

18+

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 65

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

5.2020

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Входит в базы данных Scopus и EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar

DOI: 10.21508

Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Российская ассоциация педиатрических центров»

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

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

Основан в 1956 г.

Освещение современных направлений диагностики и лечения заболеваний детского возраста в различных областях медицины

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна

Перерегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

(Роскомнадзор) ПИ № ФС77-56436 от 11 декабря 2013 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125412 Москва, ул. Талдомская, 2
Тел.: (495) 483-95-49

Факс: (495) 483-33-35

E-mail: redakciya@pedklin.ru

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

Каталог «Роспечать»:

Индекс 73065

Каталог «Пресса России»:

Индекс 43516

для индивидуальных подписчиков

Индекс 43519

для предприятий и организаций

Формат 60×84/8. Усл. печ. л. 12.

Тираж 5000 экз. Заказ № 3009

Отпечатано в типографии:

ООО «СОФИТ»

115516, г. Москва,

Кавказский бульвар, д. 57

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Царегородцев Александр Дмитриевич, д.м.н., проф., советник ректора ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач Российской Федерации и Республики Дагестан, г. Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Длин Владимир Викторович, д.м.н., проф., исполняющий обязанности директора ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженный врач РФ, г. Москва, Россия

Ответственный секретарь

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., проф., ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, Россия

Научный редактор

Николаева Екатерина Александровна, д.м.н., руководитель отдела клинической генетики ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

Аксенова В.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Алимова И.Л. д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия

Асманов А.И. к.м.н., г. Москва, Россия

Байбарина Е.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Балева Л.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Балькова Л.А. проф., член-корр. АН РФ,

г. Саранск, Россия

Белоусова Е.Д. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Бельмер С.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Воинова В.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия

Геше Н.А. 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

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

Малиевская С.И. д.м.н., проф., г. Архангельск, Россия

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

Османов И.М. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Пампура А.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Паунова С.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Рыков М.Ю. д.м.н., г. Москва, Россия

Савенкова Н.Д. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия

Скрипченко Н.В. д.м.н., проф., г. С.-Петербург, Россия

Уварова Е.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Харитоновна Л.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Школьникова М.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Шумилов П.В., д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Щербаков П.Л. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Щербакова М.Ю. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анохин В.А. д.м.н., проф., г. Казань, Россия

Васина Т.Н. к.м.н., доцент, г. Орел, Россия

Вялкова А.А. д.м.н., проф., г. Оренбург, Россия

Габулов Г.Г. д.м.н., проф., г. Баку, Азербайджан

Горбунов С.Г. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Гнусев С.Ф. д.м.н., проф., г. Тверь, Россия

Жаков Я.И. д.м.н., проф., г. Сургут, Россия

Заболотских Т.В. д.м.н., проф., г. Благовещенск, Россия

Козлов В.К. д.м.н., проф., г. Хабаровск, 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

Мельникова И.М. д.м.н., проф., г. Ярославль, Россия

Никанорова М.Ю. д.м.н., проф., Дания

Огородова Л.М. д.м.н., проф., г. Томск, Россия

Переовска П.И. проф., Болгария

Сукало А.В. д.м.н., проф., г. Минск, Белоруссия

Сухарева Г.Э. д.м.н., проф., г. Симферополь, Россия

Узунова А.Н. д.м.н., проф., г. Челябинск, Россия

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

Anna Gardner, Швеция

Christer Holmberg, Финляндия

Richard G. Boles, США

ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII

RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 65

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

5.2020

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., Acting Director, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation, Moscow

Executive Secretary

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

Science Editor

Ekaterina A. Nikolaeva, MD, PhD, Head of the Department of Clinical Genetics, Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Commissioning Manager

Tatiana V. Pantelyushina

Aksenova V.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Alimova I.L., MD, PhD, Prof. Smolensk, Russia
Asmanov A.I., MD, Cand. Med. Sci., Moscow, Russia
Baibarina E.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Baleva L.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Balykova L.A., MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Russian Federation, Saransk, Russia
Belousova E.D., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Voinova V.Yu., MD, PhD, Moscow, Russia
Geppe N.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Degtyarev D.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Degtyareva A.B., MD, PhD, Moscow, Russia
Zakharova I.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Zelinskaya D.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Keshishyan E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Kisteneva L.B., MD, PhD, Moscow, Russia
Kobrin V.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kucherov Yu.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Malyavskaya S.I., MD, PhD, Prof., Arkhangelsk, Russia
Mizernitsky Yu.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Pampura A.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Paunova S.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Rykov M.Y., MD, PhD, Moscow, 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
Vasina T.N., MD, Cand. Med. Sci., Orel, Russia
Vyalkova A.A., MD, PhD, Prof., Orenburg, Russia
Gabulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan
Gorbunov S.G., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia
Zhakov Ya.I., MD, PhD, Prof., Surgut, Russia
Zabolotnikov T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk, Russia
Kozlov V.K., MD, PhD, Prof., Khabarovsk, 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

Melnikova I.M., MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia
Nikanorova M.Yu., MD, PhD, Prof., Denmark
Ogorodova L.M., MD, PhD, Prof., Tomsk, Russia
Perenovskaya P.I., MD, PhD, Prof., Bulgaria
Sukalo A.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus
Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia
Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia
Chepurayeva M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia
Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden
Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland
Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

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

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

At a reprint of materials the reference to the journal is required. Reregistered by the The Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor): ПИ № ФС77-56436 dated December 11, 2013 ISSN 1027-4065

EDITORIAL POSTAL ADDRESS:
2, Taldomskaya Street, Moscow 125412

Telephone: (495) 483-95-49
Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru
<http://ped-perinatology.ru>

«Rospechat» catalogue:
Index 73065

«Pressa Rossii» catalogue:
Index 43516 is for individual subscribers
Index 43519 is for institutional subscribers

Format 60×84/8
5000 copies of the edition.

Order № 3009

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

ПЕРЕДОВАЯ

Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А.,
Путинцев А.Н.
Значение генетических исследований в изучении при-
роды врожденных пороков развития

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Юрьева Э.А., Новикова Н.Н., Длин В.В.,
Воздвиженская Е.С.
Молекулярный стресс и хронические нарушения обмена
веществ

Шарыкин А.С., Букин С.С.
Занятия спортом при сахарном диабете у детей и под-
ростков

Захарова И.Н., Пампура А.Н., Симакова М.А.,
Курьянинова В.А., Климов Л.Я., Сычев Д.А.
Анафилаксия и витамин D: ассоциации и перспективы

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Кудинова Г.А., Миронов П.И., Лекманов А.У.
Прогностическая значимость шкал pSOFA и PELOD 2
в отношении риска летального исхода у пациентов неонатальных отделений интенсивной терапии

Савченко О.А., Павлинова Е.Б., Полянская Н.А.,
Киришина И.А., Курмашева Е.И., Губич А.А.
Роль полиморфизмов генов антиоксидантной актив-
ности в формировании инвалидизирующей патологии
центральной нервной системы у недоношенных ново-
рожденных

Шилова Н.А., Фетисова И.Н., Межинский С.С.,
Чаша Т.В., Панова И.А., Кулида Л.В., Ратникова С.Ю.
Полиморфизм генов системы детоксикации и главного
комплекса гистосовместимости HLA II класса у глубоко-
кондоношенных новорожденных с врожденной пнев-
монией

Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В.,
Науменко Ю.В.
Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной
артериальной гипертензии у детей

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Самитова Э.Р.,
Малахов А.Б., Коройд В.В., Недостоев А.А., Каурова Е.П.,
Кузнецова Т.А., Куличкина О.С., Лобань Н.В.
Тяжелая форма COVID-19 у подростка

Дмитриев Д.В., Доброванов А.Е., Кралинский К., Бабела Р.
Применение режима адаптивной поддерживающей
вентиляции легких у ребенка с коронавирусной пнев-
монией на фоне сахарного диабета

Никитина И.В., Амелин И.М., Махмудов И.Ш.,
Крог-Йенсен О.А., Тумасян Е.А., Ленюшкина А.А.,
Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н.
Тяжелая форма галактоземии I типа у недоношенного ре-
бенка: трудности дифференциальной диагностики

Сойнов И.А., Дульцева Д.А., Лейкехман А.В.,
Архипов А.Н.
Множественные мальформации сердца у пациента
с синдромом Холта–Орама

LEADING ARTICLE

7 Demikova N.S., Lapina A.S., Podolnaya M.A.,
Putintsev A.N.
The value of genetic analysis in the study of the nature
of congenital malformations

LITERATURE REVIEW

12 Yurieva E.A., Novikova N.N., Dlin V.V.,
Vozdvizhenskaya E.S.
Molecular stress and chronic metabolic disorders

23 Sharykin A.S., Bukin S.S.
Children and adolescents with diabetes mellitus and sports

31 Zakharova I.N., Pampura A.N., Simakova M.A.,
Kuryaninova V.A., Klimov L.Ja., Sychev D.A.
Anaphylaxis and vitamin D: associations and perspectives

ORIGINAL ARTICLES

37 Kudinova G.A., Mironov P.I., Lekmanov A.U.
Prognostic value of the pSOFA and PELOD 2 scales in as-
sessing the risk of death in neonatal intensive care units

42 Savchenko O.A., Pavlinova E.B., Polyanskaya N.A.,
Kirshina I.A., Kurmasheva E.I., Gubich A.A.
The role of polymorphism of antioxidative activity genes
in the formation of disabling pathology of the central ner-
vous system in preterm newborns

47 Shilova N.A., Fetisova I.N., Mezhinskiy S.S., Chasha T.V.,
Panova I.A., Kulida L.V., Ratnikova S.Yu.
Polymorphism of the detoxification system genes and the
main histocompatibility complex HLA of II class in ex-
tremely premature newborns with congenital pneumonia

54 Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Dubovaya A.V.,
Naumenko Yu.V.
Molecular and genetic aspects of essential arterial hyperten-
sion in children

CLINICAL CASES

58 Mazankova L.N., Osmanov I.M., Samitova E.R.,
Malakhov A.B., Koroid V.V., Nedostoev A.A., Kaurova E.P.,
Kuznetsova T.A., Kulichkina O.S., Loban N.V.
A teenager with a severe form of COVID-19

66 Dmitriev D.V., Dobrovanov A.E., Kralinsky K., Babela R.
Adaptive supportive ventilation in a child with coronavirus
pneumonia and diabetes mellitus

73 Nikitina I.V., Amelin I.M., Makhmudov I.Sh., Krogh-
Yensen O.A., Tumasyan E.A., Lenyushkina A.A.,
Degtyareva A.V., Degtyarev D.N.
Severe galactosemia of type 1 in a premature baby: difficul-
ties of differential diagnosis

83 Soynov I.A., Dultceva D.A., Leykekhman A.V.,
Arhipov A.N.
Multiple heart malformations in a patient with Holt–Oram
syndrome

Уланова А.С., Григорьева Н.А., Турабов И.А., Рыков М.Ю.
Поражение костно-суставной системы в дебюте остро-
го лейкоза в детском возрасте

87 Ulanova A.S., Grigoryeva N.A., Turabov I.A., Rykov M.Yu.
The lesion of the osteo-articular system in the onset of acute
leukemia in childhood

ОБМЕН ОПЫТОМ

EXPERIENCE EXCHANGE

Кралинский К., Писарчикова М., Доброванов А.Е., Бабела Р.
Протокол диагностики, тактики ведения и лечения де-
тей с COVID-19 согласно рекомендациям Словацкого
педиатрического сообщества

93 Kralinsky K., Pisarchikova M., Dobrovanov A.E., Babela R.
Protocol for the diagnosis, management and treatment
of pediatric patients with COVID-19 according to the rec-
ommendations of the Slovakian Pediatric Society

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

FOR THE PRACTITIONER

Бельмер С.В., Вольнец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М.,
Звягин А.А., Корниенко Е.А., Новикова В.П.,
Печкуров Д.В., Приворотский В.Ф., Тяжева А.А.,
Файзуллина Р.А., Хавкин А.И., Эрдес С.И.
Функциональные расстройства органов пищеварения
у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнте-
рологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2

100 Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V., Gurova M.M.,
Zvyagin A.A., Kornienko E.A., Novikova V.P.,
Pechkurov D.V., Privorotskiy V.F., Tyazheva A.A.,
Fayzullina R.A., Khavkin A.I., Erdes S.I.
Functional digestive disorders in children.
Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists,
Hepatologists and Nutritionists. Part 2

Рагрина Н.С., Мочихин Д.С., Хаит О.В., Малинина Е.И.,
Рычкова О.А., Мазалова М.В.
Элевация сегмента ST в педиатрической практике

112 Ragrina N.S., Mochikhin D.S., Hait O.V., Malinina E.I.,
Rychkova O.A., Mazalova M.V.
Elevation of ST-segment in pediatric practice

Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И.,
Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б.
Микробиота и болезни человека: возможности диети-
ческой коррекции

116 Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I., Kovtun T.A.,
Makarkin D.V., Fedotova O.B.
Microbiota and human diseases: dietary correction

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

HISTORY OF PEDIATRICS

Балева Л.С.
Ю.Е. Вельтишев. Выдающийся ученый-педиатр, опе-
редивший свое время

126 Baleva L.S.
Yu.E. Veltischev An outstanding pediatrician ahead of his time

**К XVII РОССИЙСКОМУ КОНГРЕССУ
«ПЕДИАТРИЯ И ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ
В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ»**

**134 TO THE XVI RUSSIAN CONGRESS «PEDIATRICS
AND PEDIATRIC SURGERY IN THE PRIVOLZHSKY
FEDERAL DISTRICT»**

ПЕРЕДОВАЯ

LEADING ARTICLE

Вахитов Х.М., Волкова А.Р., Шаммасов Р.З.,
Низамутдинова Е.И., Кумирова Э.В., Осипова И.В.
Опухоли центральной нервной системы у детей: трен-
ды последнего десятилетия

135 Vakhitov Kh.M., Volkova A.R., Shammasov R.Z.,
Nizamutdinova E.I., Kumirova E.V., Osipova I.V.
Central nervous system tumors in children: trends of the past
decade

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

Садькова Д.И., Школьников М.А., Галимова Л.Ф.,
Сластникова Е.С.
Применение статинов при семейной гиперхолестери-
немии у детей

139 Sadykova D.I., M.A., Shkolnikova, Galimova L.F.,
Slastnikova E.S.
Use of statins in children with familial hypercholesterolemia

Камалова А.А., Сафина Э.Р., Низамова Р.А.,
Зайнетдинова М.Ш., Квитко Э.М.
Питание при воспалительных заболеваниях кишечни-
ка у детей

145 Kamalova A.A., Safina E.R., Nizamova R.A.,
Zaynetdinova M.Sh., Kvitko E.M.
Nutrition of children with inflammatory bowel disease

Гамирова Р.Г., Горобец Е.А., Есин Р.Г., Гамирова Р.Р.,
Волгина С.Я.
Оценка высших психических функций при идиопати-
ческих (генетических) генерализованных эпилепсиях

152 Gamirova R.G., Gorobets E.A., Esin R.G., Gamirova R.R.,
Volgina S.Ya.
Assessment of higher mental functions in patients with idio-
pathic (genetic) generalized epilepsies

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Семенова Д.Р., Николаева И.В., Фиалкина С.В.,
Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Валиуллина И.Р.
Частота колонизации «гипервирулентными» штамма-
ми *Klebsiella pneumoniae* новорожденных и грудных де-
тей с внебольничной и нозокомиальной клебсиеллез-
ной инфекцией

158 Semenova D.R., Nikolaeva I.V., Fialkina S.V.,
Khaertynov Kh.S., Anohin V.A., Valiullina I.R.
Frequency of colonization with «hypervirulent» *Klebsiella
pneumoniae* strains of newborns and infants with communi-
ty-acquired and nosocomial *klebsiella* infection

Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Галина Г.В., Бойчук С.В., Донцова Н.В.

Выраженность нетоза при неонатальном сепсисе

Галимова Л.Ф., Садыкова Д.И., Леонтьева И.В., Слестникова Е.С., Курмаева Н.Ш.

Исследование потокзависимой вазодилатации плечевой артерии и других маркеров функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией

Шайдудлина М.Р., Гумерова А.Х., Сапралиева Р.А.

Сложности дифференциальной диагностики сахарного диабета у детей

Хакимова Р.Ф., Скороходкина О.В., Зайнетдинова Г.М., Шамсутдинова Г.А., Рыжова Г.Р., Хакимова М.Р., Волкова Д.А.

Анализ клинического опыта наблюдения детей с токсическим эпидермальным некролизом

Рылова Н.В., Жолинский А.В.

Минеральный обмен у детей и подростков, занимающихся спортом

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Сафина А.И., Закиров И.И., Лутфуллин И.Я., Волянюк Е.В., Даминова М.А.

COVID-19 в детском возрасте: о чем говорит накопленный опыт?

Садыкова Д.И., Анохин В.А., Зиятдинов А.И., Сенек С.А., Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Арафат А., Мельникова Ю.С.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей с острым лимфобластным лейкозом

Габитова Н.Х., Жданова С.И., Черезова И.Н., Немировская Е.М., Клетенкова Г.Р., Черных М.С.
Врожденный лимфобластный лейкоз у новорожденного ребенка

Гайнетдинова Д.Д., Новоселова А.А.

Антифосфолипидный синдром у беременной и глобальная церебральная ишемия у новорожденного: есть ли связь?

Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Халиуллина С.В., Емельянова П.Н., Степанова Т.Г., Булатова А.Х.

Оккультная бактериемия как одно из проявлений инвазивной пневмококковой инфекции

Халиуллина С.В., Покровская Е.М., Анохин В.А., Хаертынов Х.С., Халиуллина К.Р., Хасанова Е.Е.

Инфицирование носоглотки монозиготных близнецов вирусом Эпштейна–Барр

Морозов В.И., Поспелов М.С., Амерханов Н.З., Кутлужулова Л.К.

Осложненное течение перекрута яичка у ребенка

ОБМЕН ОПЫТОМ

Сафина А.И., Волянюк Е.В.

Отдаленные психоневрологические исходы глубоко недоношенных детей, перспективы диагностики и коррекции

Нурмеев И.Н., Зыкова М.А., Миролубов Л.М., Подшивалин А.А.

Особенности лечения лимфатических мальформаций у детей с применением видео-эндоскопического оборудования

164 *Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Galina G.V., Boychuk S.V., Dontsova N.V.*

The severity of netosis in patients with neonatal sepsis

169 *Galimova L.F., Sadykova D.I., Leontyeva I.V., Slastnikova E.S., Kurmaeva N.Sh.*

The study of flow-mediated vasodilation of the brachial artery and other markers of endothelial function in children with familial hypercholesterolemia

176 *Shaidullina M.R., Gumerova A.Kh., Sapralieva R.A.*

Problems of the differential diagnosis of diabetes mellitus in children

181 *Khakimova R.F., Skorokhodkina O.V., Zaynetdinova G.M., Shamsutdinova G.A., Ryzhova G.R., Khakimova M.R., Volkova D.A.*

Analysis of clinical experience of children with toxic epidermal necrolysis

187 *Rylova N.V., Zholinsky A.V.*

Mineral metabolism in children and teenagers involved in sports

CLINICAL CASES

193 *Safina A.I., Zakirov I.I., Lutfullin I.Ya., Volyanyuk E.V., Daminova M.A.*

COVID-19 in children: the accumulated experience

198 *Sadykova D.I., Anokhin V.A., Ziatdinov A.I., Senek S.A., Makarova T.P., Samoilova N.V., Ahmed Arafat, Melnikova Yu.S.*

New coronavirus infection (COVID-19) in children with acute lymphoblastic leukemia

204 *Gabitova N.Kh., Zhdanova S.I., Cherezova I.N., Nemirovskaya E.M., Kletenkova G.R., Chernykh M.S.*
Congenital lymphoblastic leukemia in a newborn

209 *Gaynetdinova D.D., Novoselova A.A.*

Antiphospholipid syndrome in a pregnant woman and global cerebral ischemia in a newborn: are they connected?

215 *Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Emelyanova P.N., Stepanova T.G., Bulatova A.Kh.*

Occult bacteremia as a manifestation of invasive pneumococcal infection

219 *Khaliullina S.V., Pokrovskaya E.M., Anokhin V.A., Khaertynov Kh.S., Khaliullina K.R., Khasanova E.E.*

Monozygous twins with Epstein–Barr infection in the nasopharynx

223 *Morozov V.I., Pospelov M.S., Amerkhanov N.Z., Kutluyulova L.K.*

Complicated testicular torsion in a child

EXPERIENCE EXCHANGE

227 *Safina A.I., Volyanyuk E.V.*

Long-term neuropsychiatric outcomes of deeply premature infants, prospects for diagnosis and correction

232 *Nurmeev I.N., Zylova M.A., Mirolyubov L.M., Podshivalin A.A.*

Children with lymphatic malformations and their treatment using video-endoscopic equipment

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Миролубов Л.М., Нурмеев И.Н.

Дистанционная диагностика и определение тактики лечения сложных врожденных пороков сердца у новорожденных

ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

*Сафина А.И., Сафина Л.З., Даминова М.А.,
Лутфуллин И.Я., Закиров И.И., Михайлова Т.В.,
Степанова О.А., Волянюк Е.В., Рыбкина Н.Л.,
Игнашина Е.Г., Потاپова М.В.*

К 100-летию постдипломного образования педиатров в Казанской государственной медицинской академии (исторический очерк)

FOR THE PRACTITIONER

239 *Mirolubov L.M., Nurmeev I.N.*

Remote diagnostics and treatment tactics for complex congenital heart defects in newborns

HISTORY OF PEDIATRICS

245 *Safina A.I., Safina L.Z., Daminova M.A.*

*Lutfullin I.Ya., Zakirov I.I., Mikhailova T.V.,
Stepanova O.A., Volyanyuk E.V., Rybkina N.L.,
Ignashina E.G., Potapova M.V.*

To the 100th anniversary of postgraduate pediatric education at the Kazan State Medical Academy (historical essay)

Значение генетических исследований в изучении природы врожденных пороков развития

Н.С. Демикова^{1,2}, А.С. Лапина¹, М.А. Подольная¹, А.Н. Путинцев¹

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

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

The value of genetic analysis in the study of the nature of congenital malformations

N.S. Demikova^{1,2}, A.S. Lapina¹, M.A. Podolnaya¹, A.N. Putintsev¹

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

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Врожденные пороки развития — основная причина младенческой и детской заболеваемости и смертности во всем мире. Большая часть врожденных пороков представлена несиндромальными формами, этиология которых до сих пор не изучена. Однако новейшие генетические технологии открыли новые возможности в изучении пороков развития. В статье представлены современные достижения в области генетики несиндромальных форм врожденных пороков развития. Эффективным методом идентификации генных вариантов, связанных с предрасположенностью к возникновению врожденных пороков, служит метод полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), позволивший выявить ассоциации между однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) и определенными пороками развития. Многочисленные исследования свидетельствуют, что важную роль в этиологии некоторых врожденных дефектов (в частности, пороков сердца), помимо SNP, играют вариации числа копий (CNV). Установлено, что 5–10% изолированных врожденных пороков сердца могут быть связаны с редкими CNV. Большие надежды в плане выяснения этиологии врожденных дефектов возлагаются на методы секвенирования нового поколения (NGS). Получены первые данные по выявлению генов, участвующих в формировании таких аномалий, как врожденные пороки сердца, дефекты нервной трубки, лицевые расщелины.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки развития, этиология, гены-кандидаты, современные генетические технологии, GWAS, SNP, CNV.

Для цитирования: Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А., Путинцев А.Н. Значение генетических исследований в изучении природы врожденных пороков развития. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 7–11. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-7-11

Congenital malformations are the main cause of infant and child morbidity and mortality worldwide. Most congenital malformations are represented by non-syndromic forms, their etiology has not yet been studied. However, the latest genetic technologies have opened up new possibilities in the study of congenital malformations. The article presents latest achievements in the genetics of non-syndromic forms of congenital malformations. Genome-wide association study (GWAS) is an effective method for identifying gene variants associated with a predisposition to the congenital malformations; this method helps to identify correlations between single nucleotide polymorphism (SNP) and certain malformations. Numerous studies demonstrate that in addition to SNP the copy number variations (CNV) play an important role in the etiology of some birth defects (for example, congenital heart defects). It has been established that 5–10% of isolated congenital heart defects can be associated with rare CNV. Next-generation sequencing (NGS) is expected to play important role in the identification of birth defect etiology. The authors have obtained the first data on the genes involved in the development of malformations such as congenital heart defects, neural tube defects, facial clefts.

Key words: children, congenital malformations etiology, candidate genes, modern genetic technologies, GWAS, SNP, CNV.

For citation: Demikova N.S., Lapina A.S., Podolnaya M.A., Putintsev A.N. The value of genetic analysis in the study of the nature of congenital malformations. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 7–11 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-7-11

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Демикова Наталья Сергеевна — д.м.н., гл. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, зав. кафедрой медицинской генетики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0003-0623-0301

Подольная Марина Аркадьевна — ст. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-0261-8181

Лапина Александра Семеновна — к.м.н., вед. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-0287-5161

Путинцев Александр Николаевич — к.т.н., вед. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6080-7445
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

В последние годы большое внимание уделяется редким (орфанным) заболеваниям, и это совершенно справедливо. Проблема выявления больных с редкими заболеваниями приобрела особую актуальность в связи с появлением для целого ряда орфанных болезней наследственной природы этиопатогенетического лечения, эффективность которого находится в прямой зависимости от времени постановки диагноза и начала терапии. Однако не менее серьезную проблему общественного здравоохранения представляют врожденные аномалии, поскольку в совокупности именно эти заболевания ухудшают показатели общественного здоровья, особенно детского населения.

Известно, что суммарная частота врожденных аномалий развития составляет 3–6% среди новорожденных детей. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире рождаются около 8 млн детей с серьезными врожденными нарушениями; около 300 тыс. новорожденных ежегодно умирают в первый месяц жизни из-за врожденных аномалий и связанных с ними осложнений. Врожденные пороки развития служат одной из частых причин самопроизвольных аборт и мертворождений, занимают значительную долю в структуре смертности и заболеваемости среди младенцев и детей в возрасте до 5 лет. Даже при оказании медицинской помощи примерно у 25% больных с врожденными аномалиями формируются осложнения, значительно снижающие качество жизни больных и приводящие к пожизненной инвалидности. По мнению ВОЗ, врожденные аномалии представляют значительную проблему современного здравоохранения на глобальном уровне.

Актуальность и обоснование изучения врожденных аномалий и внимания к ним органов здравоохранения были четко определены в докладе Секретариата ВОЗ на 63-й Ассамблее [1]. В докладе определяется важность врожденных дефектов как причины мертворождений и неонатальной смертности. Учитывая разнообразие причин врожденных нарушений, включая предотвратимые факторы (например, инфекции, различные химические вещества), подчеркивается, что эффективные меры по профилактике врожденных дефектов, обусловленных средовыми факторами, существуют и интегрированы во многих странах в службы охраны материнства, репродуктивного и детского здоровья. Тем не менее дальнейшее повышение эффективности профилактики врожденных дефектов развития будет определяться уровнем наших знаний о причинах возникновения этих дефектов. В связи с этим на 63-й Ассамблее ВОЗ было решено направить основные усилия на улучшение помощи детям с врожденными аномалиями и профилактику врожденных аномалий путем расширения исследований по этиологии, диагностике и профилактике врожденных аномалий; разработки и развития систем регистрации врожденных пороков развития; укрепления международного сотрудничества в изучении врожденных аномалий [1]. Как продолжение этих решений, в 2015 г. по инициативе ВОЗ и Международного информационного центра по надзору и исследованиям врожденных дефектов (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research – ICBDSR) было предложено сделать 3 марта Всемирным днем врожденного дефекта (The World Birth Defects Day), чтобы направить усилия от простого повышения внимания и информированности общества к усилению контроля, расширению научных исследований и превенции врожденных аномалий. Одна из целей исследования врожденных дефектов состоит в изучении их этиологии для того, чтобы лучше понимать риски и протективные фак-

торы, что даст возможность разрабатывать стратегии эффективной профилактики. В направлении этих исследований большое значение придается генетическим разработкам, с помощью которых могут быть получены новые данные о причинах врожденных аномалий.

Врожденные аномалии представляют собой широкий круг нарушений, возникающих в пренатальном периоде и включающих анатомические дефекты органов, хромосомные aberrации, наследственные нарушения обмена веществ, внутриутробные инфекции, приводящие к поражению плода. Во всей этой группе анатомические дефекты, возникающие в результате расстройства морфогенеза и сопровождающиеся нарушением функции пораженного органа, называются врожденными пороками развития.

Согласно патогенетической классификации выделяют три основных типа врожденных пороков развития: мальформации, дизрупции, деформации.

Мальформация – структурный дефект органа в результате нарушения развития под действием чаще всего наследственных причин, при этом зачаток органа изначально аномален.

Дизрупция – морфологический дефект органа в результате воздействия средового фактора на изначально нормальный процесс развития. Дизрупции не относятся к порокам наследственного происхождения. Следует подчеркнуть, что в постнатальном периоде нередко трудно определить, является аномалия мальформацией или дизрупцией, и только выяснение причины нарушения может помочь в постановке диагноза.

Деформация – нарушение формы или положения части тела, обусловленное механическими воздействиями на нормально развитые органы. Деформации, как правило, развиваются после завершения процесса органогенеза, в более поздние сроки беременности и при своевременном лечении имеют хороший прогноз.

Врожденные пороки развития могут быть изолированными, когда имеется порок одного органа, а остальные органы не изменены. При наличии двух пороков развития и более в разных системах органов у одного больного мы говорим о множественных врожденных пороках развития. Возникновение множественных врожденных пороков может быть обусловлено различными причинами и иметь разные механизмы возникновения множественных нарушений. На этом основании выделяют синдромы с множественными врожденными пороками развития.

Врожденные пороки развития – этиологически гетерогенная группа нарушений. Считается, что около 20% всех врожденных пороков развития обусловлены генетическими факторами, 7–8% – внешними воздействиями (тератогенными факторами), 30–35% составляют пороки развития мультифакториальной природы и около 40% приходится

на пороки развития неясной этиологии. Таким образом, из всей группы врожденных пороков развития примерно только для 1/3 могут быть выявлены известные этиологические факторы (хромосомные, генные, тератогенные).

За последние десятилетия достигнуты огромные успехи в молекулярной генетике, которые позволили ученым и клиницистам лучше понять причины наследственных болезней. Современные лабораторные технологии, в том числе технологии NGS (next generation sequencing — секвенирование нового поколения), очень успешно применяются для выяснения этиологии моногенных болезней. Можно ожидать, что всего через несколько лет первичная молекулярная основа большинства известных в настоящее время менделевских (моногенных) заболеваний, с множественными врожденными пороками развития, будет определена.

В более сложном положении находится изучение причин изолированных, или несиндромальных, форм врожденных пороков развития, хотя из обширных клинико-генеалогических данных известно, что в происхождении этих пороков участвует генетическая компонента. Поэтому современные молекулярно-генетические методы все шире используются для решения имеющихся проблем в области изучения мультифакториальной патологии, к которой относятся большинство изолированных форм пороков развития.

Ранние направления исследований причин несиндромальных врожденных дефектов в 80–90-х годах XX столетия заключались в поиске ассоциаций между генетическими вариантами и врожденными дефектами. После того как устанавливается, что генетические изменения влияют на возникновение определенного врожденного дефекта, проводятся исследования для выявления так называемых генов-кандидатов, т.е. генов, для которых предполагается или доказана связь с пороком развития. Выбор подходящих генов-кандидатов — ключевой шаг в таких научных разработках. Для многих из этих исследований гены-кандидаты отбираются на основании экспериментальных моделей. Например, исследования на животных моделях показали, что в развитие нёба вовлечен трансформирующий фактор роста. Изучение роли генов факторов роста в развитии несиндромальной расщелины губы/нёба у человека по аналогии с экспериментальными данными одними из первых провели Н.Н. Ardinger и соавт. [2]. Повышенный риск формирования расщелины губы/нёба наблюдался у лиц, несущих аллель С2 полиморфизма TaqI гена *TGFA* (трансформирующий фактор роста альфа), по сравнению с лицами, имеющими аллель С1. В результате была выявлена связь между расщелиной губы/нёба и трансформирующим фактором роста альфа, которая, что крайне важно, была подтверждена в ряду последующих исследований [3].

Поиск или идентификацию подходящего гена-кандидата облегчает знание патогенеза порока развития или функции одного или нескольких белков, вовлеченных в развитие заболевания. Чаще всего для таких целей используются эпидемиологические исследования случай—контроль, при которых сравниваются частоты конкретных генетических вариантов (полиморфизмов) среди пораженных и здоровых индивидов. Например, в ряду эпидемиологических исследований было продемонстрировано, что периконцепционное употребление фолиевой кислоты женщинами репродуктивного возраста снижало вероятность развития дефектов нервной трубки, а также врожденных пороков сердца, расщелины губы/нёба и редукционных пороков конечностей [4]. При изучении причин этого эмпирически полученного факта было показано, что полиморфный вариант гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR* 677C>T) кодирует термолabileльный фермент с пониженной активностью, что может приводить к снижению концентрации фолата и повышению гомоцистеина в сыворотке носителей такого полиморфизма, а это и является фактором риска возникновения дефектов нервной трубки и конотрункальных пороков сердца [5]. Однако исследования по выявлению генов-кандидатов подходят для ситуаций, когда есть определенные доказательства их участия в патогенезе заболевания. За последние 10 лет были опубликованы многочисленные обзоры исследований генов-кандидатов и врожденных дефектов. Показано, что ключевые пути, которые вовлечены в развитие орофациальных расщелин и дефектов нервной трубки, сердца и почек, включают сигнальные пути Wnt, BMP, Hedgehog [6, 7].

Наиболее распространенными источниками вариаций в геноме человека служат однонуклеотидные полиморфизмы (SNP — single nucleotide polymorphism), отличающиеся одним нуклеотидом в определенном месте ДНК. Известно, что существует приблизительно 7 млн SNP с частотой малых аллелей более 5%. Чаще всего эти вариации обнаруживаются в ДНК между генами. В таком случае SNP могут выступать в качестве биологических маркеров, помогая ученым определять гены, связанные с болезнью. Если SNP встречаются в гене или регуляторной области, они могут играть непосредственную роль в развитии заболевания, влияя на функцию гена. Таким образом, они могут как непосредственно, вовлеченными в этиологию заболевания, так и служить «метками», ассоциированными с вариантом, который непосредственно вовлечен в развитие болезни. В результате SNP стали основным инструментом в изучении ассоциаций различных участков генома с частыми заболеваниями и признаками.

