.м.н., врач-детский хирург Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0002–1237–3547 420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Нурмеев Тагир Ильдарович — курсант Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0005–1551–6776 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

В настоящее время однозначно подтверждена генетическая предрасположенность к формированию заболевания, что среди прочего объясняет случаи «семейного» варикоза [12]. Говоря о семейном характере венозной патологии, в первую очередь имеют в виду данные о хромосомных поломках в соответствующем локусе, маркер D16S520 хромосомы 16q24, во взаимосвязи с *FOXC2* (OMIM 192200) [13]. На практике это определяет важный факт: варикозное расширение вен у детей намного чаще формируется в семьях, в которых взрослые пациенты страдают варикозной болезнью, а сформировавшись, прогрессирует существенно быстрее, чем у генетически здоровых сверстников.

Низкий уровень осведомленности педиатров и семейных врачей затрудняет возможность осуществлять меры профилактики и нехирургического лечения болезни, в то время как в детском возрасте эффективность таковых мер на порядок выше, чем у взрослых пациентов.

Варикозное расширение вен представляет собой совокупность проблем расширения вен на ногах, косметического дефекта и задачи ведения специалистами детского профиля в амбулаторных учреждениях. Следовательно, в проблеме диагностики и хирургического лечения хронических заболеваний вен в детском и подростковом возрасте есть ряд нерешенных вопросов амбулаторного ведения пациентов, что требует выработки общего взгляда специалистов мультидисциплинарной команды.

Целью статьи стало изложение особенностей ведения пациентов с хроническими заболеваниями вен в медицинских учреждениях первичного звена.

Первое обращение вслед появлению первого симптома в виде видимых вен на ногах или расширенных видимых вен на ногах становится точкой отсчета лечебных и профилактических мероприятий. Совершенно правильным является направление такого ребенка к специалисту детскому хирургу (предпочтителен детский сосудистый хирург). Следует отметить, что боли в ногах как симптом варикозного расширения вен или болезней группы хронических заболеваний вен носят намного более редкий характер. В целом боли в ногах у детей присущи широкому кругу заболеваний, среди которых доля венозных заболеваний составляет менее 10%. При этом в случае болей в ногах как единственного и первого симптома правильной следует считать тактику направления пациента к ревматологу, неврологу или ортопеду в качестве начала диагностического поиска. Несколько иная ситуация при болях в ногах у пациента с тромбозом глубоких вен или посттромботической болезнью. Однако яркий и специфический анамнез в указанной группе пациентов сразу определяет мероприятия диагностического поиска [14].

Осмотр с проведением проб и формулирование показаний к выполнению ультразвукового исследования вен нижних конечностей следует оставить специа-

листу — детскому сосудистому хирургу, что объясняется спецификой физикального осмотра и ограниченностью ресурсов отделений и кабинетов ультразвуковой диагностики медицинских учреждений первичного звена.

Длительное течение заболевания предполагает взаимодействие сосудистого хирурга и педиатра в амбулаторном ведении пациента с хроническим заболеванием вен. Ограничений медицинского характера такие пациенты не имеют, в то время как физические нагрузки могут быть ограничены до уровня переносимости. Крайность в виде полного запрета физической активности контрпродуктивна.

Педиатр должен исходить из информации, что даже выполненная операция у несовершеннолетнего с хроническим заболеванием вен не делает его абсолютно здоровым человеком (он продолжает быть пациентом с хроническим заболеванием вен), что фундаментально объясняется генетическим механизмом предрасположенности к болезни. Соответственно послеоперационное ведение, мало отличающееся от обычного в отношении детей с хроническим заболеванием вен, крайне важно и нацелено на снижение риска рецидива варикоза.

Во всех случаях степень выраженности и распространенность хронического заболевания вен оценивают согласно международной классификации CEAP (Clinical Etiological Anatomical Pathophysiological) 1994 г. При оценке качества жизни пациента с хроническим заболеванием вен хорошо себя показал опросник CIVIQ 20 в адаптации для детского возраста [10]. Опыт работы с детьми с варикозным расширением вен нижних конечностей нам показал, что основными при первичном осмотре оказываются жалобы пациентов на расширение вен на ногах, несколько реже — онемение и отеки. Основной (75%) группой по классификации CEAP оказывалась C1EpAsPr, а спецификой «детского» приема было наличие 10% случаев врожденного характера хронического заболевания вен (Etiology congenital — Ec по классификации CEAP) с ранними сроками появления первых симптомов и специфическим анамнезом.

Следует отметить, что хирургическое вмешательство проводится не во всех случаях (совокупно открытые и лазерные операции менее чем у 30% пациентов), в то время как комплекс консервативных мероприятий обязателен для каждого «симптомного» пациента. Как правило, назначают флеботонический препарат внутрь, топическое лечение в виде мази или геля и компрессионную терапию (колготы/чулки и/или эластичный бинт) [2]. Опираясь на рекомендации, каждый из оперированных пациентов также продолжал получать курсовое лечение по консервативной программе. Анализ анамнеза наших повзрослевших пациентов показал, что это позволяет достичь низких показателей потребности в повторных операциях. Тактика избирательных хирургических вмешательств и всеобщего консервативного

лечения позволила улучшить качество жизни во всех группах пациентов [15].