С 2000-х годов после завершения проекта расшифровки генома, человека, были разработаны эффективные технологии генотипирования боль-

шого числа SNP, в частности полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) — метод, который стал использоваться для изучения частых, сложно наследуемых заболеваний, в том числе врожденных пороков, путем выявления генных вариантов, связанных с предрасположенностью к развитию изучаемых болезней. Основная цель полногеномного поиска ассоциаций заключается в идентификации генетических факторов риска, чаще всего между SNP и заболеваниями.

В отличие от исследований генов-кандидатов полногеномный поиск ассоциаций не предполагает предварительного знания о роли или связи SNP с соответствующим заболеванием. С помощью GWAS были идентифицированы SNP, ведущие к повышенному риску врожденных дефектов, например гипоспадии и расщелины губы/неба. L.F. Van der Zanden и соавт. (2011) [8] провели полногеномное исследование ассоциаций на большой выборке больных ($n=436$) с гипоспазией. В ходе исследования были получены убедительные доказательства ассоциации двух SNP (rs1934179 и rs7063116) в гене диацилглицерокиназы (*DGKK*) с гипоспазией. Это дало возможность рассматривать *DGKK* в качестве основного гена предрасположенности к гипоспадии [8]. Для идентификации локусов предрасположенности к расщелине губы/нёба K.U. Ludwig и соавт. (2012) [9] выполнили метаанализ крупнейших исследований GWAS. Шесть локусов (8q24, 10q25, 17q22, 2p21, 13q31 и 15q22) определены как гены повышенного риска возникновения расщелины губы/нёба на основании полученной между ними статистически значимой связи. С помощью этого подхода были выявлены генетические варианты, повышающие риск развития врожденных пороков сердца [10, 11]. Таким образом, полученные результаты подтверждают пользу GWAS для выявления новых генных локусов и хромосомных регионов, связанных с врожденными дефектами и, несомненно, расширяют современные знания о вкладе генетических факторов в развитие врожденных пороков.

Помимо SNP многочисленные данные свидетельствуют о том, что важную роль в этиологии некоторых врожденных дефектов могут играть вариации числа копий (copy number variation — CNV). CNV — это последовательности ДНК размером от нескольких килобаз до мегабаз в геноме человека, которые могут быть представлены у разных людей разным числом копий по сравнению с эталонным геномом. В последнее десятилетие с помощью таких методов, как сравнительная геномная гибридизация (aCGH), высокопроизводительное секвенирование ДНК, изучается эта форма генетической изменчивости и все чаще обнаруживается, что CNV связаны с врожденными дефектами. Например, патогенные *de novo* CNV были выявлены у пациентов с тетрадой Фалло, дефектом межпредсердной перегородки, гипоплазией левых отделов сердца. По результатам этих исследований было установлено, что 5–10% спора-

дических несиндромальных врожденных пороков сердца могут быть связаны с редкими CNV [12, 13].

Редкие и/или *de novo* варианты CNV также были выявлены у больных с расщелинами губы/неба, врожденными диафрагмальными грыжами, пороками почек. В отличие от SNP, которые чаще служат биологическими маркерами, ассоциации CNV с врожденными пороками с большей вероятностью служат их прямой причиной за счет увеличения или уменьшения дозы гена. По мнению B.D. Gelb [14], можно ожидать, что и в дальнейшем будут обнаруживаться новые CNV в случаях несиндромальных форм врожденных дефектов.

Перспективной для исследования несиндромальных врожденных дефектов представляется современная генетическая технология NGS, поскольку позволяет 1) проводить одновременный анализ множества генов-кандидатов, которые были идентифицированы до настоящего времени; 2) обнаруживать редкие генетические изменения, идентификация которых может быть более эффективна для изучения сложно наследуемых заболеваний, включая врожденные пороки развития. В связи с этим секвенирование всего генома (whole genome sequencing — WGS) или экзома (whole exome sequencing — WES) особенно эффективно для обнаружения редких генетических вариантов. NGS-технологии позволяют быстро идентифицировать известные гетерогенные состояния и выявлять новые генетические синдромы, а также способствуют прогрессу в понимании основ многих врожденных дефектов человека, вызванных вновь обнаруженными вариантами.

За последнее десятилетие было проведено много исследований по поиску каузативных мутаций при изолированных или несиндромальных врожденных пороках сердца. В первую очередь такие исследования проводились в семьях с повторными случаями пороков [15]. Так, при анализе родословной с большим числом родственников, имеющих сложный порок сердца, с помощью WES у всех больных был идентифицирован вариант гена *MYH6*, кодирующего альфа-субъединицу тяжелой цепи кардиоспецифического миозина — Ala290Pro. Ранее этот вариант был идентифицирован у пациента с атрезией трикуспидального клапана и дефектом межпредсердной перегородки. Авторы исследования подчеркивают, что секвенирование следующего поколения станет методом выбора для изучения сложной генетики врожденных пороков сердца, но, конечно, информация, полученная в ходе исследования, должна анализироваться в сочетании с клинико-генеалогическими данными [15].

Основываясь на количестве мутаций *de novo* в генах, участвующих в развитии сердца, выявленных у пациентов с пороками этого органа, S. Zaidi и соавт. (2013) [16] рассчитали, что такие мутации играют роль примерно в 10% случаев тяжелых несиндромальных врожденных пороков сердца. Результаты исследова-

ния показали, что риск формирования изолированных пороков сердца ассоциирован с мутациями, которые возникают в генах, контролирующих процессы нормального развития сердца в эмбриогенезе [16]. Аналогичные подходы, основанные на NGS, используются для выявления генов, повышающих риск возникновения или участвующих в развитии других частых несиндромальных пороков, таких как дефекты нервной трубки и лицевые расщелины.

Таким образом, благодаря значительным достижениям в изучении генетики человека, развитию новых генетических технологий, расширяются наши представления о происхождении врожденных пороков

развития. Однако в силу сложной мультифакториальной этиологии большинства изолированных форм пороков многие аспекты их формирования не могут быть объяснены только генетическими факторами, поэтому в настоящее время возрастает интерес к изучению негенетических детерминант, включая эпигенетические и средовые влияния [17]. Продолжение исследований в области эпидемиологии, генетики и эпигенетики врожденных пороков развития будет способствовать развитию как популяционных, так и персонализированных профилактических стратегий, направленных на снижение частоты возникновения врожденных пороков развития.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. World Health Organization. Birth defects. Report by Secretariat. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-en.pdf?ua=1. Ссылка активна на 29.05.2020 г.
2. Ardinger H.H., Buetow K.H., Bell G.I., Bardach J., VanDenmark D.R., Murray J.C. Association of genetic variation of the transforming growth factor-alpha gene with cleft lip and palate. *Am J Hum Genet* 1989; 45: 348–353.
3. Lu X.C., Yu W., Tao Y., Zhao P.L., Li K., Tang L.J. et al. Contribution of transforming growth factor alpha polymorphisms to nonsyndromic orofacial clefts: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 267–281. DOI: 10.1093/aje/kwt262
4. Shaw G.M., O'Malley C.D., Wasserman C.R., Tolarova M.M., Lammer E.J. Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet* 1995; 59(4): 536–545. DOI: 10.1002/ajmg.1320590428
5. Yin M., Dong L., Zheng J., Zhang H., Liu J., Hu Z. Meta-analysis of the association between MTHFR C677T polymorphism and the risk of congenital heart defects. *Ann Hum Genet* 2012; 76: 9–16. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2011.00687.x
6. Leslie E., Murray J. Evaluating rare coding variants as contributing causes to non-syndromic cleft lip and palate. *Clin Genet* 2013; 84(5): 496–500. DOI: 10.1111/cge.12018
7. Gelb B., Brueckner M., Chung W., Goldmuntz E., Kaltman J., Kaski J.P. et al. The Congenital Heart Disease Genetic Network Study: rationale, design, and early results. *Circ Res* 2013; 112(4):698–706. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300297
8. Van der Zanden L.F., van Rooij I.A., Feitz W.F., Knight Jo, Donders A.R., Renkema K.Y. et al. Common variants in DGKK are strongly associated with risk of hypospadias. *Nat Genet* 2011; 43(1): 48–50. DOI: 10.1038/ng.721
9. Ludwig K.U., Mangold E., Herms S., Nowak S., Reutter H., Paul A. et al. Genomewide meta-analyses of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate identify six new risk loci. *Nat Genet* 2012; 44(9): 968–971. DOI: 10.1038/ng.2360
10. Cordell H.J., Bentham J., Topf A., Zelenika D., Heath S., Mamasoula C. et al. Genome-wide association study of multiple congenital heart disease phenotypes identifies a susceptibility locus for atrial septal defect at chromosome 4p16. *Nat Genet* 2013; 45: 822–824. DOI: 10.1038/ng.2637
11. Hu Z., Shi Y., Mo X., Xu J., Zhao B., Lin Y. et al. A genome-wide association study identifies two risk loci for congenital heart malformations in Han Chinese populations. *Nat Genet* 2013; 45(7): 818–821. DOI: 10.1038/ng.2636
12. Greenway S.C., Pereira A.C., Lin J.C., DePalma S.R., Israel S.J., Mesquita S.M. et al. De novo copy number variants identify new genes and loci in isolated sporadic tetralogy of Fallot. *Nat Genet* 2009; 41(8): 931–935. DOI: 10.1038/ng.415
13. Soemedi R., Wilson I.J., Bentham J., Darlay R., Töpfer A., Zelenika D. et al. Contribution of global rare copy-number variants to the risk of sporadic congenital heart disease. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 489–501. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.08.003
14. Gelb B.D. Recent advances in understanding the genetics of congenital heart defects. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25(5): 561–566. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3283648826
15. Arrington C.B., Bleyl S.B., Matsunami N., Bonnell G.D., Otterud B.E., Nielsen D.C. et al. Exome analysis of a family with pleiotropic congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 175–182. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961797
16. Zaidi S., Choi M., Wakimoto H., Ma L., Jiang J., Overton J.D. et al. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature* 2013; 498: 220–223. DOI: 10.1038/nature12141
17. Webber D.M., MacLeod S.L., Bamshad M.J., Shaw G.M., Finnell R.H., Shete S.S. et al. Developments in our understanding of the genetic basis of birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015; 103(8): 680–691. DOI: 10.1002/bdra.23385

Поступила: 15.09.20

Received on: 2020.09.15

Исследование проведено в рамках финансирования Государственного задания «Значение профилактики врожденных пороков развития на основе оценки эпидемиологических данных (по данным мониторинга врожденных пороков развития в РФ)».

Конфликт интересов:

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

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «The importance of the prevention of congenital malformations based on the assessment of epidemiological data (according to monitoring of congenital malformations in the Russian Federation)»

Conflict of interest:

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

Молекулярный стресс и хронические нарушения обмена веществ

Э.А. Юрьева¹, Н.Н. Новикова², В.В. Длин¹, Е.С. Воздвиженская¹¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;²НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия

Molecular stress and chronic metabolic disorders

E.A. Yurieva¹, N.N. Novikova², V.V. Dlin¹, E.S. Vozdvizhenskaya¹¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;²Kurchatov Institute, Moscow, Russia

Стрессы возникают в ответ на различные внешние и внутренние воздействия на организм. В секундо-минутный отрезок времени все ответные реакции организма переходят через изменение обменных процессов в развитие метаболических стрессов. Из них наиболее часто в литературе обсуждаются окислительный, нитрозативный и карбонильный стрессы, характеризующиеся накоплением в клетках и внеклеточной жидкости свободных радикалов и других активных форм кислорода, а также активных карбонильных соединений. Эти активные (сигнальные) молекулы являются мощными неспецифическими модификаторами структуры и функции белков, липидов, углеводов, вмешиваются в биоэнергетику. Активные сигнальные молекулы в небольших дозах необходимы для адаптивных реакций организма, вызывают торможение нарушений метаболизма, особенно белков, однако при избыточном накоплении приводят к патологическим процессам с выраженной модификацией белков с развитием сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, аутоиммунных, соединительнотканых болезней и рака. Обсуждаются возможные меры защиты и профилактики от метаболических стрессов.

Ключевые слова: дети, метаболический стресс, сигнальные молекулы, модификация белков, хронизация патологии.

Для цитирования: Юрьева Э.А., Новикова Н.Н., Длин В.В., Воздвиженская Е.С. Молекулярный стресс и хронические нарушения обмена веществ. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 12–22. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-12-22

Stress is the response of the organism to various external and internal events. All response reactions change from metabolic processes to metabolic stresses in minutes or even seconds. The scientists most often discuss oxidative, nitrosative and carbonyl stresses which are characterized by the accumulation of free radicals and other reactive oxygen species, as well as active carbonyl compounds, in the cells and extracellular fluid. These active (signal) molecules are powerful nonspecific modifiers of the structure and function of proteins, lipids, carbohydrates, and they interfere with bioenergetics. Small doses of active signal molecules are necessary for adaptive reactions of the body, they inhibit metabolic disorders, especially protein disorders, but their excessive accumulation causes pathological processes with pronounced modification of proteins and cardiovascular, neurodegenerative, autoimmune, connective tissue diseases and cancer. The authors discuss possible protection and prevention measures of metabolic stress.

Key words: children, metabolic stress, signal molecules, protein modification, chronicity of pathology.

For citation: Yurieva E.A., Novikova N.N., Dlin V.V., Vozdvizhenskaya E.S. Molecular stress and chronic metabolic disorders. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 12–22 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-12-22

По определению Г. Селье, стресс есть неспецифический ответ организма на любое предъявляемое воздействие, вызывающее неспецифическую потребность осуществлять приспособительные функции («бороться или бежать») [1–3]. При стрессе, наряду с адаптацией к сильным раздражителям, име-

ются элементы не только активации (напряжения) различных функций, но и повреждения структуры и функций как регуляторных систем, тканей и органов, так и клеток и их молекулярных компонентов. Увеличивается объем коркового вещества надпочечников, уменьшаются вилочковая железа, селезенка и лимфатические узлы, нарушается обмен веществ, а также изменяется состав крови: отмечаются лейкоцитоз, лимфопения, эозинопения, меняется структура и функции гемоглобина, альбумина, повышается содержание продуктов стрессового катаболизма белков (средние молекулы) и т.д. [1–4]. Стресс на уровне организма быстро (секунды) переходит в «метаболический, молекулярный», при котором образуются высокорекреационноспособные сигнальные агенты, в малых дозах вызывающие защитные реакции и становящиеся токсичными в больших дозах [1–4]. В результате значительного усиления окислительных процессов (окислительный стресс) в крови накапливаются сигнальные, биологически

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Юрьева Элеонора Александровна – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. лаборатории клинической геномики и биоинформатики Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6062-8535

Длин Владимир Викторович – д.м.н., проф., и.о. дир. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3050-7748

Воздвиженская Екатерина Сергеевна – к.б.н., биолог лаборатории клинической патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-6420-7858
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Новикова Наталья Николаевна – д.физ.-мат.н., рук. лаборатории рентгеновских исследований Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

123182 Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1

активные низкомолекулярные соединения, обуславливающие модификацию липидов, углеводов, белков, рецепторов, гормонов, митохондрий, нуклеиновых кислот и даже генома [4–7].

Окислительный стресс. Это понятие используется для обозначения ситуации, в которой увеличивается продукция свободных радикалов и других активных форм кислорода с нарушением баланса прооксиданты/антиоксиданты в пользу первых [1–3] с выраженным увеличением продукции активных форм кислорода и снижением антиоксидантных функций. Активные формы кислорода образуются в результате неблагоприятных (стрессорных) ситуаций: попадание в организм чужеродных ксенобиотиков, действие ультрафиолетовой или ионизирующей радиации, влияние стрессорной активации окислительных ферментов (ксантиноксидаза, НАДН-оксидаза, пероксисомальные оксидазы, цитохром P450) и др. [4]. Образующиеся как продукт аэробного метаболизма в норме в небольших количествах активные формы кислорода необходимы для различных физиологических процессов в клетке [5–8]. Напротив, их избыточная продукция оказывает вредное действие на здоровье, повреждая структуру и функции клеток, особенно при дефиците антиоксидантов [1, 9]. Степень повреждающего действия зависит от типа оксиданта, объема и интенсивности продукции свободных радикалов, качества и активности антиоксидантов и способности других систем адаптации к стрессу.

Термином «активные формы кислорода» обозначают все нестабильные метаболиты молекулярного кислорода, у которых отмечается более высокая активность по сравнению с O_2 : супероксидный радикал (O_2^-) и гидроксильный радикал (OH^-) и нерадикальные молекулы, такие как перекись водорода (H_2O_2). В норме O_2 способствует образованию АТФ в митохондриях через серию процессов окислительного фосфорилирования. В дыхательной цепи митохондрий используется 85% кислорода, попадающего в клетку [4, 5], но только 1–2% кислорода восстанавливается в норме с образованием первичного радикала – супероксидного аниона, который быстро преобразуется под действием супероксиддисмутазы в перекись водорода, в отличие от окислительного стресса, при котором избыток свободных радикалов преобразуется в активные формы кислорода [4, 5]. Повышению продукции активных форм кислорода при стрессе способствует активация выброса катехоламинов, что сочетается с периферической вазоконстрикцией, тканевой гипоксией и количественными изменениями клеток крови: появляются эритроцитоз, лейкоцитоз, нейтрофилия [8]. После 5–30-минутной гипоксии, обуславливающей нарушения структуры мембран митохондрий, наступает реперфузия (реоксигенация) с увеличением притока кислорода, который не может использоваться изме-

ненной дыхательной цепью митохондрий, а увеличивает образование активных форм кислорода в митохондриях и цитозоле клеток.

Свободнорадикальное окисление при патологических состояниях приобретает автоокислительный характер с повреждением компонентов митохондрий, усиленно продуцирующих активные формы кислорода, нарушая их дыхательную функцию и энергетический статус клетки, способствуя снижению митохондриального мембранного потенциала и уровня АТФ. Этот процесс сопровождается истощением антиоксидантных защитных систем, повреждением клеток и тканей [5]. Происходят повреждение ядерной и митохондриальной ДНК и белков клетки, пероксидация липидов клеточных мембран, вход кальция в цитозоль, отек митохондрий и лизосом [10].

С накоплением активных форм кислорода нарушается их физиологическое действие, а именно: регуляция функции цитокинов, инсулина, факторов роста; сигнализация трансляционного нуклеарного фактора NF- κ B; влияние на апоптоз, обусловленный цитохромом-C; влияние на постпрандиальную модификацию генов [11]. С повышением в организме количества активных форм кислорода увеличивается риск соматических мутаций [5], развиваются различные хронические обменные болезни (табл. 1). При этом одним из информативных маркеров стресса служит пероксидация полиненасыщенных жирных кислот с накоплением малонового диальдегида, а ненасыщенные альдегиды – продукты этих реакций – включаются в модификацию клеточных белков и других компонентов. Переокисленные липиды могут образовывать пероксидные радикалы, а также активированный (синглетный) кислород [10].

Среди метаболических заболеваний, сочетающихся с окислительным стрессом, наибольшее внимание привлечено к сердечно-сосудистым болезням (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия), болезням центральной нервной системы (болезнь Паркинсона, Альцгеймера), почек, дисфункции эндокринных органов, аутоиммунным, хроническим воспалительным болезням, различным опухолям [5]. Оксидативное повреждение свободными радикалами, приводящее к модификации белков и в конечном счете к повреждению клеток, лежит в основе патогенеза заболеваний. Большое значение в этих условиях имеет клеточный уровень и равновесие между прооксидантами и антиоксидантами. Прооксиданты (эндо-или ксенобиотические) вовлекаются в развитие окислительного стресса либо через генерацию активных форм кислорода, либо через истощение антиоксидантной системы и подразделяются на несколько категорий [5, 12, 13] (табл. 2).

В соответствии с мощностью воздействия окислительного стресса в организме функционирует и система антиоксидантной защиты, обеспечива-

ющая адаптацию к окислительному стрессу [13]. Система антиоксидантной защиты включает ферментативные (первичные) и неферментативные (мусорщики, или скавенджеры, активных форм кислорода) компоненты. К антиоксидантным ферментам

относятся супероксиддисмутаза, каталаза и некоторые редуктазы, обеспечивающие превращение активных форм кислорода в стабильные молекулы – кислород и воду [14, 15]. Активность данных ферментов истощается по мере нарастания силы и длительности

Таблица 1. Жизнеугрожающие болезни, имеющие высокую степень положительной корреляции с окислительным стрессом [5]

Table 1. Life threatening diseases with a high degree of positive correlation with oxidative stress [5]

| Болезнь | Вовлеченные органы | Этиологические факторы |
|---|--------------------|---|
| Макулярная дегенерация | Глаза | Реактивные кислородные метаболиты |
| Сахарный диабет | Многие органы | Дефицит супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы |
| Синдром хронической усталости | Многие органы | C-реактивный белок |
| Атеросклероз | Сосуды крови | Дефицит NADPH-оксидазной системы |
| Аутоиммунные болезни (системная красная волчанка) | Иммунная система | Окислительная модификация рибонуклеопротеина 60 kDa |
| Нейродегенеративные болезни | Мозг | Активные формы кислорода (болезни Альцгеймера, Паркинсона) |
| Бронхиальная астма | Легкие | Активные формы кислорода, в частности H ₂ O ₂ |
| Ревматоидный артрит | Суставы | Свободные радикалы кислорода |
| Нефриты | Почки | Глутатионтрансфераза-каппа (GSTK1-1) |
| Меланома | Кожа | Повреждение ДНК и липидная пероксидация |
| Инфаркт миокарда | Сердце | Свободные радикалы кислорода, активные формы кислорода |

Таблица 2. Прооксиданты и механизм их влияния на окислительный стресс [5]

Table 2. Prooxidants and the mechanism of their effect on oxidative stress

| Класс прооксидантов | Пример | Механизм |
|-------------------------------|--|---|
| Лекарства | Анальгетики (парацетомол) Антиканцерогены (метотрексат) | Синтез активных форм кислорода приводит к изменениям макромолекул, которые могут фатально повреждать ткани, особенно почки и печень |
| Микроэлементы | Fe, Cu, Zn | Эти микроэлементы стимулируют образование активных форм кислорода, вызывают гемохроматоз (Fe), или болезнь Вильсона (Cu) |
| Пестициды | ДДТ и др. | Стимулируют синтез активных форм кислорода, пероксидацию липидов, изменяют антиоксидантные ферменты и GSH-redox-систему |
| Физические влияния | Бег, подъем тяжестей | Расслабление мышечного спазма сопровождается продукцией активных форм кислорода, особенно при высоких нагрузках |
| Психоэмоциональные влияния | Напряжение, опасения | Нейродегенерация, дисфункция митохондрий, изменения нервной сигнализации, ингибирование нейрогенеза |
| Патофизиологические изменения | Локальная ишемия | Повышается синтез активных форм кислорода |
| Внешние факторы | Экстремальная погода | Изменение свойств мембран митохондрий с нарушением транспорта электронов, повышением синтеза активных форм кислорода |
| Антиоксиданты | Аскорбиновая кислота, витамин E, полифенолы | Действуют как прооксиданты при некоторых условиях |

воздействия. Существует возможность оказания помощи антиоксидантным ферментам: некоторые ферменты в соединении с низкомолекулярными антиоксидантами оказываются необходимыми как кофакторы.

Неферментативная антиоксидантная система включает глутатион (GSH), NADH, флавоноиды, витамины Е, С и А, тиреодоксин, липоевую кислоту, мочевую кислоту, убиквинон, следовые металлы (в том числе Zn). Эта система «деликатно» поддерживает окислительно-восстановительный (редокс) баланс и снижает разрушительное действие активных форм кислорода [5, 14, 15]. Ряд компонентов высокой молекулярной массы также действует как антиоксидант: альбумин, трансферрин, металлотронеины, кроме того, пищевые антиоксиданты – флавоноиды, кверцетин, хелаторы металлов, бета-каротины. Однако возможен обратный эффект неферментативных антиоксидантов: в больших дозах они могут проявлять прооксидантное действие, особенно в присутствии Fe, Cu, тяжелых металлов [2, 5, 8]. В связи с тем, что митохондрии вынуждены постоянно бороться с избыточным образованием активных форм кислорода, антиоксидантная система защиты в этих органеллах отличается особой мощностью. Эффективность адаптации к окислительному стрессу зависит от функционирования всех компонентов антиоксидантной защиты организма, а также от «тренированности» системы адаптации к раздражителям средней силы [2, 4, 6, 7, 16].

Нитрозативный стресс характеризуется метаболическими изменениями, обусловленными повышением количества оксида азота (NO) и его производных в организме, оказывающими цитотоксическое действие. Сам по себе оксид азота – относительно стабильный короткоживущий агент – не обладает высокой реактивностью, оказывая многочисленные положительные эффекты в организме. Так,

при стрессе оксид азота быстро реагирует с органическими радикалами, прерывая цепь радикальных реакций [17]. Оксид азота синтезируется многими клетками и контролирует в них различные функции и биохимические процессы, выполняя роль клеточного мессенджера, сигнальной молекулы. Как сигнальная молекула он обеспечивает расслабление гладких мышц сосудов, участвует в защите от патогенов, является нейротрансмиттером, регулирует программируемую гибель и пролиферацию клеток, играет роль в секреторной (гормоны) и репродуктивной функциях, регулирует активность тромбоцитов [17–19]. Он образуется в результате окисления аргинина в присутствии фермента NO-синтазы (табл. 3), имеющей разные изоформы в зависимости от ее локализации в клетках [5, 17–19].

При стрессе образующиеся в избыточных количествах оксид азота и его производные – активные формы азота (NO, NO₂, ONOO, нитротирозин) оказывают противоположное действие, индуцируя повреждение многих клеточных структур вплоть до апоптоза клеток (макрофагов, тимоцитов, островков Лангерганса, нейронов). Повреждение ДНК активными формами азота приводит к накоплению p53, который (как и нитротирозин) выступает индикатором NO-опосредованного апоптоза. Активные формы азота изменяют функции белков, ионных каналов, ядерных факторов транскрипции, киназ, каспаз, металлопротеиназ, метилтрансфераз, фосфодиэстераз, что зависит от взаимодействия с различными молекулами-мишенями и образования активных метаболитов оксида азота [17, 19].

Образование токсичного пероксинитрита значительно нарушает баланс между про- и антиоксидантами с повышением риска повреждения не только наружных мембран клеток, но и мембран внутриклеточных структур, особенно митохондрий. Одновременное образование оксида азота и супероксида

Таблица 3. Сравнительная характеристика NO-синтазы (NOS) [17]

Table 3. Comparative characteristics of NO-synthase [17]

| Характеристика | nNOS (нейрональная) | iNOS (индуцибельная) | eNOS (эндотелиальная) |
|---------------------------------|--|---|--|
| Клетки, экспрессирующие NOS | Нейроны, эпителиоциты, эндотелиоциты, миоциты скелетных мышц и сосудов, нейтрофилы, тромбоциты, f3-клетки поджелудочной железы | Макрофаги, нейтрофилы, эпителиоциты, кардиомиоциты, глиальные клетки, миоциты сосудов, эндотелиоциты, нейроны | Эндотелиоциты, кардиомиоциты, тромбоциты, нейроны |
| Гены (локализация) | <i>NOS1</i> (12q24.2–12q24.3) | <i>NOS2</i> (17q11.2–q12) | <i>NOS2</i> (7q35–7q36) |
| Основные регуляторные механизмы | Ca ²⁺ -зависимый | Ca ²⁺ -независимый | Ca ²⁺ -зависимый (Ca-кальмодулиновый), |
| Субклеточная локализация | Цитоплазма, эндоплазматический ретикулум, саркоlemma | Фагосомы, пероксисомы, мембрана, ядро клетки, митохондрии | Аппарат Гольджи, мембрана клетки в области маленьких инвагинаций, которые содержат трансмембранный кавеоллин, ядро клетки, митохондрии |

в митохондриях приводит к синтезу пероксинитрита с необратимым подавлением работы дыхательной цепи митохондрий и повреждением многих ее компонентов, подвергая окислению комплексы I, II, IV, V дыхательной цепи, липиды мембран митохондрий, митохондриальную ДНК, супероксиддисмутазу, стимулируя выход Ca^{2+} из митохондрий и снижение синтеза АТФ [2]. Накопление активных форм азота, как и активных форм кислорода, вызывает структурные и функциональные изменения биомолекул, характерные для нитрозативного стресса. Образование пероксинитрита может быть одним из самых опасных процессов, происходящих в организме, поскольку пероксинитрит и продукты его распада (гидроксильный радикал и диоксид азота) — чрезвычайно сильные окислители. Пероксинитрит вызывает модификацию белков, нуклеиновых кислот и других биологически важных молекул. В частности, под действием перекисного окисления азота увеличивается количество карбоксильных групп в белках, усиливая другой метаболический стресс — карбонильный [17, 18].

Защитными адаптивными факторами при нитрозативном стрессе служат все антиоксиданты, повышающие адаптацию к окислительному стрессу, а также ингибиторы NO-синтазы — фермента синтеза оксида азота из L-аргинина (блокаторы кальциевых каналов, энерготропные препараты) [4, 16, 17, 20–22].

Карбонильный стресс. Образование активных форм кислорода и азота происходит в основном в митохондриях, где эти формы оказывают ингибирующее действие на дыхательные ферменты, нарушая движение электронов по электронно-транспортной цепи митохондрий с дополнительным образованием супероксида и снижением синтеза АТФ. В связи с этим включается более древний способ образования АТФ через гликолиз как в анаэробных, так и аэробных условиях [1]. В результате активации гликолиза и пероксидации мембранных липидов повышается синтез еще ряда активных модификаторов белков — активных карбонильных соединений, обуславливающих развитие карбонильного стресса: производных глюкозы (глиоксаль, метилглиоксаль, 4-гидроксиноненаль, активные карбонильные формы глюкозы, почти не встречающиеся в норме и содержание которых значительно повышается при гипергликозурии) и производных полиненасыщенных жирных кислот (альдегиды, кетоны, кетоальдегиды, кетокислоты, формальдегид, малоновый диальдегид). Активные карбонильные соединения способны карбонилировать (гликировать) белковые молекулы [1, 23].

К наиболее мощным карбонильным соединениям относится метилглиоксаль (CH_3COCHO). Активным карбоксильным соединениям посвящено множество работ, в которых употребляются термины «Carbonyl stress», «Glycated/Glycosylated Hemoglobin», «Reactive carbonyl compounds», «Maillard reaction», «Non enzymatic glycation». Чаще всего подчеркивается деструк-

тивное действие активных карбонильных соединений на клетки, подобно действию активных форм кислорода и азота. Вначале существовало мнение, что активные карбонильные соединения — «молекулярный мусор», появление которого в организме объясняет многие заболевания и даже старение, однако в дальнейшем стало известно, что участие этих метаболитов в физиологических процессах необходимо для поддержания на высоком уровне резистентности организма при стрессе. Метилглиоксаль, глиоксаль, формальдегид и другие активные карбонильные соединения можно причислить к классу сигнальных молекул, которые в низких концентрациях участвуют в регуляции окислительно-восстановительных процессов в клетке, в метаболической активности, контроле пролиферации и выживания, а также во многих аспектах общего метаболизма и клеточного гомеостазиса. Метаболическая роль метилглиоксаля подчеркивается наличием в организме специализированной ферментной глиоксилазной системы для его деградации. Снижение активности глиоксилазы усиливает карбонильный стресс и дисбаланс между образованием активных карбонильных соединений и их удалением [1, 24, 25]. Метилглиоксаль активно влияет на внутренние сигнальные пути: активирует гликолиз, может нарушать рецепторную инсулиновую сигнализацию, а также индуцировать провоспалительные факторы в нейтрофилах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках [26]. Кроме того, метилглиоксаль влияет на программирование экспрессии генов [27], на внутриклеточную кальциевую сигнализацию [28, 29], на ионные каналы [29], на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты [30].

Карбонильный, окислительный и нитрозативный стрессы в биологических системах неразделимы и образуют «порочный круг», вместе составляют элементы сложной сети реакций. Эти молекулярные стрессы с образованием сигнальных молекул необходимы для быстрых неспецифических реакций организма («бороться или бежать»), индуцируя неспецифические посттрансляционные модификации, обуславливающие механизм быстрого приобретения новых свойств [31]. Активные стрессорные сигнальные молекулы осуществляют неферментативную модификацию белков, липидов, нуклеиновых кислот, в том числе неферментативное гликирование. Защитное действие активных сигнальных молекул проявляется напрямую и опосредованно. Прямая защита заключается в стабилизации (выключении функции) белков клетки. Опосредованная защита включает участие сигнальных молекул в следующих процессах: 1) регуляция сигнальных путей клетки, в том числе ответственных за реакцию на стресс; 2) перепрограммирование эпигенома (через гистоны, ДНК метилазы); 3) появление дополнительных реакций метаболизма; 4) запуск механизма мутагенеза, индуцированного стрессом [1]. Защитой от карбо-

нильного стресса служат активация гликоксилазы I и II, кеторедуктазы, утилизация активных форм кислорода в организме, восстановленный глутатион, а также использование фармпоглочителей метилглиоксаля (метформин, карнозин) [1, 30–33].

Модифицированные белки. Целый ряд изменений, возникающих при стрессе, имеет биохимическую целесообразность, т.е. их до определенной степени выраженности можно считать адаптационными. Для каждого вида метаболического стресса имеются дозозависимые границы физиологического и патологического воздействия. Благодаря гормональной стимуляции (гормезису), малые дозы активных молекул, как и мягкие экологические стрессоры, не только не причиняют вред организму, но даже способствуют формированию устойчивого феномена, приспособлению к широкому разнообразию изменений внешней и внутренней среды [1, 16, 34].

В результате воздействия активных молекул в организме накапливаются модифицированные альбумин, гемоглобин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), коллаген [1]. Окисленные ЛПНП скапливаются в атеросклеротически измененных сосудах и плохо поддаются деградации в лизосомах из-за модификации и инактивирования лизосомных протеаз. Неферментативное гликирование белковых молекул приводит к появлению новых карбонильных групп, что сочетается с дальнейшим изменением свойств белков [1, 33]. В норме уровень активных молекул снижают антиокислительные ферменты (супероксиддисмутаза, глутатион-пероксидаза, каталаза и др.), а их неферментативное гликирование – важный фактор, усиливающий окислительный стресс [1].