Выводы

1. В выявлении и верификации хронических заболеваний вен у детей важна роль педиатра амбулаторного звена.

2. Дальнейшее обследование и ведение пациента осуществляется в тесной взаимосвязи педиатр — детский (детский сосудистый) хирург. Для достижения удовлетворительных результатов требуются своевременно и избирательно выполненные хирургические и лазерные вмешательства и индивидуальная консервативная программа лечения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бурлева Е.П., Бурлева Н.А. Российская обсервационная программа СПЕКТР: анализ возрастной структуры пациентов с хроническими заболеваниями вен. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2013; 19(2): 67–71. [Burleva E.P., Burleva N.A. Russian observational programme SPEKTR: analysis of age-specific structure of patients with chronic venous diseases. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* 2013; 19(2): 67–71. (in Russ.)]
2. Нурмеев И.Н., Миролюбов Л.М., Миролюбов А.Л., Нурмеев Н.Н., Осипов А.Ю., Нурмеева А.Р. и др. Лечение хронических заболеваний вен у детей и подростков. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2016; 22(1): 105–108. [Nurmeev I.N., Mirolubov L.M., Mirolubov A.L., Nurmeev N.N., Osipov A.Yu., Nurmeeva A.R. et al. Treatment of chronic venous diseases in children and adolescents. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* 2016; 22(1): 105–108. (in Russ.)]
3. Callejas J.M., Manasanch J., ETIC Group. Epidemiology of chronic venous insufficiency of the lower limbs in the primary care setting. *Int Angiol* 2004; 23(2): 154–163
4. Константинова Г.Д., Воскресенский П.К., Гордина О.В. Практикум по лечению варикозной болезни. Москва: Профиль, 2006; 188. [Konstantinova G.D., Voskresenskij P.K., Gordina O.V. Workshop on the treatment of varicose veins. Moscow: Profil, 2006; 188. (in Russ.)]
5. Кириенко А.И. Новые технологии лечения ХВН — что об этом думают специалисты? *Флебология* 2006; 27: 15. [Kirienko A.I. New technologies for chronic venous insufficiency treatment — what experts think about it. *Flebolimfologiya* 2006; 27: 15. (in Russ.)]
6. Савельев В.С. Флебология. Руководство для врачей. Москва: Медицина, 2001; 664. [Savel'ev V.S. Phlebology. A guide for doctors. Moscow: Meditsina, 2001; 664. (in Russ.)]
7. Schadeck M. Sclerotherapy in children. *Phlebologie* 1992; 45(4): 509–512
8. Raetz J., Wilson M., Collins K. Varicose Veins: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2019; 99(11): 682–688
9. Cavallini A., Marcer D., Bernardini G., Ruffino S.F. Endovenous laser ablation of great saphenous veins performed using tumescent cold saline solution without local anesthesia. *Ann Vasc Surg* 2014; 28(4): 5: 951–956. DOI: 10.1016/j.avsg.2013.11.015
10. Ибрагимов С.В., Нурмеев И.Н., Миролюбов Л.М., Миролюбов А.Л., Нурмеев Н.Н. Качество жизни пациентов при лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей с применением малоинвазивных технологий. *Фундаментальные исследования* 2014; 2: 69–72. [Ibragimov S.V., Nurmeev I.N., Miroljubov L.M., Miroljubov A.L., Nurmeev N.N. Quality of life of patients in the treatment of chronic venous insufficiency of the lower extremities using minimally invasive technologies. *Fundamental'nye issledovaniya* 2014; 2: 69–72. (in Russ.)]
11. Rass K., Frings N., Glowacki P., Hamsch C., Gräber S., Vogte T. et al. Comparable effectiveness of endovenous laser ablation and high ligation with stripping of the great saphenous vein: two-year results of a randomized clinical trial (RELACS study). *Arch Dermatol* 2012; 148(1): 49–58. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.272
12. Cornu-Thenard A., Boivin P., Baud J.M., De Vincenzi I., Carpentier P.H. Importance of the familial factor in varicose disease. Clinical study of 134 families. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20: 318–26
13. Pistorius M. Chronic venous insufficiency: the genetic influence. *Angiology* 2003; 54: 5–12
14. Миролюбов Л.М., Нурмеев И.Н., Морозов В.И., Зыкова М.А., Миролюбов А.Л. Варикозное расширение вен у подростков: проспективное когортное исследование. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2021; 66(5): 183–187. [Miroljubov L.M., Nurmeev I.N., Morozov V.I., Zyкова M.A., Miroljubov A.L. Varicose veins in adolescents: a prospective cohort study. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2021; 66(5): 183–187. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–183–187
15. Нурмеев И.Н., Миролюбов Л.М., Костромин А.А., Петрушенко Д.Ю., Осипов А.Ю., Гильмутдинов М.Р., Нурмеева А.Р. Возможности нехирургического лечения варикозной болезни у детей и подростков. *Практическая медицина* 2016; 99(7): 86–88. [Nurmeev I.N., Miroljubov L.M., Kostromin A.A., Petrushenko D.Yu., Osipov A.Yu., Gil'mutdinov M.R., Nurmeeva A.R. Possibilities of non-surgical treatment of varicose veins in children and adolescents. *Prakticheskaya meditsina* 2016; 99(7): 86–88. (in Russ.)]

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Фекальный кальпротектин как маркер воспалительных заболеваний кишечника

А.А. Камалова, Г.А. Гарина, И.Х. Валеева, А.Р. Гайфутдинова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Fecal calprotectin as a marker of inflammatory bowel diseases

A.A. Kamalova, G.A. Garina, I.Kh. Valeeva, A.R. Gaifutdinova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Кальпротектин — это кальций- и цинксвязывающий белок, относящийся к семейству белков S100. Этот белок находится преимущественно в цитоплазме нейтрофилов и в меньшей степени в моноцитах и макрофагах, которые могут быть обнаружены в любых органах человека, но преимущественно в крови, спинномозговой жидкости, кале, слюне и синовиальной жидкости. Кальпротектин представляет собой эффективный маркер для дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника и синдрома раздраженного кишечника. Существует связь фекального кальпротектина с эндоскопической активностью воспалительных заболеваний кишечника, однако в доступной литературе имеются значительные различия данных чувствительности и специфичности фекального кальпротектина для прогнозирования эндоскопической активности заболевания. Помимо этого, фекальный кальпротектин можно рассматривать в качестве предиктора гистологического заживления слизистой оболочки и в качестве маркера для оценки ответа на лечение, в том числе хирургическое. Однако до сих пор не существует единого мнения о пороговом значении биомаркера для этих целей. Противоречивые данные представлены в отчетах о фекальном кальпротектине как предикторе рецидива воспалительных заболеваний кишечника. Этот маркер представляется эффективным для выявления рецидива, но нет конкретного порогового значения, следовательно, определение этого маркера не может полностью заменить эндоскопические методы исследования. Кроме того, отмечается внутрииндивидуальная вариабельность концентрации фекального кальпротектина у пациентов, зависящая от возраста, вида вскармливания на первом году жизни, приема препаратов, что значительно затрудняет интерпретацию результатов.

Ключевые слова: дети, кальпротектин, чувствительность, специфичность, воспалительные заболевания кишечника.

Для цитирования: Камалова А.А., Гарина Г.А., Валеева И.Х., Гайфутдинова А.Р. Фекальный кальпротектин как маркер воспалительных заболеваний кишечника. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(5): 138–143. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-138-143

Calprotectin is a calcium- and zinc-binding protein belonging to the S100 protein family. This protein is found mainly in the cytoplasm of neutrophils, and, to a lesser extent, in monocytes and macrophages, which can be found in any human organs, but mainly in blood, cerebrospinal fluid, feces, saliva, and synovial fluid. Calprotectin is an effective tool for the differential diagnosis of inflammatory bowel disease (IBD) and irritable bowel syndrome (IBS). There is a connection of fecal calprotectin (FC) with the endoscopic activity of IBD, however, the available literature shows significant differences in the sensitivity and specificity of FC for predicting the endoscopic activity of the disease. In addition, FC can be considered as a predictor of histological mucosal healing and as a marker for assessing the response to treatment, including surgical, but there is still no consensus on the threshold value of a biomarker for these purposes. Conflicting data are presented in reports on FC as a predictor of IBD recurrence. FC seems to be effective for detecting relapse, however, there is no specific threshold value, therefore, the marker cannot completely replace endoscopic examination methods. In addition, there is intraindividual variability in the concentration of FC in patients, depending on age, type of feeding in the first year of life, taking medications, which significantly complicates the interpretation of the results.

Key words: children, calprotectin, sensitivity, specificity, inflammatory bowel diseases.

For citation: Kamalova A.A., Garina G.A., Valeeva I.H., Gayfutdinova A.R. Fecal calprotectin as a marker of inflammatory bowel diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68(5): 138–143 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-138-143

С момента первого описания в 1980 г. М.К. Fagerhol кальпротектин получил широкое применение в клинической практике при самых разно-

образных состояниях, начиная от воспалительных заболеваний кишечника и заканчивая функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта. Кальпротектин — это кальций- и цинксвязывающий белок, относящийся к семейству белков S100, он остается стабильным в течение 4–7 дней при комнатной температуре [1]. Это свойство служит отличным преимуществом для лабораторного маркера. Кроме того, хранение образца при повторном охлаждении до температуры 4 °C может повысить стабильность фекального кальпротектина [2]. Фекальный кальпротектин остается стабильным в течение года при температуре –20 °C [3]. Концентрация фекального кальпротектина зависит от сбора соответствующих образцов кала и анализа с использованием проверенных методов; как правило, измерения проводятся в образцах массой от 50 до 100 мг.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Камалова Аэлита Асхатовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2957-680X e-mail: aelitakamalova@gmail.com

Гарина Галина Алексеевна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4333-8779