Модифицированные белки со слегка измененной структурой при адекватном воздействии сигнальных молекул обратимо приобретают новые каталитические и агрегационные свойства, а также повышенную устойчивость к протеолизу, изменение коллоидных реакций, усиление агрегации и уменьшение степени дисперсности [1]. В то же время при метаболических стрессах активные сигнальные молекулы, образующиеся уже на начальных стадиях, могут быть факторами стабилизации белковых молекул. Модификация белков и нуклеотидов может благоприятствовать развитию защитных реакций на уровне организма, а именно – провоцировать воспалительную реакцию, запустить запрограммированную гибель поврежденных клеток (некроз, апоптоз, аутофагия), а также при повторных повреждениях индуцировать перестройки в эпигеноме [1]. После всех первичных изменений, появляющихся в секундно-минутной шкале в структуре макромолекул белков, происходят видимые изменения на уровне целой клетки и организма. В частности, при возникновении локальных конформационных перестроек отмечаются изменения рецепторных, транспортных и других белков

клетки под действием адекватных (гормоны, метаболиты, простагландины) и неадекватных (воздействия, к которым не существует комплементарных рецепторов) раздражителей [1]. Такие белки с измененной структурой обладают новыми патологическими и агрегационными свойствами, высокой чувствительностью к сорбции–десорбции, благодаря чему клетка может в течение секунд изменить метаболизм (древняя «система быстрого реагирования»). В настоящее время хорошо известно, что метаболические стрессы с высокой интенсивностью модификации белков приводят к развитию хронических, прогрессирующих обменных болезней: сердечно-сосудистых заболеваний (ЛПНП, альбумин и др.), сахарному диабету (рецепторы инсулина, гемоглобин), аутоиммунным (различные модифицированные белки с антигенными свойствами) и нейродегенеративным (паркин, металлотронеины) заболеваниям, генным мутациям в соматических клетках (гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза), дисплазии соединительной ткани (гликированный коллаген) и др. [1, 5, 32].

Гликированный гемоглобин. Участие гликированного гемоглобина в развитии последствий карбонильного стресса заключается, в частности, в повреждении эритроцитов. Структурные перестройки гемоглобина происходят в результате окисления аминокислотных остатков (цистина, гистидина, тирозина, триптофана), нитрозилирования аминокислотных остатков (цистина, тирозина, триптофана, метионина), хлорирования остатков лизина, метионина, глицина, аргинина, образования стабильных соединений аминокислот с активными карбонильными соединениями [1]. Благодаря тому, что гемоглобин относится к долгоживущим белкам (120 ± 20 дней), аккумулирующим различные посттрансляционные модификации, его измененные формы используют в диагностике различных метаболических нарушений, например уровень гликированного гемоглобина (HbA) – более устойчивый показатель гипергликемии, который служит «золотым стандартом» при диагностике сахарного диабета.

Одно из последствий сахарного диабета – микроангиопатии, развивающиеся вследствие поражения эндотелиальных клеток и мембран эритроцитов активными карбонильными соединениями [1, 33]. Повреждение липидных компонентов мембран эритроцитов отрицательно влияет на их механические свойства и целостность, в результате чего повышается вероятность гемолиза и выхода гликированного гемоглобина в кровеносное русло с отложением в периферических артериолах. Имеет значение и то, что часть гемоглобина обратимо связана с мембраной эритроцита и увеличение его количества в мембране снижает ее устойчивость к гемолизу [34].

Структурные изменения гемоглобина сопровождаются его дестабилизацией, утратой ряда свойств. Установлено, что гликированный гемоглобин имеет

более высокое сродство к кислороду, в результате чего затрудняется отдача кислорода в тканях (тканевая гипоксия) с усилением анаэробного гликолиза [35, 36]. Патологически измененные эритроциты, помимо гемолиза, обнаруживают склонность к агрегации и апоптозу [1]. Показано, что токсическое действие гликированного гемоглобина связано со следующим: 1) развитие вазоконстрикции в результате окисления оксида азота до нитрита в реакции с окси-гемоглобином; 2) образование активных радикальных продуктов супероксидного анион-радикала, пероксинитрита, ферил- и оксиферилгемоглобина, которые индуцируют окисление ЛПНП в плазме; 3) реакция свободного гема, который стимулирует образование активных форм кислорода и медиаторов воспаления через активацию транскрипционного фактора NF-κB в эндотелиальных клетках, а также активирует макрофаги и нейтрофилы [37, 38]. В совокупности все эти явления приводят к нарушению реологических свойств крови, окклюзии и воспалительным изменениям в сосудах [39–41].

«Неэффективный» альбумин. Влияние стрессовых ситуаций на белки демонстрируют также структурно-функциональные изменения альбумина при патологии. Обнаружение таких изменений стало возможным после разработки специфических флуоресцентных зондов (в частности, K35) во второй половине прошлого века [42, 43]: интенсивность флуоресценции K35 коррелирует с количеством связывающих (эффективных) свойств альбумина. Альбумин – глобулярный полифункциональный транспортный белок, главным образом переносящий в клетки субстрат для образования АТФ в митохондриях – неэстерифицированные жирные кислоты (C16:0, C18:0, а также в небольших количествах C18:1 и C18:2), для которых в молекуле альбумина имеются специфические и неспецифические центры связывания; в результате заполнения этих центров обеспечивается стабильность молекулы. Нарушение таких связей приводит к катаболизму альбумина. Альбумин переносит 90% жирных кислот крови, в то время как липопротеины – только остальное количество. Кроме того, альбумин обратимо связывает и транспортирует такие низкомолекулярные эндогенные и экзогенные молекулы (лиганды), как билирубин, глюкоза, лекарственные препараты, гормоны, ионы металлов (Fe, Zn, Cu, Ni, Ca) и др., до 10 лигандов на 1 молекулу [42–45].

Молекула альбумина обладает высокой чувствительностью и при изменении окружающих условий может радикально менять свойства всей белковой глобулы: изменять расположение своих трех доменов в виде цепочки, что увеличивает проницаемость альбумина через гломерулярный фильтр [44, 46, 47]. Молекулы альбумина участвуют в неспецифической реакции адаптации, проявляют антиоксидантную активность [43]. При связывании активных сигналь-

ных молекул с альбумином в нем происходят конформационные перестройки с появлением новых доступных мест связывания с токсичными метаболитами, что усиливается при ацидозе.

Хотя альбумин устойчив к разрушению, его молекула быстро приспосабливается к новым условиям существования в здоровом организме, однако при развитии метаболического стресса, появлении активных форм кислорода, активных форм азота, активных карбонильных соединений и увеличении их количества отмечаются значительные отклонения в структуре и функциях альбумина [43]. Нарушение дисульфидных связей, в норме сохраняющих глобулярную структуру альбумина, приводит к разрыву этих связей активными сигнальными молекулами при стрессе и, как следствие, потере глобулярной структуры [46, 47]. Снижается количество специфических мест связывания («эффективной концентрации альбумина»), повышается индекс токсичности, зависящий от соотношения общего и «эффективного» количества альбумина, нарушается доставка необходимых субстанций к тканям [46]. Снижение транспортных функций альбумина выявлено при атеросклерозе, ожогах, перитоните, сепсисе, гепатитах, инфаркте миокарда, лейкозе, бронхиальной астме, психических заболеваниях, уремии [43, 44, 48]. При атеросклерозе нарушение переноса неэстерифицированных жирных кислот альбумином в клетки обуславливает гиперлипидемию и перегрузку липопротеинами низкой и очень низкой плотности с повышением риска повреждения сосудов и образования в них липидных атеросклеротических бляшек. Сами белковые компоненты липопротеинов также подвергаются изменению структуры и функции под действием «стрессорных» метаболитов, что еще более увеличивает риск развития атеросклероза [43, 49].

Белки и микроэлементы. При конформационной перестройке основной мишенью активных сигнальных молекул (и других эндогенных метаболитов) в белках служат SH-группы – регуляторные центры, молекулярные переключатели активности белков [1, 50, 51]. SH-группы имеют повышенную способность связываться с микроэлементами, вызывая изменение свойств белков. Активные молекулы, таким образом, являются модуляторами чувствительности и резистентности клетки, могут оказывать как стимулирующее, так и угнетающее действие на метаболизм, одновременно повышая устойчивость к протеолизу, изменяя коллоидные реакции, агрегацию белков и уменьшая степень их дисперсности [1, 52]. Часть белков с измененной структурой объединяется в кластеры, увеличивая вязкость внутриклеточной среды [53]. Однако часть «расплавленных белковых глобул» подвергается стабилизации и возвращается к первоначальному объему в связи с активным захватом микроэлементов, обеспечивающим плотную упаковку, возвращающим компакт-

ность, но не функциональную активность [54–56], обуславливая появление чужеродных (антигенных) свойств молекуле белка.

Модифицированные белки, перегруженные в 2–7 раз микроэлементами (Fe, Zn, Cu, Ni), были обнаружены в воспаленной интима аорты под атеросклеротическими бляшками в аутопсийном материале людей (возраст 70–90 лет), умерших от атеросклероза, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца. В отличие от интимы под бляшкой в соседних областях сосуда не отмечалось увеличения содержания микроэлементов [41, 57]. Аналогичные данные были получены при исследовании атеросклеротически измененной аорты мышей и кроликов с экспериментальным атеросклерозом при скоплении ЛПНП в интима поврежденных сосудов [58–61].

Повышение лигандных свойств белков по отношению к микроэлементам с высокой константой устойчивости образованных комплексов (Fe, Zn, Cu, Ni) было также установлено в модельных экспериментах *in vitro* на упорядоченных ленгмюровских белковых пленках при действии на них эндогенных токсикантов [54–56]. Для создания белковых ленгмюровских пленок на поверхности жидкости были использованы щелочная фосфатаза, глюкозооксидаза, альбумин, гемоглобин в присутствии 0,09 М мочевины. Эта концентрация мочевины не вызывает денатурацию белков, но достаточна для изменения их конформации с появлением новых лигандных локусов, обеспечивающих агрессивный захват микроэлементов из водной субфазы с высокой степенью очистки (не более 10^{-7} М микроэлементов). Такие белки на 70–80% теряют функциональную активность. Повышенное количество белков, перегруженных микроэлементами (микропротеинурия 120–450 мг/сут), обнаруживается в моче у детей с хронической интоксикацией (хронический гипоксический синдром) при наследственной дисплазии соединительной ткани – синдромах Элерса–Данло, Марфана, а также при приобретенных нефропатиях, эконефропатиях, развивающихся в результате воздействия токсикантов в среде проживания детей – пестицидов, продуктов цементного производства, электронной промышленности [62]. Микропротеинурия с повышенным содержанием микроэлементов в белках обнаруживается еще в доманифестный период нефропатии (при нормальной функции почек, в отсутствие лейкоцитов, эритроцитов в моче). Фракционирование выделенных из мочи белков позволило установить, что в их состав входят альбумины (30–50%) и низкомолекулярные белки (мм 20–60 кДа), в том числе микроглобулины, трансферрин, миоглобин и др. Эти белки, «неузнаваемые» реабсорбционными системами канальцев почек, в повышенных количествах выделяются с мочой. Переход от бессимптомной микропротеинурии к дисметаболической нефропатии сопровож-

дается появлением более или менее постоянной микрогематурии, лейкоцитурии. При этом в моче появляются различные признаки нарушения обмена: повышение содержания оксалатов, средних молекул, фибриногена, продуктов перекисного окисления липидов, снижение антиоксидантной защиты мочи, кристаллурия (соли фосфатов, кальция), что характерно для снижения биоэнергетики, риска развития мочекаменной болезни и постепенно развивающегося склероза почек [62]. В качестве защиты организма от модифицированных микроэлементами белков с риском антигенной агрессии предлагается применение антиоксидантов [1, 63, 64], а также хелатирующих агентов – бисфосфонатов, связывающих в прочные комплексы микроэлементы, освобождающиеся при белковых перестройках [65].

Заключение

Неспецифический ответ организма на любое предъявленное ему требование обычно сопровождается увеличением в крови содержания стрессорных гормонов – кортизола, адреналина, мобилизующих обменные процессы. При этом организм, несмотря на изменение своего состояния, приобретает способность сохранять относительную стабильность внутренней среды. Однако при сильных раздражителях, наряду с элементами адаптации, возникают элементы напряжения и даже повреждения. Ответ на разные стимулы может развиваться как на уровне целого организма, так и в различных его системах. Молекулярные механизмы на клеточном уровне затрагивают изменения мембранных липидов, углеводов и формирование адаптивного ответа через модификацию белков, их функций и сеть ферментативных и неферментативных процессов. Под действием активированных гормонами окислительных ферментов (ксантиноксидаза, моноаминоксидаза и др.) происходит накопление в организме супероксидного аниона и его производных – активных форм кислорода с развитием окислительного стресса. Активные формы кислорода – мощный модификатор структуры и функции белков, липидов, углеводов. Кроме того, супероксид, взаимодействуя с оксидом азота, образует активные формы азота – нитриты, нитраты, пероксинитриты, обуславливая развитие нитрозативного стресса. При взаимодействии с углеводами и липидами развивается карбонильный стресс с образованием активных карбонильных соединений, также играющих роль модификаторов белковых молекул. Такая модификация обусловлена свойством активных молекул спонтанно вступать в реакции с аминокислотными остатками белков. Реакционноспособные (сигнальные) молекулы оказывают дозозависимые влияния на метаболизм – от регуляторных до нарушающих структуру биологических систем. Активные молекулы сигнализируют клетке о наличии стрессовой ситуации, участвуют в органи-

зации защитной реакции или приводят к развитию хронических обменных заболеваний, для каждого из которых отмечается преимущественное повреждение «своих» белков. Неослабевающий интерес исследователей к проблеме метаболических стрессов объясняется не только новыми открытиями в проблеме, но и поиском эффективных средств защиты от патологического действия метаболических стрессов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Космачевская О.В., Шумаев К.Б., Топунов А.Ф.* Карбонильный стресс: от бактерий до человека. Петрозаводск: ИП Марков Н.А., 2018; 225. [*Kosmachevskaya O.V., Shumaev K.B., Topunov A.F.* Carbonyl stress: from bacteria to humans. Petrozavodsk: IP N.A. Markov, 2018; 225. (in Russ.)]
2. *Владимиров Ю.А.* Нарушение барьерных свойств внутренней и наружной мембран митохондрий, некроз и апоптоз. Биологические мембраны 2002; 19(5): 356–377. [*Vladimirov Yu.A.* Violation of the barrier properties of the inner and outer membranes of mitochondria, necrosis and apoptosis. Biologicheskie membrany 2002; 19 (5): 356–377. (in Russ.)]
3. *Селье Г.* Как стать ученым. Под ред. М.Н. Кондрашовой, И.С. Хорола. М.: Прогресс, 1987; 368. [*Cellier G.* How to become a scientist. M.N. Kondrashova, I.S. Khorola (eds). Moscow: Progress, 1987; 368. (in Russ.)]
4. *Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Тузиков И.А., Тишова Ю.А.* Окислительный стресс как причина системного старения. Роль препаратов альфа-липоевой кислоты (ЭСПА-ЛИПОН) в лечении и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний. Фарматека 2014; 6: 45–56. [*Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Tuzikov I.A., Tishova Yu.A.* Oxidative stress as a cause of systemic aging. The role of alpha-lipoic acid (ESPA-LIPON) drugs in the treatment and prevention of age-related diseases. Farmateka 2014; 6: 45–56. (in Russ.)]
5. *Rahal A., Kumar A., Singh V., Yadav B., Tiwari R., Chakraborty S.* Oxidative stress. Prooxidants, and antioxidants. Interplay Biomed Res 2014; 7: 612–664. Doi: 10.1155/2014/761264
6. *Gralas-Delamarche A., Debre F., Vinsent S., Cillard J.* Physical inactivity, insulin resistance, and the oxidative-inflammation loop. Free Radic Res 2014; 48(1): 93–108. Doi: 10.3109/10715762.2013.847528
7. *Kim Y.W., Bysova T.V.* Oxidative stress in angiogenesis and vascular disease. Blood 2014;123(5): 62–81. Doi: 10.1182/blood-2013-09-512749
8. *Robert A.M., Robert L.* Xantin-oxidoreductase, free radicals and cardiovascular disease. Pathol Oncol Res 2014; 20(1): 1–10. DOI: 10.1007/s12253-013-9698-x
9. *Inoue M., Sato E.F., Nishikawa M., Park A.M., Kira Y., Imada I., Utsumi K.* Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life. Current Med Chem 2003; 10(23): 2495–2505. DOI: 10.2174/0929867033456477
10. *Marnette L.J.* Oxiradicals and DNA damage. Carcinogenesis 2000; 21(3): 361–370.
11. *Shames D.S., Minna J.D., Gazdar A.F.* DNA methylation in health, disease and cancer. Current Mol Med 2007; 7(1): 85–102. DOI: 10.2174/156652407779940413
12. *Halliwel B.* Are polyphenols antioxidants or pro-oxidants? What do we learn from cell culture and in vivo studies? Arch Biochem Biophys 2008; 476(2):107–112. DOI: 10.1016/j.abb.2008.01.028
13. *Durackova Z.* Some current insights into oxidative stress. Physiol Res 2010; 59(4): 459–469.
14. *Zhang F.-F., Zhang Y.-F., Zhu H.-J.* Effects of kaempferol quercetin on cytochrome 450 activities in primarily cultured and hepatocytes. Zhejiang Da Xue Xue Bai Yi Xue Ban 2006; 35(1): 18–22.
15. *Snedecok S.J., Sudharshan L., Cappeleri J.C., Sadosky A.B., Mehta S., Botteman M.F.* Sistematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. Pain Pract 2014; 14(2): 167–184. DOI: 10.1111/papr.12054
16. *Гаркави Л.Х.* Активационная терапия. Антистрессорные реакции активации и тренировки и их использование для оздоровления, профилактики и лечения. Таганрог: 2005; 88. [*Garkavi L.Kh.* Activation therapy. Antistress activation and training reactions and their use for healing, prevention and treatment. Taganrog: 2005; 88. (in Russ.)] www.rak.by.https://www.skif.biz/files/454c39.pdf.
17. *Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г.* Оксид азота, биологическая роль, механизмы действия. Современные проблемы науки и образования 2015; 4: 1–9. [*Kuznetsova V.L., Solovyova A.G.* Nitric oxide, biological role, mechanisms of action. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya (Modern problems of science and education) 2015; 4: 1–9. (in Russ.)]
18. *Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L.* Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. Physiol Res 2007; 87: 315–424. DOI: 10.1152/physrev.00029.2006
19. *Tomomi G., Masataka M.* Nitric oxidt and endoplasmic reticulum stress. Arteriosclerosis, Trombos Vasc Biol 2006; 26: 1439–1445. DOI: 10.1161/01.ATV.0000223900.67024.15
20. *Knott A.B., Bossy-Wetzel E.* Nitric oxide in health and disease of the nervous system. Antioxidant Redox Signaling 2009;11(3): 541–553. DOI: 10.1089/ARS.2008.2234
21. *Ванин А.Ф.* Оксид азота в биомедицинских исследованиях. Вестник Российской АМН 2000; 4: 3–5. [*Vanin A.F.* Nitric oxide in biomedical research. Vestnik Rossiskoi AMN 2000; 4: 3–5. (in Russ.)]
22. *Сосунов А.А.* Оксид азота как межклеточный посредник. Сорковский образовательный журнал 2000; 6: 27–34. [*Sosunov A.A.* Nitric oxide as an intercellular mediator. Sorovskiy obrazovatelny zhurnal 2000; 6: 27–34. (in Russ.)]
23. *Turk Z.* Glycotoxines, carbonyl stress and relevance to diabetes and its complications. Physiol Res 2010; 49:147–156.
24. *Fiori F., Lombardi A., Miele C., Giudicelli J., Beguinot f., Van Obberghen E.* Methylglyoxal impairs insulin signaling and insulin action on glucose-induced insulin. Diabetologia 2011; 54: 2941–2952. DOI: 10.1007/s00125-011-2280-8
25. *Dhar A., Dhar I., Jiang B., Desai K.M., Wu I.* Chronic methylglyoxalic infusion by minipump causes pancreatic beta-cell dysfunction and induces type 2 diabetes in Sprague-Dawley rats. Diabetes 2011; 60: 899–908. DOI: 10.2337/db10-0627
26. *Uribari J., Cai W., Peppia M., Goodman S., Ferrucci L., Striker G., Vlassara H.* Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation end products: two links to inflammatory response, oxidative stress and aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007; 62: 427–433. DOI: 10.4236/ojps.2012.22003
27. *Oguri M., Nakajima T., Yamamoto Y., Takano N., Tanaka T. et al.* Effects methylglyoxal on human cardiac fibroblast: role of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA) channels. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2014; 307: 1339–1352. DOI: 0.1152/ajpheart.01021.2013
28. *Chan W.H., Wu Y.J.* Methylglyoxal and high glucose co-treatment induces apoptosis or necrosis in human vein endothelial cells. J Clin Biochem 2008; 103: 1144–1157. DOI: 10.1002/jcb.21489
29. *Radu B.M., Dumitrescu S.H.E., Mustaciosu C.C., Radu M.* Dual effect of methylglyoxal on the intracellular Ca²⁺ signaling and neurite outgrowth in mouse sensory neurons. Cel Mol

- Neurobiol 2012; 32: 1043–1057. DOI: 10.1007/s10571-012-9823-5
30. Ichihashi M., Yagy M., Monoto K., Yonet A. Glycation stress and photo-aging in skin. *Anti –Agig Med* 2011; 8: 23–29. DOI: 10.3793/jaam.8.23
 31. Piedrafita G., Keller M.A., Ralser M. The impact of non-enzymatic reactions and enzyme promiscuity on cellular metabolism during (oxidative) stress conditions. *Biomolecules* 2015; 5: 2101–2122. DOI: 10.3390/biom5032101
 32. Lankin V.Z., Konovalova G.G., Tikhaze A.K., Shumaev K.V., Kumskova E.M., Vigimaa M. The initiation of the free radical peroxidation of low-density lipoproteins by glucose and its metabolite methylglyoxal: a common molecular mechanism of vascular wall injury in atherosclerosis and diabetes. *Mol Cell Biochem* 2014; 395: 241–252. DOI: 10.1007/s11010-014-2131-2
 33. Kosmachevskaya O.V., Shumaev K.V., Nasybullina E.I., Gubkina S.A., Topunov A.F. Interaction of S-nitrosoglutathione with methemoglobin under conditions of modeling carbonyl stress. *Hemoglobin* 2013; 37: 205–218. DOI: 10.3109/03630269.2013.773911
 34. Stefanovic A., Jeremic K., Kadija S., Mitrovic M., Filimonovic D. et al. Uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor. Case report and review of literature. *Eur J Gynecol Oncol* 2013; 34: 275–277.
 35. Громова Н.В., Мартынова М.И., Проснякова К.В., Ревин В.В., Ревина Э.С., Сейкина А.И., Столбова Т.А. Влияние гипоксии на конформацию и перераспределение гемоглобина в эритроцитах человека. *Ogarev-Online* 2016; 24(89): 7. [Gromova N.V., Martynova M.I., Prosnayakova K.V., Revin V.V., Revina E.S., Seikina A.I., Stolbova T.A. The effect of hypoxia on the conformation and redistribution of hemoglobin in human red blood cells. *Ogarev-Online* 2016; 24(89): 7. (in Russ.)]
 36. Бульон В.В., Хныченко Л.К., Сапронов Н.А., Коваленко А.Л., Алексеева Л.Е., Романцов М.Г. Оценка метаболических сдвигов при гипоксии на молекулярно-клеточном уровне и возможности их медикаментозной коррекции. *Успехи современного естествознания* 2006; 12: 29–32. [Bouillon V.V., Khnychenko L.K., Saprionov N.A., Kovalenko A.L., Alekseeva L.E., Romantsov M.G. Evaluation of metabolic changes in hypoxia at the molecular-cellular level and the possibility of their medical correction. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* 2006; 12: 29–32 (in Russ.)]
 37. Dutra F.F., Bozza M.T. Heme innate immunity and inflammation. *Front Pharmacol* 2014; 5: 115. DOI: 10.3389/fphar.2014.00115
 38. Schaer D.J., Buchler P.W., Alayash A.I., Belcher J.D., Vercellotti G.M. Hemolysis and free hemoglobin resisted: exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins. *Blood* 2013; 121: 1276–1284. DOI: 10.1182/blood-2012-11-451229
 39. Buchner P.W., Agnello F.D. Toxicological consequences extracellular hemoglobin: biochemical and physiological perspectives. *Antioxid Redox Signal* 2010; 12: 275–291. DOI: 10.1089/ars.2009.2799
 40. Северин Ф.Ф., Фенюк Б.Ф., Скулачев В.Н. Возможная роль гликирования белков в «устройстве больших биологических часов». *Биохимия* 2013; 78(9): 1331–1336. [Severin F.F., Fenyuk B.F., Skulachev V.N. The possible role of protein glycation in the “device of a large biological clock”. *Biokhimiya (Biochemistry)* 2013; 78(9): 1331–1336. (in Russ.)]
 41. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Царегородцев А.Д., Воздвиженская Е.С., Харабатзе М.Н., Новикова Н.Н., Ковальчук М.В. Изменение белковых молекул при эндогенной интоксикации организма как фактор риска хронических обменных болезней. *Молекулярная медицина* 2013; 3: 45–52. [Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Tsaregorodtsev A.D., Vozdvizhenskaya E.S., Kharabadze M.N., Novikova N.N., Kovalchuk M.V. Modification of protein molecules under endogenous intoxication as a risk factor of chronic metabolic diseases. *Molekulyarnaya Meditsina* 2013; 3: 45–52. (in Russ.)]
 42. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. М.: ГЭОТАР, 1998; 440. [Serum albumin in clinical medicine. Yu.A. Gryzunov, G.E. Dobretsov (eds). Moscow: GEOTAR, 1998; 440. (in Russ.)]
 43. Титов В.Н. Альбумин, транспорт насыщенных жирных кислот и метаболический стресс-синдром (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика* 1999; 4: 3–11. [Titov V.N. Albumin, saturated fatty acid transport, and metabolic stress syndrome (literature review). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 1999; 4: 3–11. (in Russ.)]
 44. Комарова М.Н., Грызунов Ю.А. Структура молекулы альбумина и ее связывающих центров. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. М.: ГЭОТАР, 1998; 28–51. [Komarova M.N., Gryzunov Yu.A. The structure of the albumin molecule and its binding centers. In: Serum albumin in clinical medicine. Yu.A. Gryzunov, G.E. Dobretsov (eds). Moscow: GEOTAR, 1998; 28–51. (in Russ.)]
 45. Levit D.G., Levit M.D. Human serum albumin homeostasis: new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med* 2016; 15(9): 229–255. DOI: 10.2147/IJGM.S102819
 46. Добрецов Г.Е. Параметры связывания зонда Л-35 с альбумином сыворотки крови. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. М.: ГЭОТАР, 1998; 170–178. [Dobretsov G.E. The binding parameters of the probe L-35 with serum albumin. In: Serum albumin in clinical medicine. Yu.A. Gryzunov, G.E. Dobretsov (eds). Moscow: GEOTAR, 1998; 170–178. (in Russ.)]
 47. Комарова М.Н. Микроальбуминурия и заболевания человека. В кн.: Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. М.: ГЭОТАР, 1998; 84–94. [Komarova M.N. Microalbuminuria and human diseases. In: Serum albumin in clinical medicine. Yu.A. Gryzunov, G.E. Dobretsov (eds). Moscow: GEOTAR, 1998; 84–94. (in Russ.)]
 48. Титов В.Н. Изменение связывающих свойств альбумина в динамике инфаркта миокарда: альбумин и транспорт жирных кислот. *Кардиология* 2001; 10: 19–23. [Titov V.N. Change in the binding properties of albumin in the dynamics of myocardial infarction: albumin and transport of fatty acids. *Kardiologiya* 2001; 10: 19–23. (in Russ.)]
 49. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. Атеросклероз. М.: ИНФРА-М, 2015; 237. [Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology. The pathogenesis of diseases of civilization. Atherosclerosis. Moscow: INFRA-M, 2015; 237. (in Russ.)]
 50. Yang J., Carroll K.S., Liebler D.C. The expanding landscape of the thiol redox proteome. *Mol Cell Proteomics* 2016; 15(1): 1–11. DOI: 10.1074/mcp.O115.056051
 51. Klomsiri C., Karpus P.A., Poole L.B. Cysteine-based redox switches in enzymes. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14: 1065–1077. DOI: 10.1089/ars.2010.3376
 52. Александров В.Я. Реактивность клеток и белки. Л.: Наука, 1985; 378. [Alexandrov V.Ja. Reactivity of cells and proteins. L.: Nauka, 1985; 378. (in Russ.)]
 53. Бычкова В.Е., Басова Л.Б., Балобанов В.А. Как мембранная поверхность действует на структуру белков. *Успехи биологической химии* 2014; 54: 133–202. [Bychkova V.E., Basova L.B., Balobanov V.A. How the membrane surface affects the structure of proteins. *Uspekhi biologicheskoi khimii* 2014; 54: 133–202. (in Russ.)]

54. Novikova N., Kovalchuk M., Stepina N., Gyautdinov R., Chukhray E., Yurieva E. Distinct effect of xenobiotics on the metal-binding properties of protein molecules. *J Synchrotrons Rad* 2015; 22: 1001–1007. DOI: 10.1107/S1600577515005627
55. Новикова Н.Н., Ковальчук М.Н., Юрьева Э.А., Коновалов О.В., Рогачев А.В., Степина Н.Д. Рентгенофлуоресцентные измерения в условиях полного внешнего отражения для исследования взаимодействия белков с ионами металлов в биологических системах. *Кристаллография* 2012; 57(5): 727–734. [Novikova N.N., Kovalchuk M.N., Yurieva E.A., Kononov O.V., Rogachev A.V., Stepina N.D. The possibility of X-ray fluorescence measurement in term of air defence for the study of molecular mechanisms of disorders of microelement balance in body. *Kristallografiya* 2012; 57(5): 727–734. (in Russ.)]
56. Novikova N.N., Kovalchuk M.N., Yurieva E.A., Kononov O.V., Stepina N.D., Rogachev A.V. The enhancement of metal-binding properties in hemoglobin: the role of mild damaging factors. *J Physical Chem* 2019;123: 8370– 8377. DOI: 10.1021/acs.jpcc.9b06571
57. Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н. Атеросклероз: гипотезы и теории. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2014; 59(3): 6–17. [Yurieva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N. Atherosclerosis: hypotheses and theories. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2014; 59 (3): 6–17. (in Russ.)]
58. Gajda M., Banas K., Banas A., Jawien J., Mateuszuk L., Chlopicki S. Distribution of selected elements in atherosclerotic plaques of apoE/ LDLR-double Knockout mice assessed by synchrotron radiation-induced micro-XRF. *X-ray Spectrom* 2006; 37: 495–502. DOI: 10.1002/irs.1075
59. Gajda M., Kowalska J., Banas A., Banas K., Kwiatek W.M., Kostogryz R.B. Distribution of selected elements in atherosclerotic plaques of apoE/ LDLR-double knockout mice subjected to dietary and pharmacological treatments. *Synchrotron Rad Nat Sci* 2010; 9(1): 114–115. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2011.02.021
60. Watt F., Rajendran R., Ren M.Q., Tan B.K.N., Halliwell B. A nuclear microscopy study of trace elements Ca, Fe, Zn, and Cu in atherosclerosis. *Nucl Instr And Meth In Phis Res* 2006; 249: 646–652. DOI: 10.1016/j.nimb.2006.03.073
61. Lee S.-J., Koh J.-Y. Roles of Zn and metallothionein-3 in oxidative stress-induced lysosomal dysfunction, cell death, and autophagy in neurons and astrocytes. *Molecular Brain* 2010; 3: 30. DOI: 10.1186/1756-6606-3-30
62. Юрьева Э.А., Длин В.В., Воздвиженская Е.С., Сухоруков В.С., Семьякина А.Н., Харабадзе М.Н. Дисметаболическая нефропатия у детей с наследственной дисплазией соединительной ткани. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020; 65(1): 71–76. [Yurieva E.A., Dlin V.V., Vozdvizhenskaya E.S., Sukhorukov V.S., Semyachkina A.N., Kharabadze M.N. Dysmetabolic nephropathy in children with hereditary connective tissue dysplasia. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2020; 65(1): 71–76. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-71-76
63. Shumaev K.V., Kosmachevskaya O.V., Nasybullina E.I., Grjyvj S.V., Novikov A.A., Topunov A.F. New dinitrosyl iron complexes bound with physiologically active dipeptide carnosine. *J Biol Inorg Chem* 2017; 22: 153–160. DOI: 10.1007/s00775-016-1418-z.
64. Скулачев В.П., Скулачев М.В., Фенюк Б.А. Жизнь без старости. М.: Эксмо, 2014; 256. [Skulachev V.P., Skulachev M.V., Fenyuk B.A. Life without old age. Moscow: Eksmo, 2014; 256. (in Russ.)]
65. Yurieva E.A., Novikova N.N., Sukhorukov V.S., Kushnareva M.V., Vozdvizhenskaya E.S., Murashev A.N. Protective effect of bisphosphonates on the pathological changes in the blood and tissues in case of experimental atherosclerosis. *Amer J Pharm Pharmacol* 2016; 3(3): 14–19.

Поступила: 06.04.20

Received on: 2020.04.06

Источник финансирования:

Исследование проведено в рамках финансирования Государственного задания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидизирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения» АААА-А18-118051790107-2

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «Analysis of clinical and genetic polymorphism of disabled monogenic diseases in children to predict their course and identify molecular targets for optimizing treatment» АААА-А18-118051790107-2

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Занятия спортом при сахарном диабете у детей и подростков

А.С. Шарыкин^{1,2}, С.С. Букин¹

¹ГБУЗ города Москвы «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

²ГАУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Children and adolescents with diabetes mellitus and sports

A.S. Sharykin^{1,2}, S.S. Bukin¹

¹Bashlyeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Moscow Research & Practice Centre for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russia

Регулярная физическая активность способствует укреплению здоровья, профилактике неинфекционных заболеваний, улучшению качества жизни. У пациентов с сахарным диабетом физические нагрузки являются одним из факторов, дополняющих лечение заболевания, но требуют от пациента знаний об индивидуальных реакциях на физическую нагрузку, необходимости постоянного контроля глюкозы крови, соблюдения правил по введению инсулина и питанию. В статье приводятся особенности рекомендаций на данную тему для детей и подростков.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет, физические нагрузки, спорт.

Для цитирования: Шарыкин А.С., Букин С.С. Занятия спортом при сахарном диабете у детей и подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 23–30. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-23-30

Regular physical activity improves health, prevents non-communicable diseases and improves the quality of life. Physical activity for patients with diabetes is one of the factors which complement the treatment of the disease, but the patient should be aware of individual load reactions, the need for constant blood glucose control, compliance with insulin administration and nutrition regulations. The article contains specific recommendations for children and adolescents.

Key words: children, diabetes mellitus, physical activity, sports.

For citation: Sharykin A.S., Bukin S.S. Children and adolescents with diabetes mellitus and sports. Ros Vestn Perinatol i PEDIATRII 2020; 65:(5): 23–30 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-23-30

Гармоничное физическое развитие и здоровье детей во многом связаны с их двигательной активностью и занятиями спортом. Известно, что систематические физкультурные упражнения приводят к уменьшению концентрации глюкозы в крови, снижению массы тела и ликвидации избытка жира, укреплению сердечно-сосудистой и дыхательной систем, способствуют борьбе со стрессом. Превращение липопротеинов низкой плотности в липопротеины высокой плотности снижает риск развития инфаркта и инсульта. Однако существует ряд заболеваний, ограничивающих такие возможности, а научно обоснованные позиции на эту тему недостаточно четкие. К одному из таких заболеваний относится сахарный диабет.

Сахарный диабет — группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, возникающей в результате нарушения секреции инсулина, действия инсулина

или обоих этих факторов. Наиболее частые варианты — сахарный диабет 1-го типа и 2-го типа, которые во взрослой популяции встречаются с частотой 5 и 95% соответственно. Среди детей этот показатель составляет 97 и 3% соответственно [1]. Сахарный диабет 1-го типа — наиболее тяжелый вариант — характеризуется деструкцией β-клеток поджелудочной железы, ведущей к абсолютному дефициту инсулина и требующей постоянного контролируемого введения его в организм.

Основной чертой сахарного диабета 2-го типа является инсулинорезистентность, приводящая к относительному дефициту инсулина, однако она может сочетаться и с уменьшением секреции инсулина, неадекватной уровню потребности в нем. Обычно сахарный диабет 2-го типа сопровождается другими нарушениями, характерными для инсулинорезистентности: дислипидемией, артериальной гипертензией, жировой болезнью печени. Верификация заболевания возможна после установления диагноза сахарного диабета и исключения других форм патологии.

При неадекватном контроле сахарный диабет может приводить к нарушениям трудоспособности, толерантности к физическим нагрузкам, быстрой утомляемости. Хроническая гипергликемия при сахарном диабете сопровождается поврежде-

© Шарыкин А.С., Букин С.С., 2020

Адрес для корреспонденции: Шарыкин Александр Сергеевич — д.м.н., детский кардиолог Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, кардиолог Московского научно-практического центра медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины, ORCID: 0000-0002-5378-7316
e-mail: sharykin1947@mail.ru

Букин Сергей Сергеевич — детский эндокринолог Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0003-1775-8582.
125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

дением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервной системы, сердца и кровеносных сосудов [2]. К примеру, известно, что по мере появления нарушенной толерантности к глюкозе, а затем и сахарного диабета достоверно увеличиваются систолическое и диастолическое артериальное давление, степень гипертрофии левого желудочка, уровень креатинина в плазме крови, возникает альбуминурия [3]; при этом каждое повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% сопровождается ростом диастолического артериального давления на 1,73 мм рт. ст. [4].

Наиболее изучены результаты спортивных упражнений у взрослых с сахарным диабетом 2-го типа. Высокая физическая активность может оказаться полезной в трех различных аспектах: 1) хорошая профилактика ожирения; 2) для лиц с ожирением служит одним из компонентов профилактики сахарного диабета 2-го типа в связи со способностью поддерживать более высокий уровень чувствительности к инсулину; 3) у лиц с развившимся сахарным диабетом 2-го типа способствует снижению уровня глюкозы и гликированного гемоглобина в крови. Однако в работах,

посвященных таким исследованиям, имеются противоречивые данные, рассмотренные ниже.

Физическая активность и сахарный диабет 2-го типа. Метаболические расстройства тесно связаны с уровнем физической активности. Известно, что склонность к сидячему образу жизни, значительное время, проводимое перед экраном телевизора, и низкий уровень фитнеса сопровождаются нарушениями чувствительности к инсулину и развитием метаболического синдрома [5, 6] (рис. 1). Существуют работы, прямо доказывающие связь «медийного» времени с повышенным уровнем гликированного гемоглобина в крови у детей и подростков с сахарным диабетом [7].

Как показали исследования американских авторов [8], достаточно интенсивная ежедневная физическая активность в возрасте 13–18 лет отмечается только у 17,6% мальчиков и 21,7% девочек, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. При эргометрическом тестировании около 94% этих детей демонстрируют результаты ниже 10-го перцентиля от рекомендованных в США нормативных показателей. Это вызывает тревогу, так как именно высокие

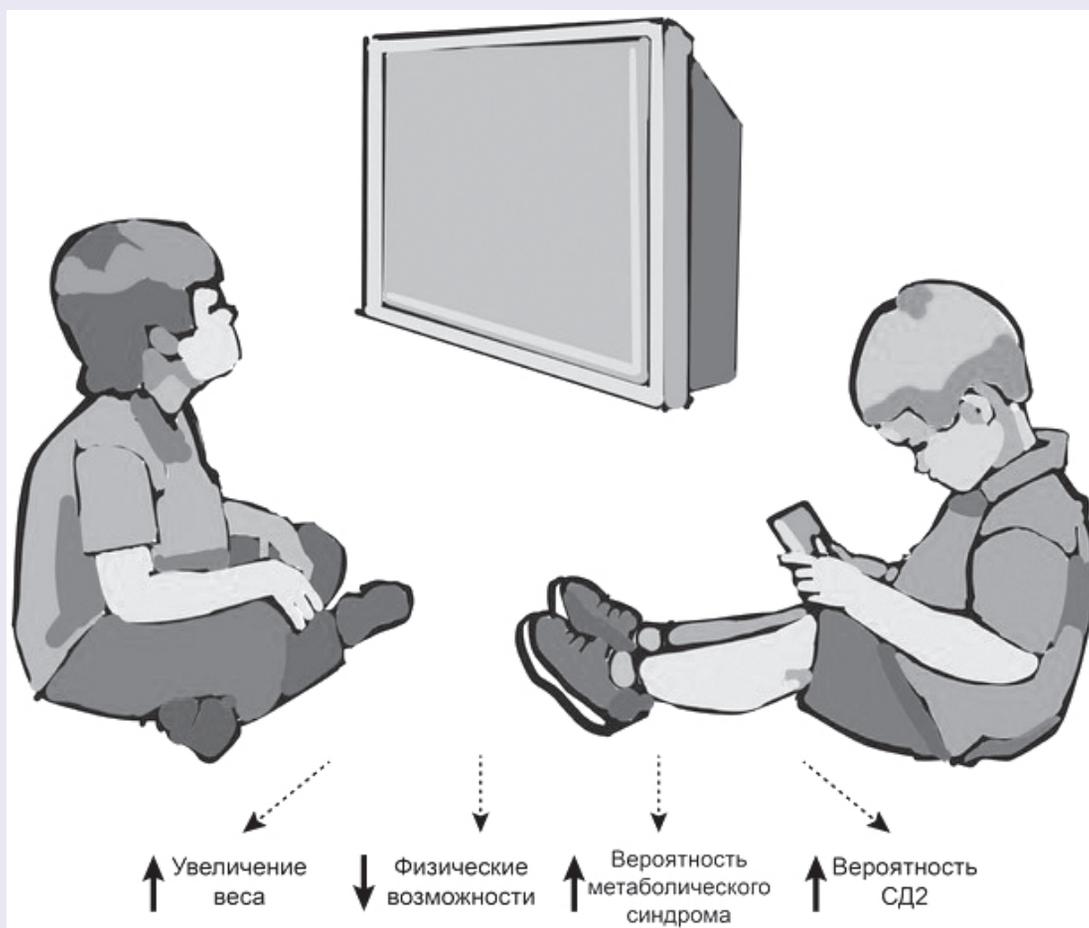


Рис. 1. Последствия «сидячего» образа жизни. Рисунок авторов.

Fig. 1. Consequences of a “sedentary” lifestyle. Drawing by authors.

кардиореспираторные возможности служат детерминантами здоровья, независимо от наличия ожирения или сахарного диабета 2-го типа. Аналогичные данные приводят немецкие авторы: не более 37% подростков имеют ежедневную физическую активность, соответствующую рекомендациям ООН [9]. А, как известно, небольшой уровень активности, не соответствующий потребляемым калориям, приводит к аккумуляции избытка энергии в виде триглицеридов [10]. Эти расстройства, несомненно, рано или поздно влекут за собой развитие сахарного диабета 2-го типа.

Эпидемиологические исследования показывают, что для профилактики сахарного диабета 2-го типа наиболее благоприятно сочетание умеренной/интенсивной физической нагрузки с растительными пищевыми диетами [6]. Таким образом, для контроля за гликемией теоретически существуют три составляющих: инсулин, диета и физические упражнения. В качестве последних для детей обычно рекомендуется ежедневная физическая активность (интенсивная ходьба, подвижные игры и т. п.) не менее 60 мин. При этом по крайней мере 3 дня в неделю физическая нагрузка должна быть от умеренной до значительной и включать силовые и укрепляющие кости упражнения [5]. Метаанализ работ, посвященных различным типам нагрузок, показывает, что возможны как аэробные, так и резистентные физические нагрузки. Причем наилучший результат достигается при их сочетании [11]. Однако важно, чтобы нагрузки контролировались специалистами и выполнялись не менее 8 нед, так как в противном случае ожидаемый эффект отсутствует.

Благотворное действие интенсивных физических нагрузок подтверждается и наблюдениями за спортсменами высокого уровня, завершившими карьеру [12]. Среди 392 таких лиц риск возникновения сахарного диабета 2-го типа и нарушенной толерантности к глюкозе был заметно ниже, чем в контрольной группе (отношение шансов – ОШ 0,72; 95% доверительный интервал – ДИ 0,53–0,98 и ОШ 0,58; 95% ДИ 0,38–0,87 соответственно). Риск дополнительно снижался при продолжающихся регулярных физических упражнениях. В то же время имеются сообщения, что сахарный диабет 2-го типа все же развивается у спортсменов с повышенной массой тела (американский футбол, регби) или теряющих спортивную форму [13].

Физические нагрузки, задаваемые лицам с сахарным диабетом 2-го типа при научных исследованиях, обычно занимают в среднем около 53 мин, занятия проводятся 3–4 раза в неделю (11,8 метаболических эквивалента в неделю) на протяжении 18 нед [14], что может соответствовать определенным видам спорта. Представляет интерес, что достигаемые при этом положительные метаболические и гликемические изменения часто не сочетаются со снижением массы тела пациентов. Это возможно из-за умерен-

ного уровня нагрузок, компенсаторного ограничения обычных повседневных физических нагрузок, увеличенного употребления пищи в этот период, нарастания бесжировой массы тела. Кроме того, отмечается, что чувствительность к инсулину меняется в зависимости от физических упражнений по-разному у лиц с избыточной массой или с развившимся сахарным диабетом 2-го типа [15, 16]. В последней группе эти изменения могут отсутствовать. Тем не менее основным выводом метаанализа состоит в снижении уровня гликированного гемоглобина в среднем на 0,66% [14].

Таким образом, занятия спортом для лиц с сахарным диабетом 2-го типа приветствуются, однако цели и характер необходимых физических нагрузок остаются дискуссионными.

Физическая активность и сахарный диабет 1-го типа.

При сахарном диабете 1-го типа возникают еще более сложные проблемы. С одной стороны, никто не утверждает, что физические упражнения следует исключить из жизни детей с диабетом, но с другой – существуют опасения, что могут возникнуть плохие контролируемые последствия. В Российской Федерации детей с сахарным диабетом 1-го типа относят к III–IV группе здоровья в зависимости от компенсации и формально занятия спортом им запрещены [17, 18]. Тем не менее нередко возникают конфликтные ситуации между спортивными врачами и родителями, предлагающими пересмотреть существующие установки на эту тему. Это связано с неоднократными наблюдениями за детьми, занимавшимися каким-либо спортом, у которых в последующем был выявлен сахарный диабет. Как правило, при условии компенсации проявлений сахарного диабета такие дети продолжают успешно тренироваться на основе личных договоренностей с тренерами, а отлучение от спорта сопровождается эмоциональным и психологическим стрессом.

Какие же факторы надо принимать во внимание, рассматривая занятия спортом у детей с сахарным диабетом 1-го типа?

Виды физических нагрузок и их влияние на уровень глюкозы в крови. У здоровых лиц при интенсивных физических нагрузках повышается чувствительность тканей к инсулину, снижается секреция инсулина, повышается уровень контррегуляторных гормонов (катехоламины, гормон роста, кортизол). Это облегчает продукцию глюкозы печенью, что соответствует потреблению глюкозы работающими мышцами и удерживает стабильный ее уровень при большинстве нагрузок [19]. При начале интенсивной анаэробной работы продукция глюкозы может превышать ее потребление мышцами и ее итоговый уровень увеличивается, но это явление носит транзиторный характер.

Продолжительность, интенсивность и тип физической нагрузки могут по-разному влиять на уровень глюкозы в крови (рис. 2). В целом аэробные упражнения сопровождаются снижением базального уровня

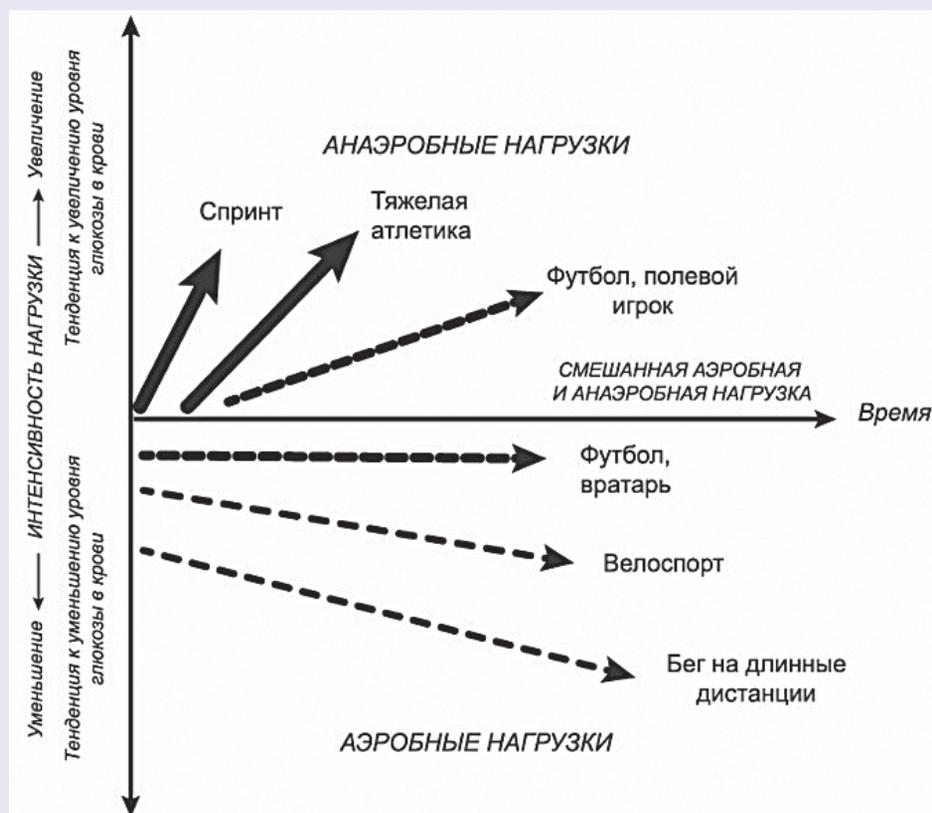


Рис. 2. Иллюстрация влияния различных типов и интенсивности нагрузок на уровень глюкозы в крови (адаптировано из [20] с изменениями).

Fig 2. Illustration of influence of various types and intensity of loads on blood glucose level (adapted from [20] with changes).

глюкозы, в то время как короткие интенсивные нагрузки – ее повышением [19–21].

У детей с сахарным диабетом 1-го типа отсутствует регуляция уровня инсулина на фоне физической нагрузки, необходимый адаптационный режим не достигается. В связи с этим возможно развитие гипо- или гипергликемии вскоре после нагрузки. В последнем случае у больных детей редко наблюдается спонтанная нормализация уровня глюкозы и может потребоваться введение инсулина. Ввиду различной тяжести последствий сахарного диабета 1-го или 2-го типа наиболее настороженное отношение существует к профессиональным занятиям спортом при сахарном диабете 1-го типа.

Аргументы «против» занятий спортом. Как известно, при сахарном диабете возникает ряд неблагоприятных изменений в сердечно-сосудистой системе. По данным [3], у подростков достоверно чаще выявляется гипертрофия левого желудочка с концентрической геометрией и преклинической систолической (уменьшение фракции укорочения) и диастолической (изменение эхокардиографических показателей – уменьшение отношения E/A и удлинение IVRT) дисфункцией. Причем эти показатели хуже, чем у лиц без сахарного диабета сопоставимого возраста, пола, с тем же уровнем артериального давления и величиной жировой массы.

Таким образом, уже у молодых лиц формируется фенотип диабетической кардиомиопатии, вклад в которую вносит аккумуляция в миокарде конечных продуктов гликолиза. Это может сочетаться с ранней дислипидемией и дисфункцией почек. Сформировавшиеся осложнения сахарного диабета (почечная недостаточность, нарушения зрения, поражения периферических сосудов, периферическая нейропатия) могут усугубляться при интенсивных спортивных упражнениях.

К главным опасностям, которые необходимо предотвращать у спортсменов с сахарным диабетом 1-го типа, относятся гипогликемия, возникающая при физических нагрузках и в меньшей степени – обострение гипергликемии и кетоацидоза. К прогрессированию симптомов и осложнений диабета могут привести следующие факторы, сопровождающие нагрузки [22]:

- затрудненный контроль уровня глюкозы;
- увеличение риска повреждения почек из-за дегидратации;
- увеличение риска повреждения ног из-за сниженной чувствительности вследствие периферической нейропатии;
- увеличение риска развития осложнений в виде нарушения функции глаз при задержке дыхания, наклонах или сотрясениях головы;

– прогрессирование артериальной гипертензии при поднятии тяжестей.

– увеличение риска внезапной смерти при нагрузке у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями;

– нарушение уровня глюкозы в крови и дозировки инсулина вследствие недомогания/перетренированности и потери аппетита;

– изменение скорости абсорбции инсулина при усилении кровотока в области его введения.

Следует учитывать, что физическая нагрузка может снизить уровень глюкозы, но максимально только на несколько дней и контроль ее уровня в это время должен быть усилен. Регулярная физическая нагрузка повышает чувствительность к инсулину и другим лечебным средствам, однако этот вопрос недостаточно исследован при диабете 1-го типа у детей. Так как реакция на нагрузку переменчива, каждый спортсмен должен сам (первоначально совместно с врачом) определять дозу и время введения инсулина для усвоения пищи перед соревнованиями, что выполняется не всегда достаточно точно. Возможно, что использование технологии непрерывного мониторинга глюкозы в крови реальном времени позволит улучшить такой контроль.

Аргументы «за» занятия спортом. Возможность и необходимость заниматься спортом тем не менее широко обсуждается в научной литературе применительно к взрослым пациентам. Для них физические нагрузки рекомендуются как часть терапии при сахарном диабете 1-го типа и особенно при диабете 2-го типа в связи с тем, что при работе мышцы потребляют в 20 раз больше глюкозы, чем в покое, и ее уровень в крови снижается. Кроме того, усиливается чувствительность тканей к инсулину, облегчается метаболизм гликогена в скелетных мышцах. У детей относительно безопасными считаются простые упражнения, выполняемые в свободное время и повышающие общую физическую активность: ходьба, бег трусцой, велопогулки, танцы. Однако не показаны тяжелые анаэробные физические нагрузки типа спринтерского бега, жима штанги, гиревого спорта, глубоководного ныряния. Обязательное условие выполнения упражнений – компенсация гипергликемии.

Что касается регулярных занятий спортом, то данные рандомизированных клинических исследований о роли таких занятий у детей с сахарным диабетом практически отсутствуют, поэтому можно опираться только на согласованные экспертные мнения в этой области и параллели с исследованиями у взрослых. Каковы же аргументы «за»?

В небольшом (по числу участвовавших в нем пациентов) исследовании у подростков и молодых людей с неосложненным сахарным диабетом 1-го типа было выявлено, что комбинированные аэробные и резистентные тренировки (1 ч 1 раз в неделю в течение 12

нед) позволяют контролировать индекс массы тела, повышают максимальное мышечное усилие, максимальную интенсивность физической нагрузки [23]. Улучшаются внимание и качество жизни, снижается степень стресса и поведенческих проблем. В таких исследуемых группах количество тренировок могло возрастать при неизменной дневной дозе инсулина и в отсутствие изменений уровня гликированного гемоглобина.

Наиболее полные рекомендации в этой области для детей представлены такими организациями, как American Diabetes Association и International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes в 2009 и 2018 гг. [20, 24], в том числе в переводе на русский язык [25]. Ключевыми положениями рекомендаций являются следующие:

– необходимо обучение спортсменов по предупреждению и купированию эпизодов гипогликемии, возникающей при планируемых физических нагрузках различного типа и интенсивности;

– необходима разработка стратегии по предотвращению эпизодов гипогликемии во время, непосредственно по окончании и в ночь после нагрузки стратегия включает снижение доз инсулина (как после еды, так и базальной дозы), увеличение количества потребляемых углеводов, в том числе перед сном;

– необходим частый мониторинг уровня глюкозы (в том числе непрерывный) до, во время и после нагрузки для предотвращения, обнаружения и лечения гипо- или гипергликемии.

Авторы подчеркивают, что следует разрабатывать индивидуальный план для каждого пациента по физическим нагрузкам и проводимой терапии (в том числе снижению дозы инсулина, употреблению углеводов, длительности физической нагрузки, использованию помп и т.д.). При этом необходимо помнить о двух основных принципах: 1) наличие избыточного количества инсулина в крови может привести к гипогликемии при любых физических нагрузках; 2) сами нагрузки могут сопровождаться состоянием гипогликемии, но не способны заменить инсулин.

Некоторые спортсмены преднамеренно избегают достижения хорошего контроля уровня глюкозы в крови до начала соревнования, чтобы стимулировать использование липидов в качестве источника энергии и предотвратить гипогликемию при физической нагрузке.

При занятиях спортом, особенно на профессиональном уровне, необходимо соблюдать определенные правила общего порядка, позволяющие избежать осложнений [13, 22]:

1. Спортсмены должны стремиться начинать нагрузку в условиях хорошо контролируемого состояния диабета.

2. Ноги должны всегда быть чистыми и сухими. Требуется периодический медицинский осмотр ног для исключения осложнений.

Таблица. Концентрация глюкозы в крови перед началом физических нагрузок и рекомендуемая стратегия по ее коррекции ([20] с изменениями)

Table. Blood glucose concentration before starting loads and recommended strategy for its correction ([20] with changes)

| Уровень глюкозы в крови | Стратегия коррекции углеводного обмена |
|---------------------------------|--|
| <5 ммоль/л (<90 мг/дл) | Принять 10–20 г углеводов до начала любой физической нагрузки. Дождаться повышения уровня глюкозы в крови более 5 ммоль/л |
| 5–6,9 ммоль/л (90–124 мг/дл) | Принять 10–20 г углеводов перед началом аэробной нагрузки |
| 7–10 ммоль/л (126–180 мг/дл) | Принятие углеводов перед физической нагрузкой не требуется, но понадобится вскоре после нее |
| 10,1–14 ммоль/л (182–252 мг/дл) | Могут быть начаты аэробные и анаэробные нагрузки |
| >14 ммоль/л (>252 мг/дл) | Если гипергликемия необъяснима, необходим анализ кетонов в крови. При их уровне >0,6 ммоль требуются соответствующие лечебные действия до начала любых физических нагрузок |

Примечание. 1) Предлагаемый объем углеводов необходим только для стабилизации гликемии в начале физических нагрузок. При продолжительной нагрузке может потребоваться больше углеводов; 2) анаэробные физические нагрузки могут привести к повышению концентрации глюкозы в крови; 3) если мониторинг уровня глюкозы в крови проводится с помощью сенсоров, рекомендуется проверять его с помощью капиллярных проб.

3. Спортсмены должны путешествовать как минимум с двумя парами удобной обуви, но избегать смены обуви в день соревнования. Для обработки ног не рекомендуется использовать лосьоны, содержащие алкоголь.

4. Необходимо избегать ситуаций, когда низкий уровень глюкозы нельзя будет корректировать – при плавании на длинные дистанции, нырянии с аквалангом, скалолазании, занятии спелеологией.

5. Спортсмены должны придерживаться стабильной диеты и тренировок, чтобы избежать состояния гипо- и гипергликемии.

6. Спортсмены должны увеличивать потребление углеводов после тяжелых физических нагрузок, особенно при угрозе гипогликемии.

7. Короткодействующий инсулин не должен вводиться в зоне активно нагружающейся мышцы, так как изменяется скорость его абсорбции при усилении кровотока в данной области; это приведет к усилению метаболических эффектов инсулина. Необходимо расслаблять место инъекции не менее 1 ч после нагрузки.

8. Утренние тренировки на выносливость менее вероятно приводят к гипогликемии из-за повышенного объема контринсулярных гормонов.

При сахарном диабете 1-го типа запрещены физические нагрузки при гипергликемии (>14 ммоль/л), гипогликемии (<5,0 ммоль/л) или повышенном уровне кетонов (0,6–1,4 ммоль/л). Резистентные нагрузки запрещаются пациентам с пролиферативной ретинопатией или нефропатией. Им не рекомендуются силовые нагрузки и связанные с риском травмирования глаз или ног.

Приведенные данные показывают, что при запросе разрешения на спортивные занятия нельзя ссылаться только на компенсацию диабета в покое. Требуется более глубокая оценка состояния ребенка, его реакций на физические нагрузки, способности

самоконтроля, информация о наличии сопутствующих заболеваний. Состояние организма может меняться от тренировки к тренировке, в связи с чем консультации специалиста и тщательное планирование – необходимые условия для физических упражнений.

Занятия возможны под руководством тренеров, обученных распознавать клинические симптомы гипер- или гипогликемии (слабость, невозможность переносить физическую нагрузку, расплывчатое изображение перед глазами, онемение ног и т.п.), их отличия от симптомов спортивного напряжения и способам первой помощи при этих осложнениях. Для детей, только приступающих к занятиям спортом, можно рекомендовать набор практических действий, представленный International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, включающий 12 различных разделов и перекликающийся с рекомендациями из других источников.

Практический подход к планированию физических нагрузок у детей с «сидячим» образом жизни, имеющих СД 1-го типа ([20] с изменениями):

1. Идентифицировать барьеры, способные снизить шансы на успешную адаптацию (например, ожидание острой гипогликемии, пробелы в знаниях, родительские барьеры, персональный страх перед трудностями, проблемы с видом своего тела).

2. Поставить специфическую цель (например, улучшить физические возможности, улучшить контроль уровня глюкозы в крови, снизить массу тела, выбрать между безопасностью или производительностью физических нагрузок).

3. Составить четкий график упражнений (например, каждый день, некоторые дни в неделю).

4. Обсудить тип нагрузки и как она влияет на уровень глюкозы.

5. Рассмотреть время занятий, особенно если оно близко к приему пищи или вечернему времени.

При более ранних тренировках снижается опасность ночной гипогликемии.

6. Обсудить план мониторинга глюкозы (только глюкоза натощак или гликированный гемоглобин, время контроля перед, во время и после нагрузки).

7. Спланировать базальную дозу инсулина в виде инъекции или вводимой с помощью помпы, которая будет активна на желаемый период.

8. Спланировать прием пищи и введения инсулина перед физической нагрузкой (время и коррекция всех доз).

9. Спланировать прием пищи и дозы инсулина после нагрузки (время и подобранная доза).

10. Обсудить вероятность отложенной гипогликемии и планировать, как избежать ночную гипогликемию.

11. Запланировать контрольный анализ всех происходящих изменений уровня глюкозы, связанных с физическими нагрузками и возможные изменения в тренировочном процессе.

12. Запланировать анализ общей дозы инсулина через 1–2 нед и оценить изменение чувствительности к инсулину (недостаточно это делать только при плановом посещении клиники, например, через 3 мес).

Примерный уровень глюкозы и тактика по его коррекции перед физическими нагрузками приведены в таблице. Следует подчеркнуть, что предлагаемые меры профилактики гипо- и гипергликемии являются ориентировочными. Каждый пациент должен эмпирическим путем подбирать собственную индивидуальную схему!

В российских клинических рекомендациях по помощи при сахарном диабете допускаются занятия спортом с учетом приведенных выше противопоказаний и мер предосторожности [2]. При этом особо оговаривается владение методами самоконтроля уровня глюкозы в крови и профилактики эпи-

зодов гипогликемии, что не всегда адекватно могут выполнять дети. В связи с этим огромная ответственность возлагается на родителей, опекунов, учителей, тренеров, контролирующих весь процесс занятий — до, во время и после физических нагрузок. Однако, как показывают наблюдения, даже спортивные врачи не располагают подробными знаниями по патофизиологии сахарного диабета, возможностями проводить нагрузочное тестирование с оперативным контролем уровня глюкозы и расчетами по его коррекции. Данные исследования осуществимы только при взаимодействии пациентов со своими лечащими эндокринологами. В результате совместных действий должен быть выработан соответствующий план по возможным объемам, длительности и интенсивности физических нагрузок, а также алгоритмам коррекции возникающих во время нагрузок изменений уровня глюкозы в крови. Только при наличии такого плана, успешно апробированного в процессе его формирования, у спортивного врача появляются основания для допуска ребенка к соответствующим тренировкам. К сожалению, по опыту работы в Клинике спортивной медицины* нам неизвестны подобные планы-рекомендации, представленные кем-либо из пациентов.

Следует помнить, что публикуемые рекомендации носят общий характер, а индивидуальные реакции на физическую активность при сахарном диабете могут значительно варьировать. В связи с этим допустимые физические нагрузки и план лечения (инсулин и питание), основанные к тому же на небольшом количестве клинических исследований, должны быть адаптированы для каждого конкретного пациента, применительно к их целям и необходимой безопасности.

* Филиал №1 ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы».

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Шестакова М.В., Видулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив 2019; 91(10): 4–13. [Shestakova M.V., Vidulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? Terapevticheskii arkhiv 2019; 91(10): 4–13. (in Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М.: УП ПРИНТ, 2019; 211. [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Majorov (eds). Moscow: UP PRINT, 2019; 211. (in Russ.)] DOI: 10.14341/DM221S1
3. De Marco M., de Simone G., Roman M.J., Chinali M., Lee E.T., Calhoun D. et al. Cardiac geometry and function in diabetic or prediabetic adolescents and young adults: the Strong Heart Study. Diabetes Care 2011; 34(10): 2300–2305. DOI: 10.2337/dc11-0191
4. De Oliveira S., Da Cunha Nascimento D., Tibana R.A., de Oliveira S.L., de Sousa Neto I.V., Falleiros R.K. et al. Elevated glycated hemoglobin levels impair blood pressure in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr 2016; 8: 4. DOI: 10.1186/s13098-015-0118-0
5. Fornari E., Maffei C. Treatment of Metabolic Syndrome in Children. Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 10: 702. DOI: 10.3389/fendo.2019.00702
6. Kolb H., Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. BMC Med 2017; 15(1): 131. DOI: 10.1186/s12916-017-0901-x
7. Galler A., Lindau M., Ernert A., Thalemann R., Raile K. Associations between media consumption habits, physical activity, socioeconomic status, and glycemic control in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. Diabetes Care 2011; 34(11): 2356–2359. DOI: 10.2337/dc11-0838
8. Shaibi G.Q., Michalyszyn S.B., Fritschi C., Quinn L., Faulkner M.S. Type 2 diabetes in youth: a phenotype of poor cardio-

- respiratory fitness and low physical activity. *Int J Pediatr Obes* 2009; 4(4): 332–337. DOI: 10.3109/17477160902923341
9. *Sprengeler O., Buck C., Hebestreit A., Wirsik N., Ahrens W.* Sports Contribute to Total Moderate to Vigorous Physical Activity in School Children. *Med Sci Sports Exerc* 2019; 51(8): 1653–1661. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001948
 10. *Hills A.P., King N.A., Armstrong T.P.* The contribution of physical activity and sedentary behaviors to the growth and development of children and adolescents: implications for overweight and obesity. *Sports Med* 2007; 37(6): 533–545. DOI: 10.2165/00007256-200737060-00006
 11. *Pan B., Ge L., Xun Y.Q., Chen Y.J., Gao C.Y., Han X. et al.* Exercise training modalities in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2018; 15(1): 72. DOI: 10.1186/s12966-018-0703-3
 12. *Laine M.K., Eriksson J.G., Kujala U.M., Wasenius N.S., Kaprio J., Bäckmand H.M. et al.* A former career as a male elite athlete – does it protect against type 2 diabetes in later life? *Diabetologia* 2014; 57(2): 270–274. DOI: 10.1007/s00125-013-3105-8
 13. *Harris G.D., White R.D.* The Athlete with Diabetes. *Netter's Sports Medicine* 2018; 33: 229–235.e2.
 14. *Boulé N.G., Haddad E., Kenny G.P., Wells G.A., Sigal R.J.* Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286(10): 1218–1227. DOI: 10.1001/jama.286.10.1218
 15. *Shaibi G.Q., Cruz M.L., Ball G.D., Weigensberg M.J., Salem G.J., Crespo N.C., Goran M.I.* Effects of Resistance Training on Insulin Sensitivity in Overweight Latino Adolescent Males. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38(7): 1208–1215. DOI: 10.1249/01.mss.0000227304.88406.0f
 16. *Kelly L.A., Loza A., Lin X., Schroeder E.T., Hughes A., Kirk A., Knowles A.M.* The effect of a home-based strength training program on type 2 diabetes risk in obese Latino boys. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28(3–4): 315–322. DOI: 10.1515/jpem-2014-0470
 17. Приказ и Приложение №1 к приказу МЗ РФ от 10 августа 2017 г. №514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних». <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=345500&cwi=2365>. Доступно 30.01.2020. [Order and Appendix №1 to the order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated August 10, 2017 №514n “On the procedure for conducting preventive medical examinations of minors”. <https://normativ.kontur.ru/docu-ment?moduleId=1&documentId=345500&cwi=2365>. Available 1/30/2020. (in Russ.)]
 18. Приказ МЗ РФ от 16 мая 2019 г. №302н «Об утверждении порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях». <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=337344&cwi=103>. Доступно 30.01.2020. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of May 16, 2019 №302n “On approval of the procedure for minors to undergo follow-up observation, including during training and education in educational institutions”. <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=337344&cwi=103>. Available 1/30/2020 (in Russ.)]
 19. *Riddell M.C., Perkins B.A.* Type 1 Diabetes and vigorous exercise: applications of exercise physiology to patient management. *Canad J Diabetes* 2006; 30(1): 63–71.
 20. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 Compendium. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018; 19(Suppl 27): 205–226. DOI: 10.1111/pedi.12755
 21. *Yardley J.E., Kenny G.P., Perkins B.A., Riddell M.C., Malcolm J., Boulay P. et al.* Effects of performing resistance exercise before versus after aerobic exercise on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35(4): 669–675. DOI: 10.2337/dc11-1844
 22. *Safran M., Zachazewski J., Stone D.* Instructions for Sports Medicine Patients, 2nd Edition. Saunders, Elsevier Inc., 2011; 1344.
 23. *Suh J., Choi H.S., Kwon A., Chae H.W., Eom S., Kim H.S.* Once-weekly supervised combined training improves neurocognitive and psychobehavioral outcomes in young patients with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 32(12): 1341–1350. DOI: 10.1515/jpem-2019-0120
 24. *Chiang J.L., Maahs D.M., Garvey K.C., Hood K.K., Laffel L.M., Weinzimer S.A. et al.* Type 1 Diabetes in Children and Adolescents: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018; 41(9): 2026–2044. DOI: 10.2337/dci18-0023
 25. Сахарный диабет у детей и подростков – консенсус ISPAD по клинической практике: 2014 год. Пер. с англ. под ред. В.А. Петерковой М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 656. [Diabetes in Children and Adolescents: ISPAD Consensus on Clinical Practice: 2014. Translat. from English under the editorship of V.A. Peterkova. Moscow: GEOTAR-Media, 2016; 656. (in Russ.)]