Валеева Илдария Хайрулловна — д.б.н., ст. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаборатории Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-3707-6511

Гайфутдинова Алия Ринатовна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-1835-5649

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Первые доказательства значения фекального кальпротектина для диагностики воспалительных заболеваний кишечника были получены в 90-х годах XX века. A.G. Roseth и соавт. [4]. В 1992 г. предложен способ определения кальпротектина в образцах кала. По данным авторов, уровень фекального кальпротектина у пациентов с язвенным колитом выше, чем у здоровых участников исследования, даже при низкой активности заболевания [5]. Фекальный кальпротектин служит наиболее информативным маркером при скрининговом обследовании пациентов для выявления болезни Крона, у которых имеются маркеры воспаления в крови, такие как С-реактивный белок или повышенная скорость оседания эритроцитов [6]. Минимальное пороговое значение при скрининге на наличие воспалительных заболеваний кишечника фекального кальпротектина составляет 212 мкг/г, что соответствует чувствительности 95% и специфичности 95% [7]. Однако фекальный кальпротектин не обладает идеальной чувствительностью и специфичностью для диагностики воспалительных заболеваний кишечника, при которых вовлечена тонкая кишка [8].

По данным метаанализа, в котором рассматривались возможности применения фекального кальпротектина для дифференциального диагноза воспалительных заболеваний кишечника и синдрома раздраженного кишечника, вероятность развития воспалительных заболеваний кишечника составляла менее 1% при концентрации фекального кальпротектина в кале ниже 40 мкг/г или уровне С-реактивного белка ниже 0,5 мг/дл [9]. Поэтому фекальный кальпротектин может быть полезен для исключения воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с симптомами, подобными синдрому раздраженного кишечника, а также для снижения частоты проведения колоноскопии. Исследование фекального кальпротектина рекомендовано всем пациентам с подозрением на язвенный колит для дифференциальной диагностики колита и диареи невоспалительной природы, а также для неинвазивного динамического контроля воспаления [10]. Однако необходимы дополнительные исследования фекального кальпротектина у здоровых и больных с воспалительными заболеваниями кишечника в разных регионах и странах, чтобы определить пороговые значения с максимальной чувствительностью, специфичностью и минимальными ложноположительными результатами для более точной оценки его клинической ценности в диагностике, дифференциальной диагностике и мониторинге воспалительных заболеваний кишечника. Для повышения диагностической эффективности фекального кальпротектина в оценке активности язвенного колита рекомендовано дополнительное определение С-реактивного белка и клинического индекса активности язвенного колита (PUCAI) [10].

Одной из наиболее серьезных проблем в лечении воспалительных заболеваний кишечника признана

оценка эндоскопической и гистологической активности заболевания. В настоящее время колоноскопия и гистопатологические исследования считаются общепринятыми инструментами для оценки заживления слизистой оболочки кишки у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Было разработано несколько систем оценки активности заболевания на основе результатов колоноскопии и морфологических исследований. Первые доказательства связи между концентрацией фекального кальпротектина и эндоскопической активностью заболевания получены в конце 90-х годов прошлого столетия. A.G. Roseth и соавт. [5] выявили значительную корреляцию между уровнями кальпротектина, эндоскопической и гистологической активностью у пациентов с язвенным колитом. В другом исследовании у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в клинической ремиссии, имевших нормальный уровень фекального кальпротектина (менее 50 мкг/г), обнаружили нормальные результаты колоноскопии [11]. Эти факты указывают на то, что кальпротектин можно рассматривать в качестве биомаркера для оценки эндоскопической активности и заживления слизистой оболочки у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Представленные результаты стали отправной точкой обширных исследований, которые проводятся до сих пор.

T. Sipponen и соавт. [12] исследовали чувствительность и специфичность фекального кальпротектина в прогнозировании эндоскопической активности болезни Крона. Ученые использовали эндоскопический индекс тяжести болезни Крона (CDEIS) и обнаружили, что уровень фекального кальпротектина 200 мкг/г может прогнозировать эндоскопическую активность болезни Крона с чувствительностью 70% и специфичностью 92% [12]. В другом исследовании CDEIS и индекс активности болезни Мейо были использованы для оценки эндоскопической активности болезни Крона и язвенного колита соответственно. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника была выявлена значительная корреляция между уровнями фекального кальпротектина и эндоскопической активностью заболевания [13]. Напротив, в исследовании G.Y. Melmed и соавт. [14] корреляция между показателями видеокапсульной эндоскопии при воспалительных заболеваниях кишечника и биохимическими маркерами воспаления, включая фекальный кальпротектин, не обнаружена. У взрослых пациентов частота выявления поражений слизистой оболочки кишечника при выполнении видеокапсульной эндоскопии коррелировала с увеличением уровня фекального кальпротектина: при уровне кальпротектина <50 мкг/г частота составила 10%; при уровне кальпротектина 50–100 мкг/г — 25% и при уровне >100 мкг/г — 62% [15].

Таким образом, существуют значительные различия между отчетами о чувствительности и специфичности фекального кальпротектина для прогнозирования эндоскопической активности воспалительных заболеваний кишечника. Несомненно, широкий спектр факторов, таких как размер выборки и критерии включения/исключения, переменные предварительного анализа и индексы, используемые для оценки эндоскопической активности, также могут способствовать этим различиям. В настоящее время фекальный кальпротектин не признан очень надежным маркером для прогнозирования эндоскопической активности воспалительных заболеваний кишечника, поэтому представляется несколько оптимистичным рассматривать кальпротектин в качестве альтернативы колоноскопии; необходимы дальнейшие исследования. Однако при некоторых обстоятельствах, таких как беременность или пандемии (например, COVID-19), использование фекального кальпротектина для оценки эндоскопической активности воспалительных заболеваний кишечника может быть полезным.

Существуют данные, что уровень фекального кальпротектина коррелирует с гистологической активностью язвенного колита, при этом показано, что он может быть предиктором гистологического заживления слизистой оболочки (чувствительность 75%, специфичность 90%, при пороговом значении 171 мкг/г) [16]. В недавнем исследовании индекс Geboes использовался для оценки гистологической активности у пациентов с клинически неактивным язвенным колитом. В другом исследовании был применен индекс Нэнси и отмечены высокая чувствительность (100%) и низкая специфичность (48%) для фекального кальпротектина при пороговом уровне в 72 мкг/г для прогнозирования гистологической активности язвенного колита [17].

Что касается роли фекального кальпротектина в определении ответа на терапию у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, получены многообещающие результаты. Например, показано, что уровень фекального кальпротектина у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника после лечения препаратами, блокирующими TNF α , можно использовать в качестве предиктора риска клинически активного заболевания в следующем году с чувствительностью 72% и специфичностью 80% [18]. На основании результатов этого исследования был сделан вывод, что сохранение высокого уровня фекального кальпротектина после терапии анти-TNF α может указывать на недостаточный ответ на такое лечение. При применении инфликсимаба уровни фекального кальпротектина могут нормализоваться в течение 2 нед, хотя при исключительно энтеральном питании снижение может быть менее выраженным и происходить в течение более длительного периода — от 6 до 8 нед [19]. У большинства паци-

ентов, независимо от проводимой терапии, уровни кальпротектина остаются несколько повышенными, что указывает на продолжающуюся воспалительную активность на тканевом уровне (гистологическая активность заболевания). Нет единого мнения о том, какой уровень фекального кальпротектина приемлем для прогнозирования исхода лечения пациента, если только он не находится в пределах нормы [20]. Измерение уровня кальпротектина — также неинвазивный способ наблюдения за педиатрическими пациентами с воспалительными заболеваниями кишечника после хирургического лечения. Изменение уровня фекального кальпротектина может быть вспомогательным звеном для определения сроков проведения колоноскопии в послеоперационном периоде. Так, в отсутствие симптоматики и при нормальном уровне фекального кальпротектина проведение колоноскопии можно отложить [21]. Таким образом, мониторинг концентрации фекального кальпротектина может помочь в определении сроков последующей эндоскопии. При нормальном его уровне и в отсутствие у пациента клинических проявлений эндоскопия может быть отложена или, наоборот, пациенту с клиническими проявлениями и повышенным уровнем фекального кальпротектина настоятельно рекомендуется эндоскопическое обследование [21].

Первые доказательства эффективности уровня фекального кальпротектина в прогнозировании рецидива были представлены к началу 2000-х годов. По данным J.A. Tibble и соавт. [22], этот показатель имеет чувствительность 90% и специфичность 83% при пороговом значении 50 мкг/г для прогнозирования рецидива воспалительных заболеваний кишечника. Обнаружено, что уровень фекального кальпротектина у пациентов с рецидивом выше, чем у пациентов в ремиссии [22]. F. Costa и соавт. [23] показали большую эффективность фекального кальпротектина для прогнозирования рецидива при язвенном колите: чувствительность 89% и специфичность 82% для язвенного колита; чувствительность 87% и специфичность 43% для болезни Крона при пороговом значении 150 мкг/г.

В то же время существуют исследования, в которых сообщается о более низкой эффективности фекального кальпротектина для прогнозирования рецидива воспалительных заболеваний кишечника. Так, D. Laharie и соавт. [24] выявили, что для язвенного колита чувствительность составляет 41%, специфичность 85% при пороговом значении 250 мкг/г, для болезни Крона чувствительность 61% и специфичность 48% при пороговом значении 130 мкг/г. Фекальный кальпротектин показал относительно низкую чувствительность и специфичность в качестве предиктора рецидива язвенного колита (чувствительность 54%, специфичность 69% и при пороговом значении 135 мкг/г) [25]. Согласно данным метаанализа фекальный кальпротектин обладает чувствительно-

стью 75% и специфичностью 77% в прогнозировании рецидива язвенного колита. Минимальный возраст пациентов в исследованиях, включенных в метаанализ, был 16 лет, максимальный — 82 года [26].