Поступила: 19.01.20

Received on: 2020.01.19

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.

Анафилаксия и витамин D: ассоциации и перспективы

И.Н. Захарова¹, А.Н. Пампура^{1,2}, М.А. Симакова¹, В.А. Курьянинова³, Л.Я. Климов³, Д.А. Сычев¹

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

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

³ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

Anaphylaxis and vitamin D: associations and perspectives

I.N. Zakharova¹, A.N. Pampura^{1,2}, M.A. Simakova¹, V.A. Kuryaninova³, L.Ja. Klimov³, D.A. Sychev¹

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

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

³Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Во всем мире наблюдается тенденция к росту числа острых системных аллергических реакций, особенно связанных с пищевой аллергией. В ряде исследований зафиксирована связь между распространенностью анафилаксии в популяции и географическим расположением (географической широтой) проживания изучаемой выборки пациентов. Это позволило выдвинуть гипотезу о связи снижения частоты развития анафилаксии с более высоким содержанием витамина D в организме. В настоящее время механизмы, посредством которых витамин D влияет на развитие аллергических заболеваний, до конца не изучены. Эффективность дополнительного приема витамина D в профилактике и лечении атопического дерматита и бронхиальной астмы остается дискуссионной. В статье проанализированы результаты исследований, оценивших возможную ассоциацию между обеспеченностью организма витамином D и анафилаксией.

Ключевые слова: дети, анафилаксия, витамин D, эпидемиология, эпинефрин.

Для цитирования: Захарова И.Н., Пампура А.Н., Симакова М.А., Курьянинова В.А., Климов Л.Я., Сычев Д.А. Анафилаксия и витамин D: ассоциации и перспективы. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 31–36. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-31-36

Worldwide there is a tendency of increasing acute systemic allergic reactions, especially those associated with food allergies. Numerous studies have revealed a relationship between the prevalence of anaphylaxis in the population and the geographical location (latitude) of the patient. This fact produced the hypothesis of an association between the anaphylaxis frequency reduction due to the higher contents of vitamin D. At the moment the role of vitamin D has not been fully studied in the development of allergic diseases. The effectiveness of additional vitamin D in the prevention and treatment of atopic dermatitis and bronchial asthma remains debatable. The article analyzes the data of possible association between vitamin D and anaphylaxis.

Key words: children, anaphylaxis, vitamin D, epidemiology, epinephrine.

For citation: Zakharova I.N., Pampura A.N., Simakova M.A., Kuryaninova V.A., Klimov L.Ja., Sychev D.A. Anaphylaxis and vitamin D: associations and perspectives. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65:(5): 31–36 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-31-36

Анафилаксия – острая генерализованная или системная реакция гиперчувствительности, представляющая потенциальную угрозу для жизни [1]. Тяжесть возникающих при анафилаксии реакций определяет интерес ученых к данным о ее распространенности, летальности, методам диагностики и лечения, вопросам профилактики. Статистические данные о частоте развития анафилаксии, а также о

летальности от нее различаются в разных странах и в настоящее время подвергаются переоценке [2, 3]. Это, в частности, связано с отсутствием общепризнанного определения и единодушного принятия медицинским сообществом диагностических критериев анафилаксии.

На основании общепринятых клинических критериев анафилаксии, предложенных на симпозиуме

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Захарова Ирина Николаевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0003-4200-4598 e-mail: zakharova-irina@yandex.ru

Симакова Мария Александровна – асп. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-7994-3751

Сычев Дмитрий Алексеевич – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-4496-3680

123242 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Пампура Александр Николаевич – д.м.н., проф. кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, рук. отдела аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-5039-8473 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Курьянинова Виктория Александровна – к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0731-7153

Климов Леонид Яковлевич – д.м.н., доц., зав. кафедрой факультетской педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7248-1614

355017 Ставрополь, ул. Мира, д. 310

в 2005 г. (Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network – NIAID/FAAN), диагноз анафилаксии устанавливают в случае, если имеется хотя бы один из трех перечисленных клинических критериев [1]:

1. Острая реакция (от нескольких минут до нескольких часов), вовлекающая кожу и/или слизистые оболочки (например, генерализованная крапивница, зуд, приливы, отек губ или языка), и хотя бы один из следующих критериев:

а) респираторные симптомы (например, диспноэ, бронхоспазм, стридор, гипоксемия и пр.);

б) снижение артериального давления и ассоциированные с ним симптомы поражения органов-мишеней (например, гипотензия, коллапс, синкопе и пр.).

2. Два события или более из нижеперечисленного происходят сразу (от минут до нескольких часов) после воздействия вероятного аллергена:

а) вовлечение кожи и/или слизистой оболочки (например, генерализованная крапивница, зуд, приливы, отек губ или языка и пр.);

б) респираторные симптомы (например, диспноэ, бронхоспазм, стридор, гипоксия и пр.);

в) снижение артериального давления и ассоциированные с ним симптомы поражения органов-мишеней (например, гипотензия, коллапс, синкопе и пр.).

г) персистирующие желудочно-кишечные симптомы (например, спастические боли в животе, рвота).

3. Снижение артериального давления после воздействия известного аллергена в течение минут – нескольких часов.

а) дети: снижение систолического артериального давления более чем на 30% от нормы (оценивается в соответствии с возрастом – низкое систолическое артериальное давление у детей: <70 мм рт. ст. – от 1 мес до 1 года; <[70 мм рт. ст. + (2 · возраст)] – от 1 до 10 лет; <90 мм рт. ст. – от 11 до 17 лет);

б) взрослые: снижение систолического артериального давления <90 мм рт. ст. либо более чем на 30% от обычного значения.

Согласно мнению экспертного совета NIAID/FAAN установление таких клинических критериев позволило идентифицировать случаи анафилаксии с высокой точностью, дополнительно проанализировать данные о наиболее эффективном лечении заболевания и наметить исследовательские потребности в этой области [1].

В 2006 г. группой экспертов Американской академии аллергии, астмы и иммунологии было предложено в качестве индикатора анафилаксии для эпидемиологических исследований использовать количество рецептов, выписанных/предъявленных на аутоинъекторы с эпинефрином [4]. Необходимо подчеркнуть, что данные о распространенности анафилаксии, полученные согласно количеству выписанных рецеп-

тов, были ожидаемо выше, чем в случае постановки диагноза на основании клинических критериев. Объяснение этому лежит в плоскости лекарственного обеспечения больных с высоким риском развития анафилаксии, а также осознания специалистами юридической ответственности в случае развития фатального исхода.

Оценка распространенности анафилаксии по такому дополнительному критерию выявила интересную закономерность: чем выше географическая широта проживания исследуемой популяции, тем больше распространенность в ней анафилаксии [5]. Впоследствии такая зависимость частоты выявления анафилаксии от обеспеченности организма витамином D/уровня инсоляции в регионе проживания была подтверждена и в других исследованиях [6–11]. Это позволило с учетом известных иммунологических свойств витамина D выдвинуть гипотезу о влиянии низкой обеспеченности организма витамином D на частоту и степень тяжести анафилаксии [12]. В то же время дефицит витамина D широко распространен по всему миру; известны и предикторы недостаточной обеспеченности витамином D у детей и взрослых [13–15].

Эти факты, наряду с тенденцией к увеличению распространенности анафилаксии по всему миру, определяют необходимость дальнейшего изучения влияния витамина D на частоту развития системных аллергических реакций. Для определения стратегии планирования подобных клинических исследований и последующего формирования практических рекомендаций необходим максимально объективный анализ проведенных исследований.

Цель обзора – анализ результатов опубликованных к настоящему времени исследований, посвященных взаимосвязи обеспеченности организма витамином D и распространенности анафилаксии. Следует отметить, что в приведенных в данном обзоре проспективных исследованиях имеется ряд ограничений, связанных с включением в анализ случаев анафилаксии, зарегистрированных до принятия современных критериев диагноза, а также с затруднениями, возникающими при кодировании анафилаксии по системе МКБ-10 [1].

В 2007 г. Jг.С. Samargo и соавт. [5] показали разницу по количеству выписанных в 2004 г. аутоинъекторов с эпинефрином во всех штатах США – большее количество рецептов выписано в северных штатах, чем в южных, причем данная тенденция сохранилась как при оценке абсолютного количества выписанных аутоинъекторов, так и при перерасчете среднего показателя на 1000 жителей штата [5]. Многофакторный анализ, включающий процент женского населения штата, количество медицинских работников (особенно аллергологов) на 1000 человек населения и частоту назначения лекарственных препаратов в целом, не выявил статистически значимого влияния перечисленных социально-демографических показа-

телей на наблюдаемый градиент север/юг. Исследование имело ряд ограничений, связанных с недоступностью данных по всем штатам об обеспеченности витамином D: в своей работе ученые использовали показатели заболеваемости меланомой в качестве общепризнанного дополнительного критерия воздействия солнца и соответственно косвенно свидетельствующего об обеспеченности витамином D. Тем не менее проживание на северо-востоке США было самым сильным независимым предиктором количества рецептов на эпинефриновые аутоинъекторы на 1000 человек населения [5].

Подобные работы по изучению регионального распределения количества выписанных эпинефриновых аутоинъекторов и госпитализации в связи с анафилаксией проведены в ряде других стран. Так, в 2009 г. R. Mullins и соавт. [6] оценили географическое распределение частоты госпитализаций по поводу анафилаксии и количества выписанных рецептов на эпинефрин в Австралии [6]. Количество выписанных рецептов (на 100 тыс. населения в год) были больше для детей от рождения до возраста 4 лет ($n=951$) и для детей в возрасте от 5 до 14 лет ($n=1024$) по сравнению с теми, кто старше 15 лет (среднее значение по возрасту $n=324$). Большее количество эпинефриновых аутоинъекторов было выписано в южных широтах (меньше солнечного света в Австралии) по сравнению с северными регионами. Многофакторный анализ, учитывающий средний возраст, пол, гражданство, страну рождения, средний еженедельный доход семьи, этническую принадлежность, долю коренного населения, показатели достатка, образования или доступа к медицинской помощи, не ослаблял взаимосвязь между географической широтой проживания популяции и частотой назначения эпинефриновых аутоинъекторов [6]. Необходимо отметить, что, по мнению австралийских специалистов, наличие у больного симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта и кожи при пищевой аллергии без симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы и/или дыхательных путей не является анафилаксией и не требует введения эпинефрина. Другими словами, рецепты выписывались преимущественно детям с анафилаксией, проявлявшейся симптомами поражения респираторной и сердечно-сосудистой систем. Вместе с тем не представляется возможным исключить данные о выписке эпинефрина детям, имевшим только риск развития анафилаксии [16]. Следует отметить, что частота назначения эпинефрина в австралийском исследовании была выше у детей младшего возраста. В данной возрастной группе этиологическим триггером анафилаксии чаще всего служили пищевые аллергены [6, 17].

Сходные результаты несколько позднее получила другая группа исследователей, проанализировав данные госпитализации и обращения за неотложной помощью в связи с анафилаксией – распространен-

ность пищевой анафилаксии на севере США была почти в 2 раза выше, чем на юге (0,31 против 0,17; относительный риск – ОР 1,81; 95% доверительный интервал – ДИ 1,66–1,98; $p<0,001$) [7]; оценка показателей за более длительный промежуток времени выявила сходные результаты (ОР 1,33; 95% ДИ 1,14–1,56; $p<0,001$) [8].

В настоящее время имеются данные об ассоциации сезона рождения с обеспеченностью организма витамином D: дети, рожденные в зимне-весенний сезон, имеют более низкий уровень витамина D, а также риск сохранения низкого уровня витамина D в последующем [18, 19]. В 2010 г. M. Vassallo и соавт. [9] определили зависимость частоты госпитализации детей с пищевой анафилаксией от сезона рождения ребенка. В совокупности дети, госпитализированные по поводу пищевой анафилаксии за период с 1 января 2000 г. по 31 декабря 2008 г., рождались чаще осенью/зимой, чем весной/летом (54% против 46%; $p<0,001$) [9].

Демографические характеристики и случаи госпитализации в связи с анафилаксией детей в период с 2001 по 2010 г. в Чили были представлены R. Hoyos-Bachiloglu и соавт. [10], показавшими статистически значимый градиент увеличения распространенности анафилаксии в южных регионах, более удаленных от экватора по сравнению с северными ($p=0,01$). Была выявлена сильная корреляция между дозой солнечной радиации в зависимости от географической широты региона с распространенностью анафилаксии в этом регионе ($p=0,009$). Учитывая возможность особенностей кодировки анафилаксии по МКБ-10 (например, попадание больных с анафилаксией в статистическую группу ангионевротического отека), в данном исследовании также провели повторную оценку взаимосвязи обеспеченности организма витамином D с учетом госпитализаций по поводу ангионевротического отека. И географическая широта, и количество солнечного излучения были в значительной степени связаны с частотой госпитализации по поводу ангионевротического отека ($p=0,006$ и $p=0,004$ соответственно). При объединении случаев анафилаксии и ангионевротического отека была выявлена более сильная, чем при оценке только случаев анафилаксии, связь географической широты проживания и солнечной радиации с частотой госпитализаций [10].

В 2015 г. S.-H. Kim и соавт. [11] проанализировали взаимосвязь обеспеченности организма витамином D с частотой возникновения пищевой анафилаксии, используя доступные статистические данные медицинского страхования, которым широко охвачено население Южной Кореи. В этом исследовании было показано, что средний уровень витамина D в сыворотке крови был очень низким – в целом 17,0 нг/мл (95% ДИ 16,7–17,2 нг/мл). Риск развития пищевой анафилаксии был в 1,2 раза выше в городских реги-

онах (Сеул, Чунгбук, Инчонен, Чунгнам, Канвондо, Кенги, Чеджу и Кванджу) со среднегодовой солнечной радиацией 4470,2 (180,2) МДж/м² по сравнению с сельскими областями (Ульсан, Кенбук, Чонбук, Чоннам, Кеннам, Пусан, Тэджон и Тэгу), в которых солнечное излучение оценивалось на уровне 5217,9 (105,9) МДж/м² (ОР 1,23; 95% ДИ 1,09–1,39; $p < 0,001$) [11]. Это единственное в настоящее время исследование, для которого доступны данные об обеспеченности витамином D включенной в исследование популяции.

Безусловно, данные об обеспеченности организма витамином D необходимы для подтверждения его профилактической роли в развитии анафилаксии, так как эпидемиологические исследования не дают достаточную доказательную базу для формирования практических рекомендаций. Более того, на результаты эпидемиологических исследований влияет множество факторов, таких как социально-экономический и этнический. В Великобритании частота госпитализаций по поводу анафилаксии была значительно ниже на севере ($\approx 56^\circ$ северной широты), чем на юге ($\approx 50^\circ$ северной широты), и это отчасти объяснялось социально-экономическими различиями (доход семьи, проживание в сельской или городской местности, возраст и пол) между указанными регионами [20].

По данным исследования социально-экономических, расовых и этнических факторов, в школах штата Массачусетс страдающим аллергией на арахис, лесной орех или укусы насекомых детям из числа национальных меньшинств выписано значительно меньше доз адреналина, чем детям белых американцев [13]. Помимо этого, требуется изучение конкретного уровня витамина D как предиктора риска возникновения анафилаксии, поскольку пока нет единого мнения об оптимальном уровне этого витамина, необходимого для адекватной работы иммунной системы.

В России до сих пор отсутствуют эпидемиологические данные о распространенности анафилаксии как у детей, так и у взрослых. Вместе с тем информация об удельной доле триггеров анафилаксии среди детей, госпитализированных вне острого эпизода в отделение аллергологии 3-го уровня, свидетельствует о преобладании пищевой аллергии (более 80%), а частота развития системной угрожающей жизни реакции на конкретный пищевой триггер зависит от возраста пациентов. Основными триггерами пищевой анафилаксии у детей служили аллергены коровьего молока (40%), рыбы/морепродуктов (33%), орехов деревьев (24%), куриного яйца (21%), фруктов (20%) и арахиса (10%) [14]. Таким образом, это распределение причин анафилаксии у детей в Российской Федерации в целом соответствует данным, полученным в детской популяции других стран. Информация о распространенности и этиологии ана-

филаксии у взрослых в Российской Федерации в рамках отделения неотложной помощи или аллергологии отсутствует.

Распространенность дефицита витамина D у детей в России изучена в ряде многоцентровых клинических исследований [21, 22] и отражена в принятой Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2018) [23]. По данным многоцентрового клинического исследования «РОДНИЧОК», только у каждого третьего ребенка в возрасте 1–3 года был определен нормальный уровень 25(OH)D (>30 нг/мл). У 300 (24,4%) детей содержание 25(OH)D в плазме крови указывало на недостаточность витамина D, у 513 (41,7%) – на его дефицит [21]. В подростковой популяции недостаточность витамина D (<30 нг/мл) выявлена у 336 детей (93,3%), из которых 79 (23,5%) имели тяжелый дефицит и только у 6,7% детей продемонстрирована достаточная обеспеченность витамином D [22]. Содержание 25(OH)D сыворотки крови менее 10 нг/мл определялось как тяжелый дефицит витамина D; уровень от 10 до 20 нг/мл – как дефицит; от 20 до 30 нг/мл – недостаточность; адекватный уровень витамина D соответствовал более 30 нг/мл [23].

Началу изучения иммунологических свойств витамина D положило обнаружение рецепторов витамина D (VDR) на поверхности ряда клеток иммунной системы, включая моноциты, Т- и В-лимфоциты [24]. Витамин D синтезируется путем преобразования D_3 в коже под воздействием ультрафиолета или после приема D_2 или D_3 . Затем он гидроксидируется в печени в 25-гидроксивитамин D (25(OH)D), который циркулирует в комплексе с витамин D-связывающим белком, а затем превращается в почках в его активную форму – 1,25-дигидроксивитамин D. Витамин D может стимулировать Т-регуляторные клетки к секреции интерлейкина-10, тем самым снижая активность Th2-иммунного ответа [25]. Уровень витамина D коррелировал с количеством Т-клеток Foxp3+, а применение дополнительно витамина D повышало количество Т-клеток Foxp3+ в сыворотке крови [26] и дыхательных путях у больных бронхиальной астмой [27].

К.Н. Yip и соавт. [28] *in vitro* показали, что тучные клетки мыши и человека могут локально преобразовывать 25(OH)D в $1,25(OH)_2D$ через активность CYP27B1. Кроме того, оба метаболита могут подавлять опосредованную иммуноглобулином E продукцию тучными клетками человека провоспалительных медиаторов в зависимости от генотипа VDR. Установлено, что эти метаболиты значительно снижают опосредованную иммуноглобулином E пассивную реакцию кожной анафилаксии [28].

В 2015 г. А. Jones и соавт. [29] выявили ассоциацию между более высоким уровнем витамина D у младенцев при рождении и более низким профилем цитокинов интерлейкина-5 и интерлейкина-13 к аллергенам

клещей домашней пыли в возрасте 6 мес ($p < 0,001$ и $p = 0,003$ соответственно). Кроме того, более высокий уровень 25(OH)D в пуповинной крови был связан со снижением риска возникновения экземы через 6 мес ($p = 0,011$) и 12 мес ($p = 0,034$) [29].

В отношении ряда других аллергических заболеваний — пищевой аллергии, атопического дерматита и астмы — профилактический потенциал витамина D более изучен в интервенционных исследованиях, однако некоторые результаты носят противоречивый характер [30–32]. Наибольший профилактический эффект дополнительного приема витамина D был выявлен для снижения степени тяжести атопического дерматита [31] и профилактики тяжелых приступов бронхиальной астмы [32].

Все эти исследования предполагают, что частота возникновения анафилаксии может варьировать в зависимости от географической широты проживания пациента и дополнительно подтверждает возможную роль инсоляции и витамина D в развитии анафилаксии. В то же время проживание на территории, расположенной в более удаленных от экватора широтах, не всегда отражает реальную картину обеспеченности витамином D, поэтому необходимы дополнительные исследования для изучения взаимосвязи уровня кальцидиола в сыворотке крови в популяции с тяжестью аллергических реакций.

При рассмотрении сезонности частоты возникновения анафилаксии в связи с большим количеством солнечного света летом и соответственно более высо-

кими уровнями витамина D в крови необходимо учитывать этиологический фактор анафилаксии. Данные приведенных исследований подчеркивают большее влияние витамина D на пищевую анафилаксию, не имеющую сезонных особенностей в частоте возникновения, и это тоже следует принимать во внимание при планировании клинических исследований. В связи с описанными ограничениями исследований, а также отсутствием полного понимания механизмов, посредством которых витамин D реализует свои иммунные эффекты, необходимо также рассмотреть другие факторы, влияющие на частоту развития анафилаксии.

С учетом явной тенденции к росту распространенности анафилаксии и ее потенциально угрожающим жизни характером крайне актуальной представляется разработка биомаркеров, позволяющих прогнозировать развитие данного заболевания, его тяжесть, ответ на терапию и т.д. [33]. Вероятно, одним из перспективных биомаркеров анафилаксии с точки зрения организации системы ее профилактики является витамин D. Более того, в случае подтверждения значимой ассоциации низкой обеспеченности организма витамином D с эпидемиологическими характеристиками анафилаксии возможно проведение интервенционного исследования с использованием данного препарата. Не вызывает сомнения, что для формирования четких клинических рекомендаций требуется анализ крупных, хорошо спланированных клинических и лабораторных исследований.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Sampson H.A., Muñoz-Furlong A., Campbell R.L., Adkinson N.F. Jr., Bock S.A., Branum A. et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2): 391–397. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.1303
2. Turner P.J., Worm M., Ansotegui I.J., El-Gamal Y., Rivas M.F., Fineman S., WAO Anaphylaxis Committee. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *The World Allergy Organ J* 2019; 12(10): 100066. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100066
3. Tanno L.K., Bierrenbach A.L., Simons F., Cardona V., Thong B.Y., Molinari N., & on behalf the Joint Allergy Academies. Critical view of anaphylaxis epidemiology: open questions and new perspectives. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14: 12. DOI: 10.1186/s13223-018-0234-0
4. Lieberman P., Camargo C.A., Bohle K., Jick H., Miller R.L., Sheikh A., Simons F.E.R. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Annals of Allergy, Asthma Immunol* 2006; 97(5): 596–602. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61086-1
5. Camargo C.A., Clark S., Kaplan M.S., Lieberman P., Wood R.A. Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: The potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120 (1): 131–136. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.03.049
6. Mullins R.J., Clark S., Camargo C.A. Regional variation in epinephrine autoinjector prescriptions in Australia: more evidence for the vitamin D-anaphylaxis hypothesis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103(6): 488–495. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60265-7
7. Sheehan W.J., Graham D., Ma L., Baxi S., Phipatanakul W. Higher incidence of pediatric anaphylaxis in northern areas of the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(4): 850–2.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.06.044
8. Rudders S.A., Espinola J.A., Camargo C.A. Jr. North-south differences in US emergency department visits for acute allergic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104(5): 413–416. DOI: 10.1016/j.anai.2010.01.022
9. Vassallo M.F., Banerji A., Rudders S.A., Clark S., Camargo C.A. Season of birth and food-induced anaphylaxis in Boston. *Allergy* 2010; 65(11): 1492–1493. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02384.x
10. Hoyos-Bachiloglu R., Morales P.S., Cerda J., Talesnik E., González G., Camargo C.A., Borzutzky A. Higher latitude and lower solar radiation influence on anaphylaxis in Chilean children. *Ped Allergy Immunol* 2014; 25(4): 338–343. DOI: 10.1111/pai.12211
11. Kim S.-H., Ban G.-Y., Park H.-S., Kim S., Ye Y.-M. Regional differences in vitamin D levels and incidence of food-induced anaphylaxis in South Korea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 116(3): 237–243.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2015.12.021

12. *Taback S.P., Simons F.E.* Anaphylaxis and vitamin D: a role for the sunshine hormone? [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120 (3): 532]. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(1): 128–130. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.05.020
13. *Hannaway P.J., Connelly M.E., Cobbett R.M., Dobrow P.J.* Differences in race ethnicity, and socioeconomic status in schoolchildren dispensed injectable epinephrine in 3 Massachusetts school districts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 143–148. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61203-3
14. *Esakova N.V., Treneva M.S., Okuneva T.S., Pampura A.N.* Food anaphylaxis: reported cases in Russian Federation children. *Am J Public Health Res* 2015; 5: 187–191. DOI: 10.12691/ajphr-3-5-2
15. *Holick M.F.* The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18(2): 153–165. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1
16. <https://www.allergy.org.au/hp/papers/acute-management-of-anaphylaxis-guidelines>
17. *Пампура А.Н., Есакова Н.В.* Анафилаксия у детей: проблемы и пути их решения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020; 65(3): 5–10. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-5-XX [Pampura A.N., Esakova N.V. Anaphylaxis in children: problems and solutions. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2020; 65(3): 5–10. (in Russ.)]
18. *Keet C.A., Matsui E.C., Savage J.H., Neuman-Sunshine D.L., Skripak J., Peng R.D., Wood R.A.* Potential mechanisms for the association between fall birth and food allergy. *Allergy* 2012; 67(6): 775–782. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02823.x
19. *Vinkhuyzen A., Eyles D.W., Burne T.H., Blanken L., Kruihof C.J., Verhulst F. et al.* Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: The Generation R Study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 164: 161–167. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.018
20. *Sheikh A., Alves B.* Age, sex, geographical and socio-economic variations in admissions for anaphylaxis: analysis of four years of English hospital data. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1571–1576. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2001.01203.x
21. *Захарова И.Н., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Яцык Г.В., Малавская С.И., Вахлова И.В. и др.* Результаты многоцентрового исследования «РОДНИЧОК» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2015; 94(1): 62–67. [Zakharova I.N., Mal'tsev S.V., Borovik T.E., Jatsyk G.V., Mal'yavskaya S.I., Vahlova I.V. et al. Results of a multicenter research «RODNICHOK» for the study of vitamin D insufficiency in infants in Russia. *Pediatriya. Zhurnal im G.N. Speranskogo* 2015; 94(1): 62–67. (in Russ.)]
22. *Захарова И.Н., Творогова Т.М., Громова О.А., Евсеева Е.А., Лазарева С.И., Майкова И.Д., Сугян Н.Г.* Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве. *Педиатрическая фармакология* 2015; 12(5): 528–531. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1453 [Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Gromova O.A., Evseyeva E.A., Lazareva S.I., Sugyan N.G. Vitamin D insufficiency in adolescents: results of year-round screening in Moscow. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2015; 12(5): 528–531. (in Russ.)]
23. *Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Вахлова И.В., Горелов А.В., Гуменюк О.И., Гусев Е.И. и др.* Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков российской федерации: современные подходы к коррекции». М., 2018; 96. [Zakharova I.N., Borovik T.E., Vakhlova I.V., Gorelov A.V., Gumenyuk O.I., Gusev E.I. et al. National program «Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction». Moscow, 2018; 96. (in Russ.)]
24. *Provvedini D.M., Tsoukas C.D., Deftos L.J., Manolagas S.C.* 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983; 221(4616): 1181–1183. DOI: 10.1126/science.6310748
25. *Xystrakis E., Kusumakar S., Boswell S., Peek E., Urry Z., Richards D.F. et al.* Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J Clin Invest* 2006; 116(1): 146–155. DOI: 10.1172/JCI21759
26. *Chambers E.S., Nanzer A.M., Richards D.F., Ryanna K., Freeman A.T., Timms P.M. et al.* Serum 25-dihydroxyvitamin D levels correlate with CD4(+) Foxp3(+) T-cell numbers in moderate/severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(2): 542–544. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.04.022
27. *Urry Z.L., Chambers E.S., Xystrakis E., Dimeloe S., Richards D.F., Gabryšová L. et al.* The role of 1α, 25-dihydroxyvitamin D3 and cytokines in the promotion of distinct Foxp3+ and IL-10+ CD4+ T cells. *Eur J Immunol* 2012; 42(10): 2697–2708. DOI: 10.1002/eji.201242370
28. *Yip K.H., Kolesnikoff N., Yu C., Hauschild N., Taing H., Biggs L. et al.* Mechanisms of vitamin D metabolite repression of IgE-dependent mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(5): 1356–1364, 1364.e1–14. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.030
29. *Jones A.P., D'Vaz N., Meldrum S., Palmer D.J., Zhang G., Prescott S.L.* 25-hydroxyvitamin D3 status is associated with developing adaptive and innate immune responses in the first 6 months of life. *Clin Exp Allergy* 2015; 45(1): 220–231. DOI: 10.1111/cea.12449
30. *Peters R.L., Neeland M.R., Allen K.J.* Primary Prevention of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17(8): 52. DOI: 10.1007/s11882-017-0718-x
31. *Kim M.J., Kim S.N., Lee Y.W., Choe Y.B., Ahn K.J.* Vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2016; 8(12): 789. DOI: 10.3390/nu8120789
32. *Martineau A.R., Cates C.J., Urashima M., Jensen M., Griffiths A.P., Nurmatov U. et al.* Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9(9): CD011511. DOI: 10.1002/14651858.CD011511.pub2
33. *Yu J.E., Lin R.Y.* The epidemiology of anaphylaxis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 54(3): 366–374. DOI: 10.1007/s12016-015-8503-x

Поступила: 15.07.20

Received on: 2020.07.15

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Прогностическая значимость шкал pSOFA и PELOD 2 в отношении риска летального исхода у пациентов неонатальных отделений интенсивной терапии

Г.А. Кудинова¹, П.И. Миронов², А.У. Лекманов³

¹ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

³Научно-исследовательский институт клинической хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Prognostic value of the pSOFA and PELOD 2 scales in assessing the risk of death in neonatal intensive care units

G.A. Kudinova¹, P.I. Mironov², A.U. Lekmanov³

¹Republican Children's Clinical Hospital, Ufa, Russia;

²Bashkortostan State Medical University, Ufa, Russia;

³Pirogov Research Institute of Clinical Surgery, Moscow, Russia

Цель исследования. Оценка дискриминационной способности шкал PELOD 2 и pSOFA в условиях многопрофильного неонатального отделения интенсивной терапии.

Материал и методы. Дизайн исследования — проспективное, наблюдательное, одноцентровое. Конечные точки — оценка тяжести состояния по шкалам PELOD 2 и pSOFA; 28-дневная выживаемость. В разработку включен 121 пациент.

Результаты. Исследование дискриминационной мощности шкал показало, что все они имеют хорошее качество модели. В то же время оценочная система pSOFA обладает статистически значимо большей ($p < 0,05$) площадью под ROC-кривой ($0,903 \pm 0,09$). Проведенный анализ не обнаружил достоверных различий по характеристике суррогатных конечных точек между сравниваемыми шкалами при сопоставимых точках разделения риска смерти ($p < 0,05$).

Заключение. Высокая дискриминационная способность шкалы pSOFA позволяет рекомендовать ее для клинического использования в условиях неонатальных отделений интенсивной терапии.

Ключевые слова: новорожденные, тяжесть состояния, шкалы pSOFA, PELOD 2, валидность.

Для цитирования: Кудинова Г.А., Миронов П.И., Лекманов А.У. Прогностическая значимость шкал pSOFA и PELOD 2 в отношении риска летального исхода у пациентов неонатальных отделений интенсивной терапии. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 37–41. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-37-41

Objective. To assess the discriminatory ability of the PELOD 2 and pSOFA scales in the conditions of multidisciplinary neonatal intensive care unit.

Material and methods. It is a prospective, observational, single-center study. The end points are to assess the severity of the condition on the PELOD 2 and pSOFA scales; 28-day survival. The study includes 121 patients.

Results. While studying the discriminating power of the scales we have found that all scales have good model quality. At the same time, the pSOFA evaluation system has a statistically more significant ($p < 0.05$) area under the ROC curve (0.903 ± 0.09). Our analysis has not found significant differences in the characteristics of surrogate endpoints between the compared scales in the conditions of comparable points of separation of death risks ($p < 0.05$).

Conclusion. The high discrimination ability of the pSOFA scale allows us to recommend it for clinical use in neonatal intensive care units.

Key words: newborns, severity of the condition, pSOFA and PELOD 2 scales, validity.

For citation: Kudinova G.A., Mironov P.I., Lekmanov A.U. Prognostic value of the pSOFA and PELOD 2 scales in assessing the risk of death in neonatal intensive care units. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 37–41 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-37-41

Характеристика как краткосрочных, так и долгосрочных функциональных исходов у пациентов,

находящихся в критическом состоянии, и выявление факторов риска, связанных с этими исходами, имеет большое значение для улучшения качества интенсивной терапии [1]. Идентификация модифицируемых факторов риска может обеспечить выбор терапевтической тактики, основанный на знании доказательных предикторов неблагоприятного исхода болезни, и оптимизировать долгосрочные результаты лечения [2, 3]. Поэтому одним из обоснованных путей улучшения исходов интенсивной терапии является корректная стратификация риска летального исхода [4]. Наиболее часто с данной целью используются оценочные системы, основанные на многофакторном анализе отклонений физиологических параметров организма. Эти системы отличаются друг от друга

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Кудинова Гузель Амировна — зав. отделением Республиканской детской клинической больницы,

ORCID: 0000-0002-5219-9985

450106 Уфа, улица Степана Кувыкина, д. 98

Миронов Петр Иванович — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Башкирского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-9016-9461

e-mail: mironovpi@mail.ru

450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3

Лекманов Андрей Устинович — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела хирургии детского возраста НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова,

ORCID: 0000-0003-0798-1625

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

числом и набором клинико-лабораторных признаков, а также особенностями их градации. По своей сути шкалы оценки тяжести состояния – это формализованный статистический алгоритм прогнозирования наиболее вероятного исхода патологического состояния.

В последние годы в качестве формализованных балльных оценочных систем в педиатрических отделениях интенсивной терапии все чаще используются шкалы, позволяющие осуществлять динамическую оценку степени полиорганной дисфункции – PELOD 2 и pSOFA [5, 6]. Оценка степени дисфункций органов может быть использована для определения риска у пациентов в клинических и исследовательских целях [4–7]. Кроме того, степень полиорганной дисфункции может быть предиктором новой, долгосрочной заболеваемости после критического заболевания [8]. Разработчики этих шкал указывают на то, что их можно использовать также у тяжелобольных доношенных новорожденных [5, 6]. В то же время оценка валидности этих оценочных систем в отечественной неонатальной интенсивной терапии еще не осуществлялась.