Согласно данным Европейской организации по изучению болезни Крона и колита (ЕССО), а также клиническим рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) по ведению болезни Крона, определение уровня фекального кальпротектина особенно полезно для мониторинга ремиссии или рецидива воспалительных заболеваний кишечника, хотя конкретное пороговое значение для определения рецидива не установлено [27]. Согласно обновленным (2020 г.) рекомендациям по болезни Крона, чем ближе значение фекального кальпротектина к 50 мкг/г, тем выше вероятность полного эндоскопического заживления [28, 29]. В отличие от болезни Крона при язвенном колите рекомендуется проводить эндоскопическую оценку у пациентов в стадии клинической ремиссии с концентрацией фекального кальпротектина >250 мкг/г, поскольку это значение более точно прогнозирует воспаление слизистой оболочки [30]. При наличии повторных высоких уровней фекального кальпротектина следует рассмотреть возможность проведения эндоскопии. Оптимальный интервал для последующего наблюдения за уровнем фекального кальпротектина не установлен и должен определяться индивидуально. Таким образом, несмотря на то что определение фекального кальпротектина является простым и неинвазивным методом диагностики, он не обладает достаточной ценностью в прогнозировании рецидива воспалительных заболеваний кишечника.

К недостаткам метода можно отнести значительную внутрииндивидуальную вариабельность концентрации маркера у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, что может приводить к ошибочной интерпретации этого показателя [31]. На концентрацию фекального кальпротектина влияет прием лекарственных препаратов. Так, прием нестероидных противовоспалительных средств может повышать концентрацию фекального кальпротектина более чем в 2 раза [32]. Ингибиторы протонной помпы также способны значительно повышать его концентрацию [33]. Высокая частота применения перечисленных препаратов может рассматриваться как серьезное ограничение для использования фекального кальпротектина в качестве маркера воспаления. Поэтому у тех, кто регулярно принимает эти лекарственные препараты, результаты теста на фекальный кальпротектин могут быть недостоверными. Концентрация фекального кальпротектина также сильно варьирует в процессе подготовки к колоноскопии и в течение нескольких дней после илеоколоноскопии, что затрудняет интерпретацию результатов [34].

Уровень фекального кальпротектина может также повышаться при некоторых других заболеваниях, среди которых колоректальный рак, инфекционная диарея, целиакия, дивертикулярная болезнь, анкилозирующий спондилоартрит, панкреатит, гастроэзофагеальный рефлюкс и пищевая аллергия [35]. Показано, что менструальное или носовое кровотечение, а также анальные трещины и геморрой влияют на уровень фекального кальпротектина. Кровопотери более 100 мл достаточно, чтобы его уровень превысил референсные значения, однако такое исследование проводилось только у взрослых пациентов [36].

Концентрация фекального кальпротектина зависит от гестационного срока и возраста ребенка. При определении уровня фекального кальпротектина у маленьких детей необходимо учитывать, что его концентрация может искусственно увеличиваться на 30% за счет поглощения воды подгузником [37]. У глубоконедоношенных детей определяются особенно низкие концентрации фекального кальпротектина [38]. Уровни фекального кальпротектина у здоровых недоношенных младенцев были выше, чем у взрослых и детей более старшего возраста [39]. Для доношенных детей младше 3 мес средние уровни фекального кальпротектина составили от 145 до 277 мкг/г (от 46 до 109 мкг/г) [40]. У недоношенных детей и младенцев младше года уровень фекального кальпротектина может быть повышен без известной причины. Поэтому до тех пор, пока не будет установлен нормальный диапазон для этой возрастной группы, уровни фекального кальпротектина следует интерпретировать с особой осторожностью. У детей старше 4 лет могут использоваться значения 50 мкг/г, как и у взрослых, хотя у здоровых детей уровни фекального кальпротектина могут достигать 100 мкг/г или даже выше [41]. Уровни фекального кальпротектина в кале у здоровых младенцев и детей младше 4 лет выше, чем у взрослых, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования для определения допустимого верхнего предела для диагностики воспалительных заболеваний кишечника у детей [42].

Заключение

Принимая во внимание все перечисленное, можно сделать следующие выводы:

- концентрация фекального кальпротектина может быть использована для дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний кишечника и синдрома раздраженного кишечника, так как обладает достаточной чувствительностью и специфичностью;
- фекальный кальпротектин не может быть использован для дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона, а также для выявления распространенности воспалительного процесса;
- фекальный кальпротектин можно рассматривать в качестве биомаркера для оценки эндоскопиче-

ской активности и заживления слизистой оболочки у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. При пороговом значении 200 мкг/г кальпротектина возможно прогнозировать эндоскопическую активность болезни Крона;

- фекальный кальпротектин может быть предиктором гистологического заживления слизистой оболочки при язвенном колите (чувствительность 75%, специфичность 90%);

- фекальный кальпротектин не обладает достаточной специфичностью и чувствительностью для прогнозирования рецидива язвенного колита и болезни Крона и не может рассматриваться как альтернатива колоноскопии;

- некоторые патологические процессы, а также прием определенных препаратов могут значительно

изменять уровень фекального кальпротектина, что необходимо учитывать при интерпретации данного показателя;

- фекальный кальпротектин может быть полезен при определении ответа на терапию (в том числе после хирургического лечения), а также в прогнозировании исхода заболевания, однако до сих пор нет единого мнения относительно порогового значения для этого параметра;

- в последние годы в некоторых исследованиях сообщалось, что фекальный кальпротектин может быть использован для выбора стратегий лечения. В актуальных клинических рекомендациях ESPGHAN не рекомендуется использовать уровень фекального кальпротектина в качестве прогностического маркера при остром язвенном колите.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Naess-Andresen C.F., Egelandsdal B., Fagerhol M.K. Calcium binding and concomitant changes in the structure and heat stability of calprotectin (L1 protein). *Clin Mol Pathol* 1995; 48: 278–284. DOI: 10.1136/mp.48.5.m278
2. Haisma S.M., van Rheenen P.F., Wagenmakers L., Muller K.A. Calprotectin instability may lead to undertreatment in children with IBD. *Arch Dis Child* 2019; 105: 1–3. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316584
3. Oyaert M., Van den Bremt S., Boel A., Bossuyt X., Van Hoovels L. Do not forget about pre-analytics in faecal calprotectin measurement! *Clin Chim Acta* 2017; 473: 124–126. DOI: 10.1016/j.cca.2017.08.025
4. Roseth A.G., Fagerhol M.K., Aadland E., Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 793–798. DOI: 10.3109/00365529209011186
5. Roseth A.G., Aadland E., Jahnsen J., Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion* 1997; 58: 176–180. DOI: 10.1159/000201441
6. Levine A., Turner D., Pfeffer Gik T., Amil Dias J., Veres G., Shaoul R. et al. Comparison of outcomes parameters for induction of remission in New Onset Pediatric Crohn's Disease: evaluation of the Porto IBD Group «Growth Relapse and Outcomes with Therapy» (GROWTH CD) Study. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 278–285. DOI: 10.1097/01.MIB.0000437735.11953.68
7. Degraeuwe P.L., Beld M.P., Ashorn M., Canani R.B., Day A.S., Diamanti A. et al. Faecal calprotectin in suspected paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 339. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000615
8. Khaki-Khatibi F., Qujeq D., Kashifard M., Moein S., Maniati M., Vaghari-Tabari M. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta* 2020; 510: 556–565. DOI: 10.1016/j.cca.2020.08.025
9. Menees S.B., Powell C., Kurlander J., Goel A., Chey W.D. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 444–454. DOI: 10.1038/ajg.2015.6
10. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. Язвенный колит. Утверждены Министерством здравоохранения РФ в 2021 году. Одобрены Научно-практическим советом Минздрава РФ. 2021: 17. <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/YAK%20дети%201.06.2021.pdf> / Ссылка активна на 03.08.2023. [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Ulcerative colitis. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation in 2021. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021: 17. (in Russ.)]
11. Roseth A.G., Aadland E., Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1017–1020. DOI: 10.1080/00365520410007971
12. Sipponen T., Savilahti E., Kolho K.L., Nuutinen H., Turunen U., Färkkilä M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 40–46. DOI: 10.1002/ibd.20312
13. Vieira A., Fang C.B., Rolim E.G., Klug W.A., Steinwurz F., Rossini L. et al. Inflammatory bowel disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with laboratory parameters, clinical, endoscopic and histological indexes. *BMC Res Notes* 2009; 2: 221. DOI: 10.1186/1756-0500-2-221
14. Melmed G.Y., Dubinsky M.C., Rubin D.T., Fleisher M., Pasha S.F., Sakuraba A. et al. Utility of video capsule endoscopy for longitudinal monitoring of Crohn's disease activity in the small bowel: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 947–955. DOI: 10.1016/j.gie.2018.07.035
15. Egea Valenzuela J., Pereñíguez López A., Pérez Fernández V., Alberca de Las Parras F., Carballo Álvarez F. Fecal calprotectin and C-reactive protein are associated with positive findings in capsule endoscopy in suspected small bowel Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2016; 108: 394–400. DOI: 10.17235/reed.2016.4318/2016
16. Theede K., Holck S., Ibsen P., Ladelund S., Nordgaard-Lassen I., Nielsen A.M. Level of fecal calprotectin correlates with endoscopic and histologic inflammation and identifies patients with mucosal healing in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1929–1936. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.05.038
17. Walsh A., Kormilitzin A., Hinds C., Sexton V., Brain O., Keshav S. et al. Defining faecal calprotectin thresholds as a surrogate for endoscopic and histological disease activity in ulcerative colitis—a prospective analysis. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 424–430. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjy184