Цель статьи: оценка дискриминационной способности шкал PELOD 2 и pSOFA в условиях многопрофильного неонатального отделения интенсивной терапии.

Характеристика детей и методы исследования

Дизайн исследования – проспективное, обсервационное, одноцентровое. Критерии включения: пациенты многопрофильного неонатального отделения интенсивной терапии, наличие очага инфекции; завершение хирургического лечения в объеме неотложных и срочных оперативных вмешательств. Критерии исключения: экстремально низкая масса тела, смерть в первые 24 ч госпитализации. Сроки исследования – с 01.06.2019 по 31.11.2019. Конечные точки – тяжесть состояния по шкалам PELOD 2 и pSOFA, 28-дневная выживаемость.

Исследование осуществлялось на базе многопрофильного неонатального отделения интенсивной терапии Республиканской детской клинической больницы г. Уфа. Критериям включения и исключения соответствовал 121 новорожденный. Клинико-демографическую характеристику пациентов, включенных в исследование, отражает табл. 1.

Выборочные параметры представлены в виде M – среднее, s – стандартное отклонение, n – объем анализируемой подгруппы, p – достигнутый уровень значимости, 95% ДИ – 95% доверительный интервал. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5%. Нормальность распределения признаков проверяли критерием Колмогорова–Смирнова. Непрерывные переменные были оценены с помощью U-теста Манна–Уитни. Мы измерили отношения правдоподобия наличия

события при превышении значения критерия точки разделения и в отсутствие события при значении критерия ниже выбранной точки разделения. Дискриминационную способность исследуемых шкал изучали с помощью Receiver-Operating Characteristic (ROC)-анализа на основе вычисления достоверности различий между площадями ROC-кривых. Использовали программы Microsoft Excel («Graphpad Software», Сан-Диего, Калифорния, США) и MedCalc (v 7.1.0.0; «MedCalc Software», Бельгия).

Результаты и обсуждение

Результаты сравнительного анализа реальной летальности и предполагаемой на основании оценок, полученных с помощью указанных шкал, а также дискриминационная мощность этих оценочных систем представлены в табл. 2. Эти данные свидетельствуют, что обе шкалы оценки тяжести состояния позволяют очень точно отличать умерших новорожденных от выживших ($p < 0,01$).

Таблица 1. Характеристика популяции исследуемых пациентов

Table 1. Characteristic of the study patient population

| Характеристика | Значение |
|-----------------------------------|----------------------------|
| Число пациентов | 121 |
| Возраст, сут | 8,1±3,9 (1–22) |
| Масса тела, г | 2682,8±911,3 (600–4360) |
| Умерли | 12 (9,9%) |
| Мужской пол | 64 (52,9%) |
| Врожденная пневмония | 71 (58,7%) |
| Язвенно-некротический энтероколит | 36 (29,8%) |
| Ранний сепсис | 7 (5,8%) |
| Поздний сепсис | 6 (5,7%) |

Таблица 2. Основные характеристики риска смерти у исследуемых новорожденных

Table 2. The main characteristics of the risk of death in the studied newborns (n=121)

| Характеристика | Шкала оценки степени выраженности полиорганной дисфункции | |
|----------------------------------|---|------------|
| | pSOFA | PELOD 2 |
| Средний балл, выжившие | 8,06±1,21 | 7,34±1,40 |
| Средний балл, погибшие | 13,59±1,12 | 12,40±1,91 |
| Площадь под ROC-кривой (AUG ROC) | 0,903±0,09 | 0,865±0,01 |
| Достоверность различий AUG ROC | $p < 0,05$ (t=0,127) | |
| Точка разделения риска смерти | 9 баллов | 5 баллов |

Исследование дискриминационной мощности шкал показало, что все они имеют хорошее качество модели. В то же время оценочная система pSOFA обладает статистически значимо большей площадью под ROC-кривой. Для более полного подтверждения представленного нами вывода мы осуществили анализ ассоциаций суррогатных клинических исходов в зависимости от точек разделения риска смерти в исследуемых шкалах (табл. 3).

Приенные в табл. 3 данные указывают на то, что при использовании шкалы pSOFA отмечаются достоверные различия по длительности искусственной вентиляции легких у выживших новорожденных, длительности инотропной поддержки у умерших детей. Обе оценочные системы неточно прогнозируют длительность лечения в отделении интенсив-

ной терапии и сроки стационарного лечения умерших. Таким образом, обе эти шкалы оценки тяжести состояния рассчитаны на краткосрочный прогноз только в условиях отделения интенсивной терапии; они дают прогноз выживаемости несколько точнее, чем вероятность развития летального исхода.

Затем мы оценили, имеются ли статистически значимые различия между анализируемыми шкалами в зависимости от точек разделения риска смерти (табл. 4). Проведенный анализ не обнаружил достоверных различий в характеристике суррогатных конечных точек между сравниваемыми шкалами в условиях сопоставимых точек разделения риска смерти.

Таким образом, в проведенном нами исследовании наиболее приемлемые результаты, полученные при общепопуляционном анализе прогноза исхода

Таблица 3. Значения суррогатных клинических исходов у исследуемых детей в зависимости от точек отсечения в анализируемых шкалах

Table 3. Values of surrogate clinical outcomes in the studied children depending on the cut-off points of the analyzed scales

| Показатель | Балл < точки отсечения | | Выжившие, n=109 | Балл > точки отсечения | | Умершие, n=12 |
|--|------------------------|-------------------|--------------------|------------------------|------------------|------------------|
| | pSOFA, n=106 | PELOD 2, n=104 | | pSOFA, n=15 | PELOD 2, n=17 | |
| Длительность ИВЛ, сут | 10,64±0,23* | 10,21±0,26 | 9,93±0,31 | 10,64±0,17 | 10,62±0,15 | 10,88±0,28 |
| FiO ₂ | 0,83±0,01 | 0,83±0,01 | 0,81±0,01 | 0,83±0,01 | 0,82±0,01 | 0,85±0,01 |
| Длительность инотропной поддержки, сут | 2,83±0,21 | 2,83±0,21 | 2,74±0,13 | 3,06±0,11* | 3,05±0,11* | 3,33±0,09 |
| Длительность лечения в ОИТ, сут | 13,94±0,15 | 13,94±0,17 | 13,64±0,16 | 14,37±0,41* | 14,27±0,43* | 13,11±0,51 |
| Длительность лечения в стационаре, сут | 24,56±0,42 | 24,30±0,41 | 24,13±0,46 | 24,56±0,16* | 24,23±0,11* | 13,61±0,62 |

Примечание. * – достоверность различий, $p < 0,05$. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; FiO₂ – фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси; ОИТ – отделение интенсивной терапии.

Таблица 4. Оценка ассоциаций суррогатных клинических исходов у изучаемых новорожденных при сопоставимых точках отсечения в исследуемых шкалах

Table 4. Evaluation of associations of surrogate clinical outcomes in the studied newborns at comparable cut-off points of the studied scales

| Показатель | Балл ≤ точки отсечения | | | Балл ≥ точки отсечения | | |
|--|------------------------|----------------|-------|------------------------|---------------|-------|
| | pSOFA, n=106 | PELOD 2, n=104 | p | pSOFA, n=15 | PELOD 2, n=17 | p |
| Длительность ИВЛ, сут | 10,64 ± 0,23 | 10,21±0,26 | >0,05 | 10,64±0,17 | 10,62±0,15 | >0,05 |
| FiO ₂ | 0,83±0,01 | 0,83±0,01 | >0,05 | 0,83±0,01 | 0,8±20,01 | >0,05 |
| Длительность инотропной поддержки, сут | 2,83±0,21 | 2,83±0,21 | >0,05 | 3,06±0,11 | 3,05±0,11 | >0,05 |
| Длительность лечения в ОИТ, сут | 13,94±0,15 | 13,94±0,17 | >0,05 | 14,37±0,41 | 14,27±0,43 | >0,05 |
| Длительность лечения в стационаре, сут | 24,56±0,42 | 24,30±0,41 | >0,05 | 24,56±0,16 | 24,23±0,11 | >0,05 |

ИВЛ – искусственная вентиляция легких; FiO₂ – фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси; ОИТ – отделение интенсивной терапии.

у пациентов неонатального отделения интенсивной терапии, демонстрирует шкала pSOFA. В педиатрической практике сложилось устойчивое мнение, что оценочная шкала pSOFA нуждается в широкой международной валидации. Тем не менее шкала pSOFA позволяет диагностировать дисфункцию респираторной и сердечно-сосудистой систем в клиниках с ограниченным объемом финансирования (на основании только насыщения гемоглобина кислородом и соответственно измерения только среднего артериального давления) [9, 10]. В настоящее время мнение экспертов склоняется к большей обоснованности использования данной шкалы [11].

Кроме того, исходя из полученных нами данных можно предполагать, что для корректной оценки исходов в клинических испытаниях у пациентов неонатальных отделений интенсивной терапии необходимо дальнейшее совершенствование систем оценки тяжести мультиорганной дисфункции. Это особенно важно в связи с трудностью идентификации приемлемых суррогатных конечных точек у тяжелобольных детей [12].

Оценка взаимосвязи между возрастом и органной недостаточностью на основе анализа распределения баллов по шкале PELOD была впервые осуществлена почти 20 лет назад S. Leteurtre и соавт. [13]. Среди новорожденных, младенцев, детей и подростков наиболее высокая оценка по шкале PELOD была у новорожденных. У них же отмечалось наибольшее число органных дисфункций (в пересчете на пациента) и максимальный уровень летальности – 14,6% (младенцы – 6,7%, дети – 4,7%, подростки – 5,8%).

Известно, что синдром полиорганной дисфункции остается основной причиной заболеваемости и смертности в педиатрических отделениях интенсивной терапии [14]. В работе отечественных авторов, посвященной неонатальному сепсису, также указано, что риск летального исхода у пациентов данного контингента ассоциируется с органной дисфункцией [15]. В недавней публикации Американской академии педиатрии отмечается, что адаптация положений концепции Сепсис-2 применительно к педиатрической популяции, ранее осуществленная Международной согласительной конференцией по сепсису у детей (IPSCC-2005), признала необходимость установления возрастных диапазонов для критериев системного воспалительного ответа у доношенных новорожденных. Аналогично в целях применения рамок концепции Сепсис-3 для не-

онатологии потребуется учет возрастных пороговых особенностей органной дисфункции, которые можно будет сопоставлять с таковыми у младенцев старше 28 сут [16]. Однако при этом упоминается, что возраст отсечения для педиатрических и неонатальных пациентов отделений интенсивной терапии сложно установить как вследствие недостаточной сопоставимости факторов риска летального исхода у доношенных и недоношенных новорожденных, так и того, что полиорганная дисфункция в большей степени распространена среди недоношенных [15].

В то же время необходимо отметить, что наша работа имела некоторые ограничения. В числе основных недостатков исследования следует указать, что оно было одноцентровым, отсутствовала рандомизация выборки пациентов. Выявленные результаты невозможно экстраполировать на всю популяцию российских детей ввиду малочисленности исследуемой выборки. Требуется подтверждение полученных результатов на более крупной популяции больных. Кроме того, при оценке значимости оцениваемых шкал мы рассчитали только их дискриминационную способность, без учета калибрационной способности.

Необходимо также помнить, что возможны различия в условиях функционирования и инфраструктуры отделений интенсивной терапии, а также в индивидуальных клинических особенностях пациентов, не учитываемых существующими шкалами оценки тяжести состояния, в частности нутритивного статуса и/или функциональных остаточных резервов индивидуума. Это предполагает необходимость тестирования валидности каждой прогностической системы применительно к конкретным условиям российских клиник.

Заключение

В исследованной нами популяции пациентов неонатального отделения интенсивной терапии современные педиатрические формализованные балльные оценочные системы, используемые для динамической оценки тяжести состояния, pSOFA и PELOD 2 продемонстрировали хороший уровень дискриминационной способности. Наиболее высокая дискриминационная способность выявлена у шкалы pSOFA с точкой отсечения в 9 баллов, что позволяет рекомендовать ее для клинического использования в условиях неонатальных отделений интенсивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Pinto N.P., Rhinesmith E.W., Kim T.Y., Ladner P.H., Pollack M.M. Long-term function after pediatric critical illness: Results from the survivor outcomes study. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18: e122–e130 doi: 10.1097/PCC.0000000000001070.
2. Pollack M.M., Holubkov R., Funai T., Amy C., John B.T., Kathleen M. et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network: Pediatric intensive care outcomes: Development of new morbidities during pedi-

- atric critical care. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15: 821–827. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000250
3. Pollack M.M., Holubkov R., Funai T., Amy C., John B.T., Kathleen M. et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network: Simultaneous prediction of new morbidity, mortality, and survival without new morbidity from pediatric intensive care: A new paradigm for outcomes assessment. *Crit Care Med* 2015; 43: 1699–1709. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001081
 4. Ferreira A.M., Sakr Y. Organ dysfunction: General approach, epidemiology, and organ failure scores. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32: 543–551. DOI: 10.1055/s-0031-1287862
 5. Leteurre S., Duhamel A., Salleron J., Grandbastien B., Lacroix J., Leclerc F. Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP): PELOD-2: An update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med* 2013; 41: 1761–1773. DOI: 10.1097/CCM.0b013e-31828a2bbd
 6. Matics T.J., Sanchez-Pinto L.N. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr* 2017; 171: e172352. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352
 7. Leteurre S., Martinot A., Duhamel A., Gauvin F., Grandbastien B., Nam T.V. et al. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: Use of two strategies. *Med Decis Making* 1999; 19: 399–410. DOI: 10.1177/0272989X9901900408
 8. Azoulay E., Vincent J.L., Angus D.C., Arabi Y.M., Brochard L., Brett S.J., Citerio G. et al. Recovery after critical illness: Putting the puzzle together—a consensus of 29. *Crit Care* 2017; 21: 296. DOI: 10.1186/s13054-017-1887-7
 9. Schlapbach L.J., Straney L., Bellomo R., MacLaren G., Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2018; 44: 179–188. DOI: 10.1007/s00134-017-5021-8
 10. Schlapbach L.J., Kisoos N. Defining pediatric sepsis. *JAMA Pediatr* 2018; 172: 312–314. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.5208
 11. Kawasaki T., Shime N., Straney L., Bellomo R., MacLaren G., Pilcher D. et al. Paediatric sequential organ failure assessment score (pSOFA): a plea for the world-wide collaboration for consensus. *Intensive Care Med* 2018; 44(6): 995–997. DOI: 10.1007/s00134-018-5188-7
 12. Matics T.J., Pinto N.P., L. Sanchez-Pinto N. Association of Organ Dysfunction Scores and Functional Outcomes Following Pediatric Critical Illness. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20(8): 722–727. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001999
 13. Leteurre S., Martinot A., Duhamel A., Proulx F., Grandbastien B., Cotting J. et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score. Prospective, observation, multicenter study. *Lancet* 2003; 362: 192. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13908-6
 14. Typo K., Watson R.S., Bennett T.D., Farris R.W.D. Outcomes of Day 1 Multiple Organ Dysfunction Syndrome in the PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20: 914–922. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002044
 15. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Халиуллина С.В. Любин С.А., Донцова Н.В., Королева П.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности и органная дисфункция при неонатальном сепсисе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(5): 176–182. [Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Lubin S.A., Doncova N.V., Koroleva P.V. et al. Clinical and epidemiological features and organ dysfunction in newborns with neonatal sepsis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2019; 64(5): 176–182. (in Russ)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-176-182
 16. Hsu H. E., Abanyie F., Agus M.S.D., Balamuth F., Brady P.W., Brill R.G. et al. A National Approach to Pediatric Sepsis Surveillance. *PEDIATRICS* 2019; 144 (6): e20191790. DOI: 10.1542/peds.2019-1790

Поступила: 28.01.20

Received on: 2020.01.28

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.

Роль полиморфизмов генов антиоксидантной активности в формировании инвалидирующей патологии центральной нервной системы у недоношенных новорожденных

О.А. Савченко, Е.Б. Павлинова, Н.А. Полянская, И.А. Киршина, Е.И. Курмашева, А.А. Губич

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

The role of polymorphism of antioxidative activity genes in the formation of disabling pathology of the central nervous system in preterm newborns

O.A. Savchenko, E.B. Pavlinova, N.A. Polyanskaya, I.A. Kirshina, E.I. Kurmasheva, A.A. Gubich

Omsk State Medical University of Ministry of Healthcare of Russia, Omsk, Russia

Исследование направлено на установление роли полиморфизма генов, кодирующих антиоксидантные ферменты в развитии патологии центральной нервной системы (ЦНС) у глубоконедоношенных новорожденных. У 72 обследованных новорожденных определили общую антиоксидантную способность крови и аллельный полиморфизм генов *SOD2* и *GCLC*. Установлено, что наличие генотипа С/Т полиморфизма С60Т гена *SOD2* у глубоконедоношенных новорожденных является фактором риска ишемического поражения ЦНС. Полученные результаты расширяют понимание роли антиоксидантного механизма в защите ЦНС глубоконедоношенных детей и представляют предмет дальнейшего изучения.

Ключевые слова: глубоконедоношенные новорожденные, ишемическое поражение ЦНС, полиморфизм генов антиоксидантной защиты, *SOD2*, *GCLC*, полиморфизм С60Т гена *SOD2*.

Для цитирования: Савченко О.А., Павлинова Е.Б., Полянская Н.А., Киршина И.А., Курмашева Е.И., Губич А.А. Роль полиморфизмов генов антиоксидантной активности в формировании инвалидирующей патологии центральной нервной системы у недоношенных новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 42–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-42-46

The study aims to establish the role of polymorphism of genes encoding antioxidant enzymes in the development of CNS pathology in extremely premature newborns. In 72 examined newborns we determined the total antioxidant ability and allelic polymorphism of the *sod2* and *GCLC* genes. During the work carried out, we were able to identify that the existence of the C/T genotype of C60T polymorphism of the *sod 2* gene in extremely premature newborns is a risk factor for the development of ischemic CNS injury. The findings broaden the understanding of the role of the antioxidant mechanism in protecting the CNS of extremely premature newborns and are the subject of further studies.

Key words: extremely premature newborns, ischemic CNS injury, polymorphism of antioxidant protection genes, *SOD2*, *GCLC*, polymorphism of C60T of the *SOD2* gene.

For citation: Savchenko O.A., Pavlinova E.B., Polyanskaya N.A., Kirshina I.A., Kurmasheva E.I., Gubich A.A. The role of polymorphism of antioxidative activity genes in the formation of disabling pathology of the central nervous system in preterm newborns. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 42–46 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-42-46

В настоящее время окислительный стресс рассматривается как один из важнейших факторов в патогенезе многих патологических процессов, протекающих у плода и новорожденного, в частности тяжелых гипоксически-ишемических поражений центральной нервной системы (ЦНС), таких как перивентрикулярная лейкомаляция и внутрижелудочковое кровоизлияние тяжелой степени. В ряде исследований показано, что активность антиоксидантов – супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы – повышается после 20-й недели

внутриутробного развития, поэтому группу высокого риска развития окислительного стресса составляют глубоконедоношенные дети. У детей данной категории дефицит антиоксидантов при рождении обусловлен дефицитом их эндогенной продукции наряду с прекращением поступления от матери через плаценту [1].

Последнее десятилетие отмечено интенсивным развитием биомедицинских исследований в области геномики, молекулярных основ патогенеза различных болезней. Гены, кодирующие ферменты антиок-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Савченко Ольга Анатольевна – к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2035-5653.
e-mail: olgasav1978@mail.ru

Павлинова Елена Борисовна – д.м.н., доц., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6444-1871

Полянская Наталья Александровна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета
Адрес: 644043, Омск, ул. Куйбышева 77 ORCID: 0000-0002-8555-8761

Киршина Ирина Алексеевна – к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3081-4676.

Курмашева Екатерина Игоревна – асп., асс. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2086-9013.

Губич Анастасия Андреевна – асп., асс. кафедры госпитальной педиатрии Омского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5446-2126.

644099 Омск, ул. Ленина, д. 12

сидантной системы, могут рассматриваться в качестве генов-кандидатов при изучении генетической предрасположенности к тяжелому поражению ЦНС. Одно из перспективных направлений — изучение однонуклеотидных замен в генах антиоксидантных ферментов [2].

О.Д. Saugstad и соавт. [3] впервые выдвинули гипотезу, согласно которой заболевания неонатального периода по этиологии и патогенезу принадлежат к когорте «кислородно-радикальных болезней». В 2012 г. В. Giusti и соавт. [4] обследовали группу недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 28 нед. Уменьшение риска возникновения перивентрикулярной лейкомаляции было связано с полиморфизмом rs2536512 гена внеклеточной супероксиддисмутазы (*SOD3*), а полиморфизм rs8192287 гена *SOD3* показал себя как защитный фактор, предотвращающий внутрижелудочковое кровоизлияние. Кроме того, была установлена прямая корреляция между повышением уровня фермента *SOD2* и риском развития перивентрикулярной лейкомаляции [4]. Позднее данная теория нашла свое подтверждение в исследовании М.Л. Tataarano и соавт. [5], которые установили связь специфических маркеров окислительного стресса в плазме новорожденных с перинатальным поражением головного мозга. Такого рода исследования позволяют выявить глубоконедоношенных детей с высоким риском развития заболеваний ЦНС, что необходимо для разработки персонализированных превентивных терапевтических стратегий и прогнозирования исходов.

Цель исследования: установить роль полиморфизма генов, кодирующих антиоксидантные ферменты (глутамилцистеинлигазу, манганин-супероксиддисмутазу), в развитии патологии ЦНС у глубоконедоношенных новорожденных.

Характеристика детей и методы исследования

В ретроспективное когортное контролируемое исследование были включены 72 глубоконедоношенных новорожденных. Нами проведен анализ историй болезни и заполнение разработанных индивидуальных карт, которые включали данные из историй болезни (форма №0033/у) новорожденных, получивших лечение на втором этапе выхаживания в БУЗОО «Клинический родильный дом №1» (г. Омск). Все дети были распределены по группам в зависимости от нозологии: 1-я группа — новорожденные с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС ($n=36$), 2-я группа — здоровые новорожденные ($n=36$).

У 72 обследованных новорожденных определили общую антиоксидантную способность в образцах плазмы крови методом иммуноферментного анализа. Использовали тест-систему «Общий антиоксидантный статус» (ImAnOx (Tas/Tac) Kit. Immundiagnostik; Германия). Кровь забирали в асептических условиях

однократно из центральной или периферической вены в объеме 1 мл.

В группах новорожденных определяли аллельный полиморфизм 4 генетических маркеров:

- полиморфизм T58C гена *SOD2*, в котором тимин в позиции 58 (3-й экзон) замещен на цитозин, что приводит к изменению аминокислоты изолейцина на треонин в синтезируемом ферменте и способствует снижению его активности [6];
- полиморфизм C60T гена *SOD2*, в котором цитозин в позиции 60 (3-й экзон) замещен на тимин, что приводит к замене аминокислоты лейцин на фенилаланин и изменению уровня фермента [6];
- полиморфизм C47T гена *SOD2* с заменой цитозина на тимин в позиции 47 (2-й экзон); в результате в транслируемом белке аланин замещается валином, что приводит к накоплению супероксида в матриксе и большей выраженности окислительных повреждений митохондриальной ДНК [7];
- полиморфизм C129T гена каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы *GCLC* (glutamate-cysteine ligase catalytic subunit), который заключается в точечной замене в позиции 129 цитозина на тимин [8].

Обследуемым пациентам выполнено молекулярно-генетическое исследование лейкоцитов периферической крови. Образцы геномной ДНК выделяли из лейкоцитарной фракции с использованием комплекса реагентов «SNP-экспресс» («Литех», Москва).

Статистическая обработка. На начальном этапе статистической обработки полученных данных осуществляли формирование базы данных с использованием программы Microsoft Excel. На основании сформированной базы данных проводили проверку, сортировку и кодирование (шифровка) полученной информации. Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Statistica.

Проверку статистических гипотез осуществляли путем выявления различий между сравниваемыми группами с применением теста Вальда—Вольфовица, U-критерия Манна—Уитни (сравнение двух независимых переменных). При всех статистических расчетах критический уровень ошибки p принимали равным 0,05.

Сравнение групп по бинарному признаку или сравнение относительных частот внутри одной группы или в двух независимых группах проводили при помощи построения четырехпольных таблиц абсолютных частот согласно проверке нулевой статистической гипотезы о равенстве относительных частот в двух популяциях с использованием точного двустороннего критерия Фишера, критерия χ^2 . Если абсолютные частоты в четырехпольных таблицах сопряженности составляли менее 10, то использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Результаты

В исследование вошли 72 новорожденных, из которых 4 двойни, 32 мальчика и 40 девочек. Гестационный возраст детей составил 28 [25; 30] нед, масса тела при рождении – 1100 [910; 1380] г.

Дети в сравниваемых группах были сопоставимы по полу: в 1-й и 2-й группах 17 [47,2%] и 15 девочек [41,7%] соответственно. Срок гестации – 29 [27; 30] и 30 [28; 31] нед соответственно. Группы были сопоставимы по гестационному возрасту детей ($U=3,4185$; $p=0,012$). Средняя масса тела при рождении новорожденных 1-й группы – $1139,3 \pm 254,8$ г; у детей 2-й группы – $1149,8 \pm 261$ ($t=3,8164$; $p=0,08$) г.

Результаты определения общей антиоксидантной способности крови в группах новорожденных представлены на рисунке в виде графиков, на которых отрезки соединяют точки, соответствующие интервалу значений этого показателя у числа исследуемых новорожденных. Для оценки возможности выявления различий значений антиоксидантной способности крови в исследуемых группах был вычислен коэффициент корреляции, который составил между новорожденными с поражением ЦНС и здоровыми 0,58. Уровень тесноты связи 0,58 является средним, но достаточно малым для того, чтобы производить поиск статистически значимых различий антиоксидантной способности крови в исследуемых группах.

Генетическое обследование новорожденных дало следующие результаты (см. таблицу). Частота генотипов Т/Т, С/Т, С/С по полиморфизму С47Т гена *sod2* у новорожденных 1-й группы с гипоксически-ише-

Таблица. Распределение полиморфизмов генов *GCLC* и *sod2* в группах новорожденных

Table. Distribution of *GCLC* and *sod2* polymorphisms in the newborns' groups

| Полиморфизм | Генотип | Частота генотипа, абс. (%) | |
|-----------------------|---------|----------------------------|------------------|
| | | 1-я группа, n=36 | 2-я группа, n=36 |
| <i>GCLC</i> 129C/T | 129 CC | 22 (61,1) | 24 (66,7) |
| | 129 TT | 0 | 1 (3,5) |
| | 129 CT | 14 (38,9) | 11 (29,8) |
| <i>SOD2</i> 58T/C | 58 TT | 36 (100,0) | 36 (100,0) |
| | 58 CC | 0 | 0 |
| | 58 TC | 0 | 0 |
| <i>SOD2</i> 60C/T | 60 CC | 28 (77,8) | 35 (96,5) |
| | 60 TT | 0 | 0 |
| | 60 CT* | 8 (22,2) | 1 (3,5) |
| <i>SOD2</i> 47C/T | 47 CC | 12 (33,3) | 12 (33,3) |
| | 47 CT | 14 (38,9) | 11 (31,6) |
| | 47 TT | 10 (27,8) | 13 (35,1) |

Примечание. * – различия между 1-й и 2-й группами статистически значимы (критерий χ^2).

мическим поражением ЦНС и у здоровых детей 2-й группы не различалась ($\chi^2=0,43$; $p=0,8$). При анализе полиморфизма Т58С гена *sod2* у всех новорожденных как 1-й, так и 2-й групп был выявлен генотип Т/Т ($\chi^2=0,86$; $p=0,83$). Сравнение частоты полиморфизма С60Т гена *sod2* в группах новорожденных показало статистические различия: генотип С/Т у новорожденных 1-й группы встречался чаще (22,2%), чем в группе здоровых (3,5%; $\chi^2=4,21$; $p=0,02$). Не установлено ассоциаций вариантов С/С, С/Т, Т/Т полиморфизма С129Т гена *GCLC* с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС у новорожденных исследуемых групп ($\chi^2=1,12$; $p=0,56$).

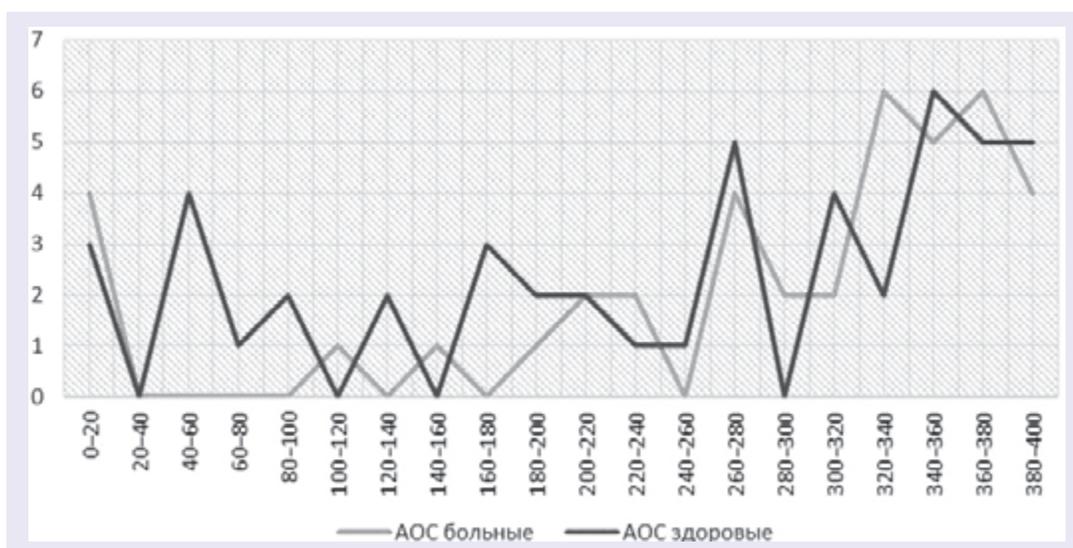


Рисунок. Распределение значений антиоксидантной способности (АОС) крови у новорожденных исследуемых групп, ммоль/л.

Ось ординат – число детей, ось абсцисс – значения АОС.

Figure. Distribution of blood antioxidant capacity range in newborns of study groups, mmol/L.

the y-axis – number of children, the abscissa – values of the blood antioxidant capacity.

Обсуждение

Дефицит антиоксидантов у глубоконедоношенных детей обусловлен недостаточностью эндогенной продукции, что влечет за собой угрозу развития окислительного стресса [9]. Резкий дисбаланс между окислительными и антиоксидантными системами у глубоконедоношенных детей отмечается в первые 72 ч жизни [10]. Схемы терапии с включением препаратов с антиоксидантным механизмом действия у глубоконедоношенных новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (препарат цитофлавин производства ООО «НТФФ ПОЛИСАН», Санкт-Петербург, витамин Е и А, мелатонин, сульфат магния и т.д.) — необходимая терапевтическая стратегия лечения детей данной категории [11–13].

В последнее время все больше данных литературы свидетельствует о том, что именно полиморфизм единичных нуклеотидов за счет формирования специфических аллелей генов вносит важный вклад в особенности развития защитных реакций. Полиморфизм генов антиоксидантной защиты широко исследован у взрослого населения и был связан

с риском возникновения онкологических, нейродегенеративных, эндокринных и офтальмологических заболеваний [14]. Исследования полиморфизма генов антиоксидантной защиты в группе глубоконедоношенных новорожденных малочисленны [15, 16]. В ходе проведенной нами работы удалось выявить наличие полиморфного варианта гена *SOD2* магниевого супероксиддисмутазы (manganese superoxide dismutase) у глубоконедоношенных новорожденных, имеющих риск ишемического поражения ЦНС — часто встречался генотип С/Т полиморфизма С60Т гена *SOD2*. Однако различий по антиоксидантной способности крови между группами здоровых новорожденных и новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС установить не удалось, что, возможно, связано с малой выборкой.

Заключение

Результаты, полученные в ходе данного исследования, расширяют понимание роли антиоксидантного механизма в защите ЦНС глубоконедоношенных детей и служат основанием для дальнейших исследований полиморфизма генов антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кирьяков К.С., Хатагова Р.Б., Тризна Е.В., Зеленина З.А., Яковлев А.В., Петрова Н.А. Коррекция кислотно-основного состояния при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у новорожденных. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(1): 40–45. [Kiriakov K.S., Khatagova R.B., Trizna E.V., Zelenina Z.A., Lakovlev A.V., Petrova N.A. Correction of the acid-base balance in the presence of the hypoxic-ischemic brain damage in newborns. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(1): 40–45. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-40-45
2. Perez M., Saugstad O.D., Robbins M.E., Saugstad O.D. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: Oxidative stress and disease in the newborn period. *Free Radic Biol Med* 2019; 142: 61–72. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.035
3. Saugstad O.D. The oxygen radical disease in neonatology. *Indian J Pediatr* 1989; 56(5): 585–593.
4. Giusti B., Vestrini A., Poggi C., Magi A., Pasquini E., Abbate R. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes as risk factors for oxidative stress-associated complications in preterm infants. *Free Radic Res* 2012; 46: 1130–1139. DOI: 10.3109/10715762.2012.692787
5. Tataranno M.L., Perrone S., Longini M., Buonocore G. New antioxidant drugs for neonatal brain injury. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 20: 1–13. DOI: 10.1155/2015/108251
6. Miao L., Clair D.K.Si. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in diseases. *Free Radic Biol Med* 2009; 47(4): 344–356. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.018
7. Bastaki M., Huen K., Manzanillo P., Chande N., Chen C., Balmes J.R. Genotype-activity relationship for Mn-superoxide dismutase, glutathione peroxidase 1 and catalase in humans. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16: 279–286. DOI: 10.1097/01.fpc.0000199498.08725.9c
8. Koide S., Kugiyama K., Sugiyama S., Nakamura S., Fukushima H., Honda O. Association of polymorphism in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with coronary vasomotor dysfunction and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 539–545. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02866-8
9. Shah M.R., Wedgwood S., Czech L., Kim G.A., Lakshminrusimha S., Schumacker P.T. Cyclic stretch induces inducible nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase in pulmonary artery smooth muscle cells. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 4334–4348. DOI: 10.3390/ijms14024334
10. Aceti A., Beghetti I., Martini S., Faldella G., Corvaglia L. Oxidative Stress and Necrotizing Enterocolitis: Pathogenetic Mechanisms, Opportunities for Intervention, and Role of Human Milk. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 7397659. DOI: 10.1155/2018/7397659
11. Рогаткин С.О., Володин Н.Н., Дегтярева М.Г., Гребенникова О.В., Маргания М.Ш., Серова Н.Д. Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2011; 1: 27–32. [Rogatkin S.O., Volodin N.N., Degtyareva M.G. Grebennikova O.V., Margania M.Sh., Serova N.D. Current approaches to cerebroprotective treatment of premature newborns in reanimation and intensive care departments. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii im. S.S. Korsakova* 2011; 1: 27–32. (in Russ.)]
12. Савченко О.А., Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Власенко Н.Ю., Полянская Н.А., Киришина И.А. Оценка эффективности комплексной терапии перинатальных заболеваний у новорожденных с экстремально низкой массой тела. *Антибиотики и химиотерапия* 2019; 64(1): 3–8. [Savchenko O.A., Pavlinova E.B., Mingairova A.G., Vlasenko N.Yu., Polyanskaya N.A., Kirshina I.A. Efficacy Evaluation of Complex Therapy of Perinatal Diseases in Extremely Low Birth Weight Infants. *Antibiotics and chemotherapy* 2019; 64(1): 3–8. (in Russ.)]

13. Afolayan A.J., Eis A., Teng R., Bakhutashvili I., Kaul S., Davis J.M. Decreases in manganese superoxide dismutase expression and activity contribute to oxidative stress in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 303(10): 870–879. DOI: 10.1152/ajplung.00098.2012
14. Daiber A., Steven S., Weber A., Shuvaev V.V., Muzykantov V.R., Laher I. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol* 2017; 174: 1591–1619. DOI: 10.1111/bph.13517
15. Karagianni P., Rallis D., Fidani L., Porpodi M., Kalinderi K., Tsakalidis C. Glutathion-S-Transferase P1 polymorphisms association with broncopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Hippokratia* 2013; 17(4): 363–367.
16. Павлинова Е.Б., Генне Н.А. Полиморфизм генов антиоксидантных ферментов и формирование бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей новорожденных. *Доктор.Ру* 2012; 77(9): 14–20. [Pavlinova E.B., Geppe N.A. Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: Role of Polymorphism in Antioxidant Enzyme Genes. *Doctor ru* 2012; 77(9): 14–20. (in Russ.)]

Поступила: 24.08.20

Received on: 2020.08.24

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interest:

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

Полиморфизм генов системы детоксикации и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией

Н.А. Шилова¹, И.Н. Фетисова^{1,2}, С.С. Межинский¹, Т.В. Чаша¹, И.А. Панова¹, Л.В. Кулида^{1,2}, С.Ю. Ратникова¹

¹ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия

Polymorphism of the detoxification system genes and the main histocompatibility complex HLA of II class in extremely premature newborns with congenital pneumonia

N.A. Shilova¹, I.N. Fetisova^{1,2}, S.S. Mezhdinskiy¹, T.V. Chasha¹, I.A. Panova¹, L.V. Kulida^{1,2}, S.Yu. Ratnikova¹

¹Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russia;

²Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

Цель исследования. Изучение особенностей полиморфизма генов системы HLA II класса (*DRB1*, *DQA1*, *DQB1*) у глубоконедоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г, имеющих врожденную пневмонию, и определение факторов риска формирования данного заболевания.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 103 новорожденных: в 1-ю группу вошли дети с клинико-лабораторными признаками врожденной пневмонии ($n=61$), во 2-ю — дети с респираторным дистресс-синдромом и без врожденной пневмонии ($n=42$). Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов венозной крови и эпителиальных клеток буккального соскоба, тестирование генов HLA II класса проводили с использованием классической полимеразной цепной реакции.

Результаты. В группе детей с врожденной пневмонией выявлено увеличение частоты аллелей *DRB1*04* и *DRB1*15*, а также генотипа *DQB1 0302/0602*, что может свидетельствовать о предрасполагающем к развитию данного заболевания эффекте указанных генов и служить молекулярно-генетическим предиктором формирования данного заболевания. В генотипе у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией достоверно реже встречались аллели *DRB1*13*, *DQA1*0103*, *DQB1*0501*, *DRB1*13/13*; *DQA1*0101/0103*; *DQB1*0501/0602*; *GSTM1 +/+ GSTT1 +/+ DRB1*13 DQA1*0501 DQB1*0301*, оказывающие протективный эффект в отношении развития воспаления в легочной ткани. Статистически значимых различий по частоте низкофункциональных аллелей генов семейства глутатитон-S-трансфераз (*GSTM1* и *GSTT1*) в ходе настоящего исследования не обнаружено.

Заключение. Результаты проведенного исследования могут быть использованы для персонализации лечебно-диагностического процесса и выживания глубоконедоношенных новорожденных.

Ключевые слова: глубоконедоношенные новорожденные, врожденная пневмония, факторы риска, генетические факторы, полиморфизм генов, гены детоксикации, главный комплекс гистосовместимости.

Для цитирования: Шилова Н.А., Фетисова И.Н., Межинский С.С., Чаша Т.В., Панова И.А., Кулида Л.В., Ратникова С.Ю. Полиморфизм генов системы детоксикации и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 47–53. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–47–53

Objective. To study the polymorphism of HLA system genes of II class (*DRB1*, *DQA1*, *DQB1*) in extremely preterm infants with birth weight less than 1500g with congenital pneumonia, and to determine the risk factors for the formation of this disease.

Material and methods. The researchers carried out a comprehensive study of 103 newborns. Group I: children with clinical and laboratory signs of congenital pneumonia ($n=61$), and Group II: children with respiratory distress syndrome and without congenital pneumonia ($n=42$). Genomic DNA was isolated from lymphocytes of venous blood and buccal scraping epithelial cells. The HLA class II genes were analyzed using a classical polymerase chain reaction.

Results. The group of children with congenital pneumonia revealed an increase in the frequency of alleles *DRB1*04* and *DRB1*15*, together with *DQB1 0302/0602* genotype, thus, these genes may have the predisposing effect to the development of this disease and may serve a molecular genetic predictor of this disease. The genotype of preterm newborns with congenital pneumonia included the *DRB1*13*, *DQA1*0103*, *DQB1*0501*, *DRB1*13/13*; *DQA1*0101/0103*; *DQB1*0501/0602*; *GSTM1 +/+ GSTT1 +/+ DRB1*13 DQA1*0501 DQB1*0301*, alleles less frequently, those alleles had a protective effect against the development of the lung tissue inflammation. We found no statistically significant differences in the frequency of low-functional alleles of the glutathione-S-transferase family genes (*GSTM1* and *GSTT1*).

Conclusion. The results of the study can be used to personalize the treatment and diagnostic process for preterm infants.

Key words: preterm newborns, congenital pneumonia, risk factors, genetic factors, gene polymorphism, detoxification genes, major histocompatibility complex.

For citation: Shilova N.A., Fetisova I.N., Mezhdinskiy S.S., Chasha T.V., Panova I.A., Kulida L.V., Ratnikova S.Yu. Polymorphism of the detoxification system genes and the main histocompatibility complex HLA of II class in extremely premature newborns with congenital pneumonia. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 47–53 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–47–53

Несмотря на все усилия научного и практического акушерства, частота преждевременных родов за последнее десятилетие не снижается и остается на уровне 6–15% в Российской Федерации в зависимости от региона. Преждевременные роды — одна из наиболее актуальных в современном акушерстве проблем, что в первую очередь связано с их последствиями для детей: перинатальная заболеваемость и смертность у недоношенных новорожденных в 40 раз выше, чем у доношенных [1, 2]. Основной причиной в 40% всех случаев преждевременных родов служит инфекция. При родах до 30 нед беременности инфекция диагностируется в 80% случаев и может достигать 100% при сроке менее 27 нед [3–5].

Наличие инфекционно-воспалительного процесса при беременности может привести к реализации воспаления у ребенка. Однако до настоящего времени остается невозможным точное прогнозирование перехода внутриутробного инфицирования в перинатальные инфекционно-воспалительные заболевания новорожденных. Локализация этих заболеваний может быть различной (пневмония, менингит, везикулостуллез, конъюнктивит и др.) [6–8].

Выполненные в последние годы исследования показали причастность генетических факторов

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Шилова Наталья Александровна — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, доц. кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0001-9623-2575 shilova37@gmail.com

Фетисова Ирина Николаевна — д.м.н., доц., вед. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии и генетики Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, проф. кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики Ивановской государственной медицинской академии, Межинский Семен Сергеевич — к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, асс. кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0003-4205-5547

Чаша Татьяна Валентиновна — д.м.н., зав. отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста, проф. кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-3074-2094

Панова Ирина Александровна — д.м.н., доц., зав. кафедрой акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-0828-6547

Кулида Людмила Викторовна — д.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0001-8962-9048

Ратникова Светлана Юрьевна — к.б.н., ст. науч. сотр. научной группы медицинской генетики Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства им. В.Н. Городкова, ORCID: 0000-0002-2398-7835

153000 Иваново, ул. Победы, д. 20

к реализации врожденной инфекции. Так, наличие генотипа А/А полиморфизма гена *IL10* : -592 А>С у ребенка ассоциируется с повышением частоты реализации внутриутробной инфекции при задержке развития и хронической гипоксии плода во время беременности [9]. Тяжелое течение врожденной пневмонии у новорожденных ассоциировано с полиморфизмом генов *NOS3* (синтез эндогенного оксида азота), *AGTR1* (рецептор 1-го типа к ангиотензину II), *TLR9* (Toll-подобный рецептор 9-го типа — мембранный белок, входящий в группу Toll-подобных рецепторов, обеспечивающих функционирование врожденного иммунитета) и *DRD4* (подтип D4 рецептора допамина) [10]. У новорожденных различного гестационного возраста с развитием инфекционно-воспалительных заболеваний ассоциированы разные генетические полиморфизмы, что, по-видимому, отражает процесс созревания иммунной системы: на сроке 29–32 нед — *NOS3* : -786 Т>С, *NOS3* : 894 G>Т, *IL1b* : -31 Т>С, на сроке 33–36 нед — *AGTR2* : 1675 G>А, *CXCL8* : -251 А>Т, *GNB* : 825 С>Т, *HTR1A* : -1019(1016) С>G, на сроке 37 нед гестации и более — *ADD1* : 1378 G>Т, *ADRB3* : Т>С [11]. У новорожденных мальчиков с генотипом *1А*2А и аллелем *2А полиморфного локуса 3801Т>С гена *CYP1A1* (ген цитохрома P450) риск развития дыхательных нарушений возрастает практически в 2 раза [12]. Наличие варианта аллеля Т в общем SNP* (rs352140) в гене *TLR9* связано с формированием инфекционно-воспалительного процесса у новорожденных [13]. Обнаружены маркеры предрасположенности к развитию врожденной пневмонии у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом: аллель *А1 и генотип А1А1 VNTR локуса гена *IL1RN* [14].

Большое значение в развитии повышенной чувствительности человека к действию повреждающих факторов и возникновению различных заболеваний, в том числе инфекционных, имеет наличие функционально неполноценных аллелей генов системы детоксикации (*GST*) [15]. Определенные полиморфизмы генов системы детоксикации причастны к развитию воспалительного процесса в органах дыхания. Выявлено, что у взрослых пациентов с внебольничной пневмонией и генотипами *GSTT1* +/+ *GSTM1* 0/0 чаще возникают осложнения [16].

В многочисленных работах показана роль главного комплекса гистосовместимости (HLA) в контроле иммунного ответа [17]. Однако генетический вклад системы детоксикации и молекул DRB, DQA и DQB главного комплекса гистосовместимости HLA II класса в развитие врожденной пневмонии у глубоко недоношенных детей мало изучен и представляет научный интерес.

Цель исследования: выявить связь полиморфизма генов системы детоксикации (*GSTT1* и *GSTM1*)

*Single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм).

и генов системы HLA II класса (*DRB1*, *DQA1* и *DQB1*) с развитием врожденной пневмонии у глубоко недоношенных детей.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось на базе Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова. Отбор и обследование новорожденных выполняли методами выборочного анализа в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Критерии включения: новорожденные дети со сроком гестации менее 32 нед, массой тела при рождении менее 1500 г, наличие дыхательных нарушений, требующих проведения респираторной терапии. Критерии исключения: гестационный возраст более 32 нед, масса тела при рождении более 1500 г, отсутствие потребности в проведении респираторной терапии, врожденные пороки развития легких. Исследование было запланировано в рамках диссертационной работы и поддержано положительным решением локального этического комитета ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России (протокол №3 от 28.09.2015). Родители/законные представители обследованных детей были информированы о цели исследования и подписывали добровольное согласие на участие в нем детей.

Проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 103 недоношенных новорожденных. Обследованные дети были разделены на следующие группы: 1-я группа – 61 ребенок с клинико-лабораторными признаками врожденной пневмонии; 2-я группа – 42 ребенка с клинико-лабораторными признаками респираторного дистресс-синдрома.

Молекулярно-генетическое исследование выполнено на базе лаборатории клинической биохимии и генетики Ивановского НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов венозной крови и буккального соскоба с помощью набора реактивов DLAAtom DNA Prep100. Амплификацию всех исследуемых фрагментов ДНК проводили методом полимеразной цепной реакции на программируемом термоциклере MC2 фирмы «ДНК-технология» (Россия) в объеме 25 мкл реакционной смеси. Для оценки результатов амплификации генов *GSTM1*, *GSTT1*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1* и *HLA-DQB1* использовали полимерный гель.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) и OpenEpi 2.3 (A.G. Dean, K.M. Sullivan, M.M. Soe, США). Количественные показатели анализировали с учетом ненормального распределения признака: определяли медиану (Me) с интерквартильным размахом – UQ–LQ [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. Использовали непараметрические методы (критерий Манна–Уитни). Для оценки влияния отдельных факторов на риски

развития заболевания осуществляли расчет отношения шансов (ОШ), скорректированного методом условной оценки максимального подобия, с 95% доверительным интервалом. Статистическую значимость различий определяли по точному двустороннему критерию Пирсона.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ анамнестических данных матерей обследованных детей показал, что в обеих группах большинство женщин имелиотягощенный соматический, акушерско-гинекологический анамнез, относились к группе высокого риска развития осложнений беременности, в том числе преждевременных родов и формированию перинатальной патологии. Достоверных различий по частоте выявления экстрагенитальной, гинекологической патологии, включая инфекционно-воспалительные заболевания, осложнений беременности и родов в исследуемых группах не было ($p>0,5$).

При морфологическом исследовании плацент матерей новорожденных обеих групп выявлены нарушения плацентации в виде гипоплазии данного провизорного органа, аномалий формы, а также оболочечного и краевого прикрепления пуповины без статистически значимых различий в исследуемых группах. Нарушения плацентации сочетались с острыми и хроническими воспалительными изменениями в элементах ворсинчатого хориона. Острый хориоамнионит как проявление восходящего бактериального инфицирования диагностирован в 17,8 и 16,2% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно ($p>0,5$). Фетальный воспалительный ответ в виде сосудисто-стромального фуникулита, обусловленного внутриутробной инфекцией, одинаково часто (5,7 и 5,1%) определялся в плацентах исследуемых групп. Виллит неуточненной этиологии как проявление иммунных воспалительных поражений плаценты диагностирован в 25,5 и 30,7% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно ($p>0,5$). Виллит характеризовался поражением дистальных отделов ворсинчатого дерева с развитием облитерирующей фетальной васкулопатии, которая сочеталась с задержкой развития плода. Результаты морфологического исследования плацент служат дополнительным подтверждением внутриутробного инфицирования у глубоко недоношенных детей, включенных в исследование. Это подтверждает данные литературы, что одна из главных причин всех преждевременных родов – инфекция [1, 2, 3, 8].

Аntenатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома кортикостероидами в полном объеме была проведена у 35 (57,3%) и 21 (50%) матерей новорожденных 1-й и 2-й групп соответственно ($p>0,5$). Основными причинами неполного курса антенатальной профилактики или её отсутствия были прогрессирующая преждевременная отслойка нор-

мально расположенной плаценты, тяжелая преэклампсия, родовая деятельность, ухудшение состояния плода.

В обеих группах беременность завершилась преждевременными родами до 32 нед. У 18 (29,5%) женщин 1-й группы и 12 (28,6%) 2-й группы ($p>0,05$) роды осложнились преждевременным разрывом плодных оболочек, из них у 15 (24,5%) пациенток 1-й группы и у 8 (19,0%) из 2-й группы отмечен длительный безводный промежуток. Длительность безводного промежутка достоверно не различалась. В обеих группах в 51% случаев роды произошли путем операции кесарево сечение.

Оценка состояния детей при рождении показала, что все дети родились в тяжелом состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью, недоношенностью, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, выраженной незрелостью. Гестационный возраст у детей 1-й группы составил 28 [27; 30] нед, а у детей 2-й группы – 30 [27; 30] нед ($p=0,0003$). Физическое развитие статистически значимо меньше было у детей 1-й группы, однако в большинстве случаев соответствовало гестационному возрасту. Масса тела при рождении у детей 1-й группы составила 997 [945; 1350] г, у детей 2-й группы – 1200,0 [980,0; 1420,0] г ($p=0,025$); длина тела – 36 [34; 39] и 37 [35; 40] см у детей 1-й и 2-й групп соответственно ($p=0,008$). Статистически значимой разности по половой принадлежности в группах не отмечалось.

Все обследованные новорожденные имели дыхательные нарушения, представленные врожденной пневмонией (дети 1-й группы) и изолированным респираторным дистресс-синдромом (дети 2-й группы). Диагноз устанавливали на основании клинической картины, результатов рентгенологического исследования органов грудной клетки и лабораторных данных на основании клинических рекомендаций [18, 19]. Все дети получали респираторную поддержку различными способами. Во 2-й группе достоверно чаще проводилась изолированная кислородотерапия свободным потоком – у 5 (8,2%) детей 1-й группы и 13 (30,9%) детей 2-й группы ($p=0,000$). У детей 1-й группы статистически значимо чаще ($p=0,022$) осуществлялась традиционная эндотрахеальная искусственная вентиляция легких (ИВЛ): у 47 (77,0%) и 12 (28,5%) детей 1-й и 2-й групп соответственно. Длительность традиционной ИВЛ в 1-й группе была больше почти в 3 раза и составила 136 [62; 237] ч, у детей 2-й группы – 46,0 [16; 98] ч ($p=0,0001$). В исходе респираторной патологии у 18 (29,5%) детей 1-й группы и 3 (7,1%) 2-й группы сформировалась бронхолегочная дисплазия ($p=0,000$). Отсутствие врожденной пневмонии у детей 2-й группы не исключало наличия другой инфекционно-воспалительной патологии. Так, у детей в 1-й и 2-й группах соответственно встречались менингит – у 5 (8,2%) и у 1 (2,4%; $p=0,03$), пиелонефрит –

у 5 (8,2%) и у 4 (9,5%; $p<0,05$), некротизирующий энтероколит – у 14 (22,9%) и у 12 (28,5%; $p<0,05$).

У матерей обеих групп с одинаковой частотой встречались инфекционно-воспалительные заболевания (инфекция мочевыводящих путей, хронический и гестационный пиелонефрит, ОРВИ при беременности, кольпит, аднексит, токсоплазмоз, цитомегаловирусная и герпетическая инфекции в анамнезе), осложнения беременности и родов в виде многоводия и длительного безводного промежутка, а также признаки внутриутробного инфицирования и восходящей инфекции при гистологическом исследовании плацент. Однако врожденная пневмония развилась не у всех новорожденных. Поэтому нами была предположена генетическая детерминированность развития врожденной пневмонии. С этой целью мы проанализировали частоты аллелей и генотипов по генам семейства глутатитон-S-трансфераз и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса.

Анализ частот низкофункциональных аллелей по генам семейства глутатитон-S-трансфераз (*GSTM1* и *GSTT1*) у глубоко недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и без врожденной пневмонии не выявил достоверных различий (табл. 1, 2). В результате воспалительных и окислительных процессов, которые имелись у обследованных пациентов в силу их недоношенности, незрелости, особенностей антенатального развития, образуется большое количество реактивных метаболитов – субстратов для ферментов системы детоксикации. Возможно, в данной системе у детей с врожденной пневмонией имеется генетически детерминированный дефект других ферментов, однако в изученных нами локусах глутатитон-S-трансфераз статистически значимых различий в генных и генотипических частотах выявить не удалось.

Молекулы HLA-DR и HLA-DQ II класса главного комплекса гистосовместимости человека являются классическими представителями HLA, и каждая из них кодируется двумя различными генетическими локусами. Антигены HLA II класса (альфа-бета-гетеродимеры) обеспечивают взаимодействие антигенпрезентирующей клетки с Т-хелпером при помощи корцептора CD4+, что ведет к формированию популяции клеток Th1 и Th2, одни из которых индуцируют развитие гуморального иммунного ответа, а другие являются необходимым компонентом в индукции Т-киллеров [20]. Поэтому данные гены (*HLA-DR* и *HLA-DQ*), определяя силу и характер иммунного ответа, могут быть генами – кандидатами развития врожденной пневмонии у новорожденных. Проведенный нами анализ частоты аллелей и генотипов *DRB1*, *DQA1* и *DQB1* главного комплекса гистосовместимости HLA II класса выявил статистически значимые различия (табл. 3). Так, изучение частот аллелей гена *DRB1* показало, что у детей с врожденной пневмонией (1-я группа) стати-

стически значимо чаще, чем у детей без врожденной пневмонии (2-я группа), встречался аллель *DRB1*04* (15,8 и 6,0% соответственно; $p=0,04$; ОШ 2,77; 95% ДИ 1,09–7,03). Кроме того, статистически значимо чаще у детей 1-й группы встречался аллель *DRB1*15*

(18,3 и 8,3% соответственно; $p=0,04$; ОШ 2,36; 95% ДИ 1,02–5,44). Наличие *DQB1*0302/0602* отмечено только у детей с врожденной пневмонией (11,5% и 0% соответственно; $p=0,023$; ОШ 11,69; 95% ДИ 1,40–97,42), что может свидетельствовать об ассоциации

Таблица 1. Частоты аллелей и генотипов по генам семейства глутатин-S-трансфераз у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией (1-я группа) и без врожденной пневмонии (2-я группа)

Table 1. Frequency of alleles and genotypes of genes glutathione-S-transferase system in preterm infants with congenital pneumonia (group 1) and without congenital pneumonia (group 2)

| Аллель | Группа исследований | | | | | | <i>p</i> | ОШ (95% ДИ) |
|-----------|---------------------|----------|------|----------|----------|------|----------|------------------|
| | 1-я | | | 2-я | | | | |
| | <i>n</i> | <i>N</i> | % | <i>n</i> | <i>N</i> | % | | |
| GSTM1 0/0 | 25 | 62 | 40,3 | 11 | 43 | 25,6 | 0,118 | 1,9 (0,84–4,35) |
| GSTM1 + | 37 | 62 | 59,7 | 32 | 43 | 74,4 | 0,118 | 0,52 (0,23–1,17) |
| GSTT1 0/0 | 12 | 62 | 19,4 | 10 | 43 | 23,3 | 0,621 | 0,79 (0,30–2,06) |
| GSTT1 + | 50 | 62 | 80,6 | 33 | 43 | 76,7 | 0,621 | 1,27 (0,49–3,3) |

Примечание. *N* – число обследованных новорожденных; *n* – число новорожденных с выявленными аллелями и генотипами; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2. Частота гомозигот по «двойному нулю» генов *GSTM1* и *GSTT1* у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией (1-я группа) и без врожденной пневмонии (2-я группа)

Table 2. Frequency of “double zero” homozygotes for the *GSTM1* and *GSTT1* genes among premature newborns with congenital pneumonia (group 1) and without congenital pneumonia (group 2)

| Генотип | Группы исследований | | | | | | <i>p</i> | ОШ (95% ДИ) |
|----------------------------------|---------------------|----------|------|----------|----------|------|----------|-----------------|
| | 1-я | | | 2-я | | | | |
| | <i>n</i> | <i>N</i> | % | <i>n</i> | <i>N</i> | % | | |
| <i>GSTM1</i> - <i>GSTT1</i> - | 5 | 61 | 8,2 | 2 | 42 | 4,8 | 0,497 | 1,6 (0,43–5,86) |
| <i>GSTM1</i> + <i>GSTT1</i> - | 7 | 61 | 11,5 | 7 | 42 | 16,7 | 0,454 | 0,7 (0,21–1,98) |
| <i>GSTM1</i> - <i>GSTT1</i> + | 19 | 61 | 31,1 | 9 | 42 | 21,4 | 0,274 | 1,6 (0,68–3,85) |
| <i>GSTM1</i> + <i>GSTT1</i> + | 30 | 61 | 49,2 | 24 | 42 | 57,1 | 0,431 | 0,7 (0,34–1,58) |

Примечание. *N* – число обследованных новорожденных; *n* – число гомозигот; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Полиморфизм генов системы HLA II класса у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией (1-я группа) и без врожденной пневмонии (2-я группа)

Table 3. Polymorphism of system HLA II class genes in preterm infants with congenital pneumonia (group 1) and without congenital pneumonia (group 2)

| Локус | Аллель | Группа исследований | | | | | | <i>p</i> | ОШ (95% ДИ) |
|-------------|--------|---------------------|----------|------|----------|----------|------|----------|------------------|
| | | 1-я | | | 2-я | | | | |
| | | <i>n</i> | <i>N</i> | % | <i>n</i> | <i>N</i> | % | | |
| <i>DRB1</i> | 04 | 19 | 120 | 15,8 | 5 | 84 | 6,0 | 0,04 | 2,77 (1,09–7,03) |
| | 13 | 15 | 120 | 12,5 | 23 | 84 | 27,4 | 0,007 | 0,38 (0,19–0,77) |
| | 15 | 22 | 120 | 18,3 | 7 | 84 | 8,3 | 0,04 | 2,36 (1,02–5,44) |
| <i>DQAI</i> | 0103 | 18 | 118 | 15,3 | 23 | 80 | 28,8 | 0,021 | 0,45 (0,23–0,89) |
| <i>DQB1</i> | 0501 | 10 | 122 | 8,2 | 16 | 84 | 19,0 | 0,02 | 0,39 (0,17–0,87) |

Примечание. *N* – число обследованных новорожденных; *n* – число новорожденных с полиморфизмом генов; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Частота сочетанного наличия в генотипе полиморфизмов генов системы HLA II класса и семейства глутатитон-S-трансфераз у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией (1-я группа) и без врожденной пневмонии (2-я группа)

Table 4. The frequency of simultaneously occurrence in genotype polymorphisms of genes system HLA II class and glutathione-S-transferase genes in preterm infants with congenital pneumonia (group 1) and without congenital pneumonia (group 2)

| Алель | Группа исследований | | | | | | p | ОШ (95% ДИ) |
|--|---------------------|----|------|-----|----|------|-------|--------------------|
| | 1-я | | | 2-я | | | | |
| | n | N | % | n | N | % | | |
| DRB1 13/13 | 1 | 60 | 1,7 | 6 | 42 | 14,3 | 0,013 | 0,14 (0,03–0,66) |
| DQA1 0101/0103 | 1 | 59 | 1,7 | 5 | 40 | 12,5 | 0,027 | 0,16 (0,03–0,82) |
| DQB1 0302/0602 | 7 | 61 | 11,5 | 0 | 42 | 0 | 0,023 | 11,69 (1,40–97,42) |
| DQB1 0501/0602 | 3 | 61 | 4,9 | 8 | 42 | 19,0 | 0,022 | 0,24 (0,07–0,82) |
| GSTM1 + GSTT1 + DRB1 13 DQA1 0501 DQB1 0301 | 0 | 58 | 0 | 3 | 39 | 7,7 | 0,032 | 0,09 (0,01–0,81) |

Примечание. N – число обследованных новорожденных; n – число новорожденных с сочетанным наличием полиморфизмов; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

между данным генотипом и повышенным риском развития врожденной пневмонии.

У детей без врожденной пневмонии достоверно чаще, чем у детей с пневмонией, в генотипе определялся аллель *DRB1*13* (соответственно в 27,4 и 12,5% случаев; $p=0,007$; ОШ 0,38; 95% ДИ 0,19–0,77). Кроме того, у детей этой группы выявлено статистически значимое увеличение частоты аллеля *DQA1*0103* (28,8 и 15,3% соответственно; $p=0,021$; ОШ 0,45; 95% ДИ 0,23–0,89) и аллеля *DQB1*0501* (19,0 и 8,2% соответственно; $p=0,02$; ОШ 0,39; 95% ДИ 0,17–0,87), что позволяет рассматривать эти особенности генотипа новорожденного в качестве протективного фактора. Анализ сочетанного наличия в генотипе определенных полиморфных вариантов генов системы HLA II класса показал, что сочетание аллелей *DRB1*13/13 DQA1*0101/0103* статистически значимо чаще встречалось у детей без врожденной пневмонии (табл. 4).

При анализе сочетанного наличия аллелей генов семейства глутатитон-S-трансфераз и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса выявлены статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами в частоте генотипа

*GSTM1+ / + GSTT1+ / + DRB1*13 DQA1*0501 DQB1*0301*. Эта комбинация аллелей имела только у детей без врожденной пневмонии в 7,7% случаев и не была выявлена ни у одного ребенка с врожденной пневмонией ($p=0,032$; ОШ 0,09; 95% ДИ 0,01–0,81). Вероятно, данная комбинация аллелей может выступать в роли генетического фактора, препятствующего развитию врожденной пневмонии.

Выводы

1. Анализ частот низкофункциональных аллелей по генам семейства глутатитон-S-трансфераз (*GSTM1* и *GSTT1*) у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией и без таковой не выявил достоверных различий.

2. Наличие аллелей *DRB1*04* и *DRB1*15*, а также генотипа *DQB1 0302/0602* – фактор риска развития врожденной пневмонии у недоношенных детей.

3. Наличие аллелей *DRB1*13*, *DQA1*0103*, *DQB1*0501*, генотипов *DRB1*13/13*; *DQA1*0101/0103*; *DQB1*0501/0602*; *GSTM1 + / + GSTT1 + / + DRB1*13 DQA1*0501 DQB1*0301* имеет протективный характер в отношении развития воспаления в легочной ткани.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Савельева Г.М., Шалина Р.И., Плеханова Е.Р., Клименко П.А., Сичинава Л.Г., Выхристюк Ю.В. и др. Современные проблемы преждевременных родов. Российский вестник акушера-гинеколога 2010; 10(3): 52–59. [Savel'eva G.M., Shalina R.I., Plekhanova E.R., Klimentko P.A., Sichinava L.G., Vyhristyuk Yu.V. et al. Current problems of premature birth. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa 2010; 10(3): 52–59. (in Russ.)]
- Доброхотова Ю.Э., Керчелаева С.Б., Кузнецова О.В., Бурденко М.В. Преждевременные роды: анализ перинатальных исходов. РМЖ 2015; 12: 1220–1223. [Dobrohotova Yu.E., Kerchelaeva S.B., Kuznecova O.V., Burdenko M.V. Preterm birth: analysis of perinatal outcomes. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal 2015; 12: 1220–1223 (in Russ.)]
- Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 1088. [Obstetrics. The national guide. G.M. Savel'eva, G.T. Suhikh, V.N. Serov, V.E. Radzinskij (eds). Second Edition. Moscow: Geotar-Media, 2018; 1088. (in Russ.)]
- Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Свитич О.А., Тимохина Е.В., Кукина П.И., Богомазова И.М., Пицхеллаури Е.Г.

- Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика. *Акушерство и гинекология* 2020; 2: 82–87. [Belousova V.S., Strizhakov A.N., Svitich O.A., Timokhina E.V., Kukina P.I., Bogomazova I.M., Pitshkelauri E.G. Premature birth: causes, pathogenesis, tactics. *Akusherstvo i ginekologiya* 2020; 2: 82–87. (in Russ.)]
5. Torchin H., Ancel P.-Y. Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2016; 45(10): 1213–1230. DOI: 10.1016/j.jgyn.2016.09.013
 6. Газязян М.Г., Стребкова Е.Д. Факторы риска реализации внутриутробной инфекции у новорожденного. Здоровье и образование в XXI веке 2016; 18(12): 83–86. [Gazyazyan M.G., Strebkova E.D. Risk factors for intrauterine infection in a newborn. *Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke* 2016; 18(12): 83–86. (in Russ.)]
 7. Ткаченко А.К., Марочкина Е.М., Романова О.Н. К понятию «Внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция». *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2017; 1: 103–109. [Tkachenko A.K., Marochkina E.M., Romanova O.N. To the concept of “Intrauterine infection and intrauterine infection”. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* (Journal of the Grodno state medical University) 2017; 1: 103–109. (in Russ.)]
 8. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В. Проблема внутриутробной инфекции в современном акушерстве. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2017; 3: 32–36. [Kuz'min V.N., Adamyan L.V. The problem of intrauterine infection in actual obstetrics. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* 2017; 3: 32–36 (in Russ.)]
 9. Ломова Н.А., Ганичкина М.Б., Хачатурян А.А., Мантрова Д.А., Кан Н.Е., Донников А.Е., Тютюнный В.Л. Молекулярно-генетические предикторы врожденной инфекции при задержке роста плода. *Медицинский совет* 2016; 17: 156–159. [Lomova N.A., Ganichkina M.B., Nachaturyan A.A., Mantrova D.A., Kan N.E., Donnikov A.E., Tyutyunnik V.L. Genetic predictors of congenital infection in fetal growth retardation. *Meditsinskiy sovet* 2016; 17: 156–159. (in Russ.)]
 10. Ионов О.В., Донников А.Е., Безлепкина М.Б., Никитина И.В., Балашова Е.Н., Киртбая А.Р. и др. Влияние полиморфизма генов NOS3, AGTR1, TLR9, DRD4 на тяжесть течения врожденной пневмонии у новорожденных детей. *Акушерство и гинекология* 2019; 5: 102–111. [Ionova O.V., Donnikov A.E., Bezlepkinina M.B., Nikitina I.V., Balashov E.N., Kirtbaya A.R. et al. Effect of NOS3, AGTR1, TLR9, and DRD4 gene polymorphism on the severity of congenital pneumonia in newborns. *Akusherstvo i ginekologiya* (Obstetrics and gynecology) 2019; 5: 102–111. (in Russ.)]
 11. Никитина И.В., Донников А.Е., Крөг-Йенсен О.А., Ленюшккина А.А., Быстрицкий А.А., Крючко Д.С. и др. Генетические полиморфизмы у детей, ассоциированные с развитием врожденных инфекций. *Акушерство и гинекология* 2019; 11: 175–185. [Nikitina I.V., Donnikov A.E., Krog-Jensen O.A., Lenyushkina A.A., Bystrickij A.A., Kryuchko D.S. et al. Genetic polymorphisms in children associated with the development of congenital infections. *Akusherstvo i ginekologiya* (Obstetrics and gynecology) 2019; 11: 175–185. (in Russ.)]
 12. Хамидуллина Л.И., Данилко К.В., Викторова Т.В., Файзуллина Р.М., Викторов В.В. Генетические маркеры предрасположенности к развитию дыхательных нарушений у новорожденных. *Вопросы диагностики в педиатрии* 2012; 5: 26–30. [Hamidullina L.I., Danilko K.V., Viktorova T.V., Fayzulina R.M., Viktorov V.V. Genetic markers of predisposition to the development of respiratory disorders in newborns. *Voprosy diagnostiki v pediatrii* 2012; 5: 26–30. (in Russ.)]
 13. Karody V., Reese S., Kumar N., Liedel J., Jarzembowski J., Sampath V. A toll-like receptor 9 (rs352140) variant is associated with placental inflammation in newborn infants. *J Fetal Neonatal Med* 2016; 29(13): 2210–2216. DOI: 10.3109/14767058.2015.1081590
 14. Danilko K.V., Bogdanova R.Z., Fatykhova A.I., Kuvatova D.N., Iskhakova G.M., Viktorova T.V. Cytokine gene polymorphism in children with respiratory disorders. *Modern problems of science and education* 2015; 6. <https://science-education.ru/en/article/view?id=22928>.
 15. Межинский С.С., Шилова Н.А., Чаша Т.В., Фетисова И.Н., Харламова Н.В., Ратникова С.Ю. и др. Полиморфизм генов системы детоксикации у глубоко недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией. *Клиническая лабораторная диагностика* 2018; 63(10): 658–650. [Mezhinskij S.S., Shilova N.A., Chasha T.V., Fetisova I.N., Harlamova N.V., Ratnikova S.Yu. et al. Polymorphism of detoxification system genes in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2018; 63(10): 658–650. (in Russ.)]
 16. Салникова Л.Е., Смелая Т.В., Мороз В.В., Голубев А.М., Понасенков Н.Х., Хоменко Р.В. и др. Гены детоксикации ксенобиотиков и их роль в развитии пневмонии. *Общая реаниматология* 2008; 4: 6–15. [Sal'nikova L.E., Smelaya T.V., Moroz V.V., Golubev A.M., Ponasenkov N.H., Homenko R.V. et al. Xenobiotic detoxification genes and their role in the development of pneumonia. *Obshchaya reanimatologiya* 2008; 4: 6–15. (in Russ.)]
 17. Фетисова И.Н., Чаша Т.В., Межинский С.С., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С. Полиморфизм генов системы HLA II класса у недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией. *Вестник Ивановской медицинской академии* 2017; 22(3): 13–18. [Fetisova I.N., Chasha T.V., Mezhinskij S.S., Ratnikova S.Yu., Fetisov N.S. Polymorphism of HLA class II genes in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii* (Bulletin of the Ivanovo medical Academy) 2017; 22(3): 13–18. (in Russ.)]
 18. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Клинические рекомендации*. Под ред. Н.Н. Володина. М., 2016; 48. [Management of newborns with respiratory distress syndrome. *Clinical recommendations*. N.N. Volodin (ed.). Moscow, 2016; 48 (in Russ.)]
 19. Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Балашова Е.Н., Дегтярев Д.Н., Зубков В.В., Иванов Д.О. и др. Врожденная пневмония (клинические рекомендации). *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2017; 4: 133–148. [Antonov A.G., Bajbarina E.N., Balashova E.N., Degtyarev D.N., Zubkov V.V., Ivanov D.O. et al. Congenital pneumonia (clinical recommendations). *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye* 2017; 4: 133–148. (in Russ.)]
 20. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Болдырева М.Н., Сароянц Л.В. Полиморфизм генов иммунного ответа и его роль в противомикробной защите. *Иммунология* 2013; 3: 132–140. [Haitov R.M., Alekseev L.P., Boldyreva M.N., Saroyanc L.V. Polymorphism of immune response genes and its role in anti-infective protection. *Immunologiya* 2013; 3: 132–140. (in Russ.)]

Поступила: 17.02.20

Received on: 2020.02.17

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии у детей

Г.А. Игнатенко¹, Д.О. Ластков¹, А.В. Дубовая¹, Ю.В. Науменко^{1,2}¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк;²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк

Molecular and genetic aspects of essential arterial hypertension in children

G.A. Ignatenko¹, D.O. Lastkov¹, A.V. Dubovaya¹, Yu.V. Naumenko^{1,2}¹Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk;²Gusak Institute of Urgent and Regenerative Surgery, Donetsk

В статье представлены результаты сопоставления клинических и молекулярно-генетических данных по изучению роли полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы – *ADD1*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3* у детей с эссенциальной артериальной гипертензией с учетом результатов суточного мониторинга артериального давления. Основную группу составили 16 детей (13 мальчиков и 3 девочки) в возрасте от 13 до 17 лет с эссенциальной артериальной гипертензией. Полученные результаты исследования свидетельствуют о существенном вкладе генетических факторов в развитие и прогрессирование артериальной гипертензии у детей.

Ключевые слова: дети, эссенциальная артериальная гипертензия, полиморфизм генов, *ADD1*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3*.

Для цитирования: Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 54–57. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–54–57

The article presents the results of clinical, molecular genetic data on the role of polymorphism of renin–angiotensin system genes *ADD1*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3* in children with essential hypertension, taking into account the results of 24-hour blood pressure monitoring. The main Group consisted of 16 children (13 boys and 3 girls) aged from 13 to 17 years with essential arterial hypertension. The results of the study indicate a significant contribution of genetic factors to the development and progression of arterial hypertension in children.

Key words: children, essential arterial hypertension, gene polymorphism, *ADD1*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3*.

For citation: Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Molecular and genetic aspects of essential arterial hypertension in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 54–57 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–54–57

Проблема профилактики и прогнозирования течения эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков остается актуальной [1]. Это связано прежде всего с высокой распространенностью заболевания, а также с высоким риском его трансформации в ишемическую болезнь сердца и гипертоническую болезнь, которые служат основной причиной инвалидизации и смертности взрослого населения [2–4]. Артериальная гипертензия наблюдается у 2,4–18%

детей и подростков в зависимости от возраста [2]. Патогенез артериальной гипертензии очень сложен и включает множество аспектов, требующих дальнейшего изучения. Механизмы, вовлекаемые в развитие эссенциальной артериальной гипертензии и участвующие в процессе ее первичной компенсации, многообразны.

Наряду с господствующей с 50-х годов XX века нейрогенной теорией, широкое признание получили мембранная, нейрогуморальная, ренальная и ряд других концепций патофизиологических механизмов формирования эссенциальной артериальной гипертензии. Вместе с тем, несмотря на утверждение о мультипатогенности и полиэтиологичности заболевания, многие ученые признают ведущую роль генетической составляющей [5, 6]. В настоящее время придается большое значение изучению молекулярно-генетических аспектов артериальной гипертензии, в частности анализу полиморфизма генов белков ренин-ангиотензинового каскада [4]. Однако большинство подобных исследований проведено во взрослой популяции, т.е. среди пациентов, у которых наступающие выраженные нейрогуморальные изменения затрудняют установление взаимосвязей между полиморфизмом генов и клинической картиной [7].

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Игнатенко Григорий Анатольевич – д.м.н., проф., чл.-корр. НАМНУ, ректор Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, зав. кафедрой пропедевтической и внутренней медицины, ORCID: 0000-0003-3611-1186
e-mail: gai-1959@mail.ru

Ластков Дмитрий Олегович – д.м.н., проф., проректор по научной работе Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, зав. кафедрой гигиены и экологии, ORCID: 0000-0002-9566-8745

Дубовая Анна Валериевна – д.м.н., доц., проректор по международным связям и инновационной деятельности Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, проф. кафедры пропедевтики педиатрии, ORCID: 0000-0002-7999-8656

Науменко Юлия Владимировна – асс. кафедры пропедевтики педиатрии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, детский кардиолог консультативной поликлиники Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, ORCID: 0000-0002-6829-0371
283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16

Цель исследования: изучение полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при эссенциальной артериальной гипертензии у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 16 детей (13 мальчиков и 3 девочки) в возрасте от 13 до 17 лет с эссенциальной артериальной гипертензией (основная группа), находившиеся на лечении в отделении детской кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака. Симптоматическая артериальная гипертензия была исключена по совокупности результатов клинико-инструментальных и лабораторных исследований. У всех детей методом опроса собирали сведения о наличии у родственников артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Для верификации диагноза всем детям с повышенным уровнем артериального давления проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью аппарата для суточного мониторирования электрокардиограммы и артериального давления «Кардиотехника 4000АД» («Инкарт», Санкт-Петербург, Россия) по стандартной методике. СМАД позволяет не только верифицировать наличие и степень выраженности артериальной гипертензии, но и установить тяжесть нарушений сосудистого тонуса. Степень выраженности гипертензии определяли на основании величины нагрузки давлением в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков [1]. Распределение детей на подгруппы осуществляли с учетом выраженности артериальной гипертензии (1–2-я подгруппы), а также в зависимости от проявлений артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у родственников первой (родители) и второй (бабушки и дедушки) степеней родства. С учетом этого показателя выделили 2 подгруппы детей: 1-я – дети с лабильной артериальной гипертензией, у которых повышение артериального давления регистрировалось в течение 25–50% времени исследования (11 человек); 2-я подгруппа – дети со стабильной артериальной гипертензией, с повышением артериального давления в пределах >50% от всего времени исследования (5 детей).

Контрольную группу составили 20 здоровых сверстников (15 мальчиков и 5 девочек). В этой группе артериальное давление измеряли с помощью аускультативного метода (метод Н.С. Короткова). Для анализа использовали среднее арифметическое значение из 3 измерений, проведенных с интервалом 3 мин в положении обследуемого сидя, на правой руке, после 5-минутного отдыха. Подбор манжеты и оценку уровня артериального давления осуществляли в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков [1].

При помощи детектирующих амплификаторов ДТ-96 и ДТпрайм (Россия) всем детям проведены генетические исследования полиморфизма генов РААС: 1378G>T *ADD1* (α -аддуктин), 704T>C и 521C>T *AGT* (ангиотензиноген), 1166A>C *AGTR1* (рецептор ангиотензина II 1-го типа), 1675G>A *AGTR2* (рецептор ангиотензина II 2-го типа), 344C>T *CYP11B2* (альдостеронсинтаза), 825C>T *GNB3* (гуанинсвязывающий белок), 786T>C *NOS3* (синтаза окиси азота 3-го типа).

Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной и альтернативной статистики с использованием лицензионного программного пакета для статистического анализа MedStat. Для проверки распределения данных на нормальность использовали критерий χ^2 и тест Шапиро–Уилка. Признаки подчинялись закону нормального распределения, поэтому использовали параметрические критерии: для сравнения количественных признаков – критерий Стьюдента, парного сравнения – критерий Шеффе. При сравнении частоты проявления признаков использовали критерий χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез приняли равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При изучении представительства генотипов и аллелей полиморфизма генов РААС у обследованных детей с учетом наследственного анамнеза по артериальной гипертензии обнаружены достоверные различия. Так, у 7 (43,75%)* пациентов выявлена аллель T нуклеотидного варианта 1378G>T гена *ADD1*. У таких больных повышается риск развития соль-чувствительной формы артериальной гипертензии [8]. При назначении терапии пациентам с генотипами G/T следует учитывать, что блокаторы кальциевых каналов могут быть неэффективными, положительная динамика наблюдается при лечении тиазидными диуретиками [9]. У 9 (56,25%) детей с эссенциальной артериальной гипертензией нами выявлен генотип G/G, что было статистически значимо чаще, чем в контрольной группе (2 подростка, 10,0%; $p < 0,01$).

В гене *AGT* наблюдались следующие изменения: у 11 (68,75%) детей выявлен аллель C нуклеотидного варианта 704T>C, что в дальнейшем может привести к развитию поражений органов-мишеней: гипертрофии миокарда левого желудочка, поражению сонных артерий [8]. Доказано, что данный полиморфизм повышает риск развития инфаркта миокарда с многососудистым поражением венечных артерий и ишемической болезнью сердца [10]. У таких пациентов существует повышенный риск развития нефрита с прогрессирующим снижением функций почек и развитием хронической почечной

* Здесь и далее процент вычислен условно, так как число детей меньше 100.

недостаточности [9]. При сравнении частоты изученных аллелей гена *AGT* у детей и подростков с разной степенью тяжести артериальной гипертензии (по данным СМАД) отмечено достоверное увеличение частоты аллеля Т при стабильной форме артериальной гипертензии [11]. В исследовании Г.А. Игнатенко и соавт. [10] доказано наличие ассоциации аллеля Т гена *AGT* и предрасположенности к артериальной гипертензии. Г.И. Образцовой и соавт. [11] установлена связь между носительством аллеля Т и более высоким уровнем артериального давления. При исследовании полиморфных вариантов гена ангиотензина у детей с артериальной гипертензией с отягощенным семейным анамнезом по артериальной гипертензии также отмечено преобладание аллеля Т. По результатам нашего исследования, у 5 (31,25%) подростков со стабильной артериальной гипертензией выявлен нормальный вариант полиморфизма в гомозиготной форме Т/Т.

У 5 (31,25%) детей нами выявлена гетерозиготная форма полиморфизма 521С>Т гена *AGT* с преобладанием аллеля Т. Отмечено достоверное увеличение частоты генотипа Т/Т у детей, в семьях которых родственники второй степени родства страдали артериальной гипертензией (по сравнению с детьми, у дедушек и бабушек которых было нормальное артериальное давление). Преобладали дети со стабильной артериальной гипертензией (60,0%).

При анализе варианта 1166А>С гена *AGTR1* у 8 (50,0%) пациентов выявлен генотип А/С, ассоциированный с артериальной гипертензией (изменение функциональной активности рецептора), что было статистически значимо чаще, чем у здоровых сверстников (3 подростка, 15,0%; $p < 0,01$). У пациентов с указанным полиморфизмом повышается риск нарушений регуляции сосудистого тонуса и пролиферации элементов сосудистой стенки. Так, при сахарном диабете риск развития данных изменений повышается в 3,6 раза, наблюдается двукратное повышение риска формирования диабетической нефропатии, прогрессирования интерстициального нефрита до стадии хронической почечной недостаточности [6]. Нарушения сосудистого тонуса различной степени выраженности по данным СМАД в нашем исследовании имели 7 (43,75%) детей с лабильной артериальной гипертензией и 1 (6,25%) подросток со стабильной артериальной гипертензией.

У 8 (50,0%) детей выявлен генотип А/А по варианту 1166А>С *AGTR1*, не ассоциированный с артериальной гипертензией. При анализе частоты аллелей и распределения генотипов по данному полиморфизму в группе больных детей с учетом наследственной предрасположенности установлено, что у детей, имеющих родственников с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, генотип А/А встречался статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем у больных без отягощенного семейного анамнеза.

У 8 (50,0%) пациентов при анализе 1675G>А полиморфизма *AGTR2* гена был установлен генотип G/A, ассоциированный с артериальной гипертензией и повышающей риск развития ишемической болезни сердца; у 4 пациентов имелась стабильная артериальная гипертензия, у 4 — лабильная. У 2 детей определен генотип G/G, не связанный с артериальной гипертензией.

У 9 (56,25%) детей выявлен аллель Т варианта 344С>Т гена *CYP11B2*. Этот аллель ассоциирован с развитием артериальной гипертензии (увеличение экспрессии гена, повышение базальной продукции альдостерона). Пациенты с генотипом С/Т имеют более высокий риск развития и прогрессирования почечной недостаточности. Описана ассоциация генотипа С/Т с увеличением массы миокарда и дилатацией полости левого желудочка [9]. Генотип С/Т повышает риск развития гипертензивных осложнений беременности, фетоплацентарной недостаточности [4]. В нашем исследовании генотип С/Т наблюдался у 5 (31,25%) детей со стабильной артериальной гипертензией и у 4 (25,0%) с лабильной. У 5 (31,25%) детей с лабильной артериальной гипертензией по данному полиморфизму гена *CYP11B2* выявлен генотип Т/Т, также связанный с артериальной гипертензией. У 2 (12,5%) подростков с артериальной гипертензией и у 2 (10,0%) здоровых детей установлен генотип С/С, не ассоциированный с артериальной гипертензией.

У 9 (56,25%) больных при анализе варианта 825С>Т гена *GNB3* нами обнаружен аллель Т, что может приводить к нарушению структуры белка и его функциональной активности. Данные изменения ассоциированы с низкой активностью ренина при артериальной гипертензии [9]. У пациентов повышается риск развития постпрандиального дистресс-синдрома, гипертрофии миокарда левого желудочка, при сахарном диабете 2-го типа повышается риск формирования диабетической нефропатии [6]. Указанные 9 детей с аллелем Т гена *GNB3* страдали стабильной артериальной гипертензией. У остальных 7 (43,75%) пациентов с лабильной артериальной гипертензией и у всех здоровых детей аллель Т не обнаружен.

У 7 (43,75%) пациентов со стабильной артериальной гипертензией выявлен аллель С полиморфного варианта 786Т>С гена *NOS3*. В данной группе детей существует повышенный риск коронароспазма, развития вазоспастической стенокардии, инфаркта миокарда, увеличения тонуса венечных артерий [11]. В контрольной группе отсутствовали данные полиморфные изменения в гене *NOS3*.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о существенном вкладе генетических факторов в развитие и становление эссенциальной

артериальной гипертензии у детей. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы статистически значимо с эссенциальной артериальной гипертензией наблюдался у детей чаще, чем у здоровых сверстников. Так, гетерозиготная форма полиморфизма 704T>C гена *AGT* констатирована у 11 (68,75%) пациентов, гетерозиготная форма полиморфизма 521C>T в этом гене — у 5 (31,25%), генотип А/С по нуклеотидному варианту 1166A>C гена *AGTR1* — у 8 (50,0%), генотип G/A по варианту 1675G>A гена *AGTR2* — у 6 (37,5%), генотип С/Т по полиморфизму 344C>T гена *CYP11B2* — у 9 (56,25%), генотип С/Т

по варианту 825C>T гена *GNB3* — у 9 (56,25%), генотип Т/С по полиморфизму 786T>C гена *NOS3* — у 7 (43,75%). Указанные полиморфные варианты и генотипы чаще определялись у детей со стабильной артериальной гипертензией, у пациентов с отягощенной по артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца наследственностью. Это дает основание предполагать, что при своевременном исследовании полиморфизма генов можно осуществить подбор адекватной лечебной тактики и добиться менее прогрессивного течения артериальной гипертензии и риска развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков. Рекомендации ВНОК, Российского медицинского общества по артериальной гипертонии ассоциации детских кардиологов России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015; 8(4): 1–36. [National guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of hypertension in children and adolescents. Recommendations of the IOC, the Russian medical society for arterial hypertension and the Association of pediatric cardiologists of Russia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2015; 8(4): 1–36. (in Russ.)]
2. Ротарь О.П. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. Российский кардиологический журнал 2012; 2: 55–62. [Rotar' O.P. Prevalence of metabolic syndrome in different cities of the Russian Federation. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* 2012; 2: 55–62. (in Russ.)]
3. Эдлеева А.Г., Хомич М.М., Волков Н.Ю., Леонова И.А., Юрьев В.В. Оценка состава тела как способ выявления предикторов развития метаболического синдрома у детей. Профилактическая и клиническая медицина 2010; 3–4 (36–37): 183–186. [Edleeva A.G., Khomich M.M., Volkov N.Yu., Leonova I.A., Yuryev V.V. Assessment of body composition as a way to identify predictors of metabolic syndrome in children. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina* 2010; 3–4 (36–37): 183–186. (in Russ.)]
4. Глотов А.С., Васькова Е.С., Канаева М.Д., Двоеглазова М.О., Данилова М.М., Пакин В.С. и др. Исследование ассоциации полиморфизма генов АРОЕ, LPL и NOS3 с риском сосудистой патологии у детей и беременных женщин. Экологическая генетика 2011; 9(4): 25–34. [Glotov A.S., Vashukova E.S., Kanaeva M.D., Dvoeglazova M.O., Danilova M.M., Pakin V.S. et al. Study of Association of polymorphism of APOE, LPL and NOS3 genes with risk of vascular pathology in children and pregnant women. *Ekologicheskaya genetika* 2011; 9(4): 25–34. (in Russ.)]
5. Baudin B. Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension. *Experimental Physiology* 2005; 90(3): 277–282. DOI: 10.1113/expphysiol.2004.0284566
6. Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В., Дуданов И.П. Влияние полиморфизмов гена эндотелиальной NO-синтазы и NADPH-оксидазы на развитие осложнений артериальной гипертензии. Кардиология 2008; 48(3): 27–33. [Kuznetsova T.Yu. Gavrilov D.V., Dudanov I.P. Effect of polymorphisms of the gene of endothelial NO-synthase and NADPH-oxidase on the development of complications of arterial hypertension. *Kardiologiya* 2008; 48(3): 27–33. (in Russ.)]
7. Speicher M.R., Antonarakis S.E., Motulsky A.G. Vogel and Motulsky's Human Genetics: Problems and Approaches (Re-post). Springer, 2010; 981–983. DOI: 10.1186/1479-7364-5-1-73
8. Williams J.S., Hopkins P.N., Jeunemaitre X., Brown N.J. CYP4A11 T8590C polymorphism, salt-sensitive hypertension, and renal blood flow. *J Hypertens* 2011; 29: 1913–1918. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834aa786
9. Porto P.I., Garcia S.I., Dieuzeide G. Renin-angiotensin-aldosterone system loci and multilocus interactions in young-onset essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2015; 25(2): 117–130. DOI: 10.1081/ceh-120017932
10. Игнатенко Г.А., Джоджуа Р.А., Мухин И.В., Игнатенко Т.С., Гавриляк В.Г. Клиническое течение гипертензивного синдрома у больных молодого возраста с генетическим полиморфизмом. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии 2019; 4(154): 60–66. [Ignatenko G.A., Dzhozdzua R.A., Muhin I.V., Ignatenko T.S., Gavrilyak V.G. Clinical course of hypertensive syndrome in young patients with genetic polymorphism. *Problemy ekologicheskoi i meditsinskoi genetiki i klinicheskoi immunologii* 2019; 4(154): 60–66. (in Russ.)]
11. Образцова Г.И., Юрьев В.В. Генетические аспекты формирования артериальной гипертензии у детей. Молекулярная медицина 2013; 3: 32–35. [Obrazcova G.I., Yur'ev V.V. Genetic aspects of the formation of arterial hypertension in children. *Molekulyarnaya meditsina* 2013; 3: 32–35. (in Russ.)]

Поступила: 27.02.20

Received on: 2020.02.27

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.

Тяжелая форма COVID-19 у подростка

Л.Н. Мазанкова², И.М. Османов¹, Э.Р. Самитова^{1,2}, А.Б. Малахов³, В.В. Короид¹,
А.А. Недостоев¹, Е.П. Каурова¹, Т.А. Кузнецова¹, О.С. Куличкина², Н.В. Лобань¹

¹ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗМ, Москва, Россия;

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

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

A teenager with a severe form of COVID-19

L.N. Mazankova², I.M. Osmanov¹, E.R. Samitova^{1,2}, A.B. Malakhov³, V.V. Koroid¹, A.A. Nedostoev¹,
E.P. Kaurova¹, T.A. Kuznetsova¹, O.S. Kulichkina², N.V. Loban¹

¹Bashlyeva Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

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

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у детей в большинстве случаев протекает легче, чем у взрослых пациентов, однако это не исключает возможности развития тяжелых форм заболевания. Дети составляют 1–11% среди пациентов с подтвержденными случаями заболевания, среди них тяжелые и крайне тяжелые формы наблюдаются менее чем в 1% случаев. В статье представлено описание клинического случая тяжелого течения COVID-19 у подростка, особенностями которого были несоответствие физикальных данных большой степени поражения легочной ткани, развитие геморрагического синдрома, низкая эффективность антибактериальной и противовирусной терапии, что потребовало применения тоцилизумаба.

Ключевые слова: дети, новая коронавирусная инфекция COVID-19, SARS-CoV-2, компьютерная томография, тоцилизумаб.

Для цитирования: Мазанкова Л.Н., Османов И.М., Самитова Э.Р., Малахов А.Б., Короид В.В., Недостоев А.А., Каурова Е.П., Кузнецова Т.А., Куличкина О.С., Лобань Н.В. Тяжелая форма COVID-19 у подростка. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 58–65. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-58-65

In most cases children have a light form of new coronavirus infection COVID-19 as compared to adult patients; however, some children may develop severe forms of the disease. Children account for 1–11% of the confirmed patients, less than 1% of the patients have severe and extremely severe forms. The article describes a clinical case of a teenager with a severe course of COVID-19, characterized by the mismatch of physical data and a large degree of lung tissue damage, the development of hemorrhagic syndrome, low effectiveness of antibacterial and antiviral therapy, requiring Tocilizumab.

Key words: children, new coronavirus infection COVID-19, SARS-CoV-2, computed tomography, Tocilizumab.

For citation: Mazankova L.N., Osmanov I.M., Samitova E.R., Malakhov A.B., Koroid V.V., Nedostoev A.A., Kaurova E.P., Kuznetsova T.A., Kulichkina O.S., Loban N.V. A teenager with a severe form of COVID-19. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 58–65 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-58-65

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 – болезни, вызванной вирусом SARS-CoV-2, – стала глобальной медицинской и эко-

номической катастрофой в масштабах, не наблюдавшихся за последние 100 лет [1]. Несмотря на множество проблем, существующих во взрослом

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Мазанкова Людмила Николаевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-0895-6707 e-mail: mazankova@list.ru

Куличкина Ольга Сергеевна – врач-ординатор кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-3996-7476 125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Малахов Александр Борисович – д.м.н., проф. кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-2686-8284 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Османов Исмаил Магомедович – д.м.н., проф., гл. врач Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0003-3181-9601

Самитова Эльмира Растямовна – к.м.н., зам. гл. врача по инфекциям Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой,

ORCID: 0000-0003-0380-7515

Короид Владислав Владимирович – врач-анестезиолог-реаниматолог Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0002-8671-5386

Недостоев Алексей Анатольевич – врач-рентгенолог, зав. отделением лучевой диагностики Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0003-0849-3674

Каурова Елизавета Петровна – врач-педиатр, зав. инфекционным отделением №1 Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0002-4078-0529

Кузнецова Татьяна Александровна – врач-педиатр инфекционного отделения №1 Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0002-4477-6762

Лобань Наталья Викторовна – клинический фармаколог Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0001-8216-7821

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

здравоохранении, ситуация в педиатрии остается более стабильной. Данные литературы свидетельствуют, что доля детей среди заболевших COVID-19 существенно ниже, чем в других возрастных группах — всего 1–11% в структуре пациентов с подтвержденной инфекцией [2–6]. В Российской Федерации дети составляют 7,6% зарегистрированных случаев COVID-19 [2]. Кроме того, у детей намного выше частота развития легких и бессимптомных форм болезни, дети реже нуждаются в госпитализации, однако это не исключает возможности развития тяжелых форм [2, 4, 7–11]. У большинства инфицированных детей хороший прогноз, выздоровление наступает в течение 1–2 нед [6, 7, 12, 13]. Частота развития тяжелых и крайне тяжелых форм заболевания, как правило, не превышает 1%; в этих случаях развиваются острый респираторный дистресс-синдром, коагуляционная дисфункция, рефрактерный метаболический ацидоз, септический шок, полиорганная недостаточность на фоне цитокинового шторма. Лабораторными маркерами тяжелого течения служат повышение уровня С-реактивного белка, трансаминаз, лактатдегидрогеназы, ферритина, креатинфосфокиназы, нарушения коагуляции, повышение уровня D-димера [2, 4, 6, 7, 13–15]. Случаи тяжелого и критического течения COVID-19 чаще отмечают у детей с тяжелым преморбидным фоном, имеющих врожденные пороки сердца и других органов, бронхолегочную дисплазию, сахарный диабет, лейкоз, иммунодефицитные состояния различного генеза [1, 2, 4]. Так, по данным L.S. Shekerdemian и соавт. (2020) [1], сопутствующие заболевания выявлялись более чем у 80% детей, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии. Летальность в этом исследовании составила 4,2% (умерли 2 ребенка), однако в целом клиническое течение COVID-19 у тяжелобольных детей было менее тяжелым, а результаты госпитализации — лучше, чем у взрослых пациентов [1].

Специфических противовирусных препаратов для лечения COVID-19 не разработано. Во временных методических рекомендациях МЗ РФ «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» от 24.04.2020 года в качестве средств противовирусной терапии указаны препараты интерферона альфа-2b в виде капель, мази, геля и суппозитория, умифеновир, при тяжелых формах — гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, для оценки эффективности которых требуются клинические исследования. Учитывая, что при COVID-19 угнетается синтез эндогенного интерферона, в результате чего развиваются тяжелые легочные и мультиорганные осложнения, применение интерферонотерапии патогенетически обосновано.

Приводим описание собственного наблюдения тяжелого случая течения COVID-19 у подростка с развитием двусторонней пневмонии (КТ 3–4 с объ-

емом поражения легких более 50–75%), плеврита и мультисистемного воспалительного синдрома.

Пациент П., 04.03.2003 г.р., находился в ДГКБ им. З.А. Башляевой с 04.05.20 по 28.05.20 (25 дней). Пациент поступил на 2-й день болезни с жалобами на слабость, подъем температуры тела до 38,3 °С, заложенность носа, кашель.

Из анамнеза жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей физиологично, первых самостоятельных срочных родов. Масса при рождении 3800 г, длина 53 см. Раннее развитие по возрасту. Профилактические прививки проведены согласно календарю, от гриппа не привит. Травмы, операции: пупочная грыжа (2015 г.). Перенесенные заболевания: ветряная оспа, ОРВИ, ангина, бронхит, пневмония. Аллерго-анамнез неотягощен. Надиспансерном учете специалистов не состоит.

Из эпидемиологического анамнеза известно, что родители ребенка в течение последней недели переносили острую респираторную инфекцию, анализ мазка из ротоглотки и носоглотки методом полимеразной цепной реакции на определение РНК SARS-Cov-2 у отца отрицательный, у матери мазок не взят. У пациента анализ мазка из ротоглотки и носоглотки методом полимеразной цепной реакции на определение РНК SARS-Cov-2 на догоспитальном этапе отрицательный.

Из анамнеза заболевания известно, что 03.05.20 у пациента появилась слабость, утром 04.05.20 сохранялась слабость, повысилась температура тела до 37,6 °С, к вечеру до 38,3 °С, появился редкий кашель. Бригадой скорой медицинской помощи в 22:00 доставлен в приемное отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой. Госпитализирован в инфекционное отделение №3 с направляющим диагнозом: «острая респираторная вирусная инфекция. Правосторонняя пневмония? Контакт с больным новой коронавирусной инфекцией COVID-19».

При поступлении состояние средней тяжести. Температура тела 38,1 °С. Число дыханий 22 в минуту. SpO₂ 96–97%. Частота сердечных сокращений 78 уд/мин. В сознании, вяловат, на осмотр реагирует адекватно. Очаговой симптоматики, менингеальных знаков нет. Симптомы интоксикации выражены умеренно. Аппетит снижен. Кожные покровы, видимые слизистые оболочки бледно-розовые, чистые от инфекционной и аллергической сыпи. Склеры, конъюнктивы не гиперемированы. Периферические лимфатические узлы без патологии. Носовое дыхание не затруднено, отделяемого нет. Зев умеренно гиперемирован. Миндалины не увеличены, налетов нет. В легких дыхание жесткое, ослаблено справа, хрипы достоверно не выслушиваются. Одышки нет. Кашель малопродуктивный. Область сердца и магистральных сосудов визуально не изменена. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот не увеличен, пальпаторно мягкий, безболезненный, не вздут. Печень по краю

реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный. Область почек визуально не изменена. Мочеиспускание свободное, безболезненное. В общем анализе крови выявлена тромбоцитопения до $131 \cdot 10^9/\text{л}$ при норм $(150,0-320,0) \cdot 10^9/\text{л}$, остальные показатели находились в пределах нормы.

В 1-е сутки госпитализации была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки; установлено, что в $S_{\text{IX}}-S_{\text{X}}$ правого легкого отмечается участок неомогенного уплотнения легочной ткани, в паракостальных отделах – по типу матового стекла, просветы бронхов на его фоне видны. Легочный рисунок обогащен за счет сосудистого компонента. В области $S_{\text{IX}}-S_{\text{X}}$ деформация легочного рисунка. Просвет трахеи прослеживается до бифуркации, не изменен. Просветы бронхов прослеживаются до субсегментарных, не изменены. Жидкость, воздух в плевральных полостях не определяются. Структуры средостения не изменены. Данных о наличии увеличенных внутригрудных лимфатических узлов не выявлено. КТ-картина правосторонней полисегментарной пневмонии, вероятно, вирусной.

Результаты КТ, наряду с данными анамнеза и общего осмотра, позволили выставить диагноз: «внебольничная правосторонняя полисегментарная пневмония. Дыхательная недостаточность 0. Контакт с больным новой коронавирусной инфекцией COVID-19» (рис. 1). План обследования: биохимический анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиография, анализ мазка из ротоглотки и носоглотки методом полимеразной цепной реакции на определение РНК SARS-Cov-2. План лечения: антибактериальная терапия (цефтриаксон) 2 г внутривенно 2 раза в день + азитромицин по 250 мг 2 раза в сутки, противовирусная терапия (интерферон альфа-2b (виферон) – по 1 суппозиторию 1000 тыс. ед. 2 раза в день *per rectum*), муколитическая терапия (бромгексин – 8 мг внутрь 3 раза в день), ингаляции с раствором ипратропия бромид + фенотерол (беродуал) – по 25 капель 3 раза в сутки, инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами с дезинтоксикационной целью, симптоматическая терапия (оксиметазо-

лин 0,05% по 3 капли 3 раза в сутки, орошение зева раствором фурацилина 3 раза в сутки).

Результаты обследования: в общем анализе крови от 07.05.20 тромбоцитопения до $127 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $(150,0-320,0) \cdot 10^9/\text{л}$, повышение гематокрита до 45,7% (норма 32–42%), относительный нейтрофилез – 79,4% (норма 27–65%) на фоне нормального числа лейкоцитов – $7,4 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $(4,0-9,0) \cdot 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови от 07.05.20 отмечалось повышение уровня С-реактивного белка до 67,4 мг/л (норма 0–10 мг/л). Результат исследования мазка из ротоглотки и носоглотки на определение РНК новой коронавирусной инфекции COVID-19 методом полимеразной цепной реакции от 05.05.20 (получен 07.05.20) положительный. На электрокардиограмме от 07.05.20 нарушение процессов реполяризации в миокарде на фоне синусового ритма с частотой сердечных сокращений