18. Molander P., af Björkstén C.G., Mustonen H., Haapamäki J., Vauhkonen M., Kolho K.L. et al. Fecal calprotectin concentration predicts outcome in inflammatory bowel disease after induction therapy with TNFalpha blocking agents. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2011–2017. DOI: 10.1002/ibd.22863
19. Hamalainen A., Sipponen T., Kolho K.L. Infliximab in pediatric inflammatory bowel disease rapidly decreases fecal calprotectin levels. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 5166–5171. DOI: 10.3748/wjg.v17.i47.5166
20. Sipponen T., Kolho K. Faecal calprotectin in children with clinically quiescent inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 872–877. DOI: 10.3109/00365521003782389
21. Amil-Dias J., Kolacek S., Turner D., Pæregaard A., Rintala R., Afzal N.A. et al. IBD Working Group of ESPGHAN (IBD Porto Group). Surgical management of Crohn disease in children: guidelines from the paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 818–835. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001562
22. Tibble J.A., Sigthorsson G., Bridger S., Fagerhol M.K., Bjarnason J. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 15–22. DOI: 10.1053/gast.2000.8523
23. Costa F., Mumolo M.G., Ceccarelli L., Bellini M., Romano M.R., Sterpi C. et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 364–368. DOI: 10.1136/gut.2004.043406
24. Laharie D., Mesli S., El Hajbi F., Chabrun E., Chanteloup E., Capdepon M. et al. Prediction of Crohn's disease relapse with faecal calprotectin in infliximab responders: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 462–469. DOI: 10.1111/j.1365–2036.2011.04778.x
25. Hart L., Chavannes M., Kherad O., Maedler C., Mourad N., Marcus V. et al. Faecal calprotectin predicts endoscopic and histological activity in clinically quiescent ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2019; 14: 46–52. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijz107
26. Li J., Zhao X., Li X., Lu M., Zhang H. Systematic review with meta-analysis: fecal calprotectin as a surrogate marker for predicting relapse in adults with ulcerative colitis. *Mediators Inflamm* 2019; 28: 11. DOI: 10.1155/2019/2136501
27. Ruemmele F.M., Veres G., Kolho K.L., Griffiths A., Levine A., Escher J.C. et al. European Crohn's and Colitis Organisation, European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1179–1207. DOI: 10.1016/j.crohns.2014.04.005
28. van Rhee P.F., Aloï M., Assa A., Bronsky J., Escher J.C., Fagerberg U.L. et al. The medical management of paediatric Crohn's disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohn's Colitis* 2020; 15: 171–194. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijaa161
29. Kolho K., Alfthan H. Concentration of fecal calprotectin in 11,255 children aged 0–18 years. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 1024–1027. DOI: 10.1080/00365521.2020.1794026
30. Turner D., Ruemmele F.M., Orlanski-Meyer E., Griffiths A.M., de Carpi J.M., Bronsky J. et al. Management of paediatric ulcerative colitis, part 2: acute severe colitis — an evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67: 292–310. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002036
31. Moum B., Jahnsen J., T. Bernklev. Fecal calprotectin variability in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1091–1092. DOI: 10.1002/ibd.21136
32. Meling T.R., Aabakken L., Røseth A., Osnes M. Faecal calprotectin shedding after short-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 339–344. DOI: 10.3109/00365529609006407
33. Poullis A., Foster R., Mendall M.A., Shreeve D., Wiener K. Proton pump inhibitors are associated with elevation of faecal calprotectin and may affect specificity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 573–574. DOI: 10.1097/00042737–200305000–00021
34. Kolho K. L., Alfthan H., Hamalainen E. Effect of bowel cleansing for colonoscopy on fecal calprotectin levels in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 751–753. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31825f4c77
35. Alibrahim B., Aljasser M.I., Salh B. Fecal calprotectin use in inflammatory bowel disease and beyond: a mini-review. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015; 29: 157–163. DOI: 10.1155/2015/950286
36. Fagerberg U.L., Löf L., Merzoug R.D., Hansson L.O., Finkel Y. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 468–472. DOI: 10.1097/00005176–200310000–00013
37. Olafsdottir E., Aksnes L., Fluge G., Berstad A. Faecal calprotectin levels in infants with infantile colic, healthy infants, children with inflammatory bowel disease, children with recurrent abdominal pain and healthy children. *Acta Paediatr* 2002; 91: 45–50. DOI: 10.1080/080352502753457932
38. Zoppelli L., Güttel C., Bittrich H.J., Andrée C., Wirth S., Jenke A. Fecal calprotectin concentrations in premature infants have a lower limit and show postnatal and gestational age dependence. *Neonatology* 2012; 102: 68–74. DOI: 10.1159/000337841
39. Josefsson S., Bunn S. K., Domellof M. Fecal calprotectin in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 407–413. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3180320643
40. Kapel N., Campeotto F., Kalach N., Baldassare M., Butel M.J., Dupont C. Faecal calprotectin in term and preterm neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 542–547. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181e2ad72
41. Koninckx C.R., Donat E., Benninga M.A., Broekaert I.J., Gottrand F., Kolho K.L. et al. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021; 72: 617–640. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003046
42. Velasco Rodríguez-Belvis M., Viada Bris J.F., Plata Fernández C., García-Salido A., Asensio Antón J., Domínguez Ortega G. et al. Normal fecal calprotectin levels in healthy children are higher than in adults and decrease with age. *Paediatrics Child Health* 2019; 25: 286–292. DOI: 10.1093/pch/pxz070

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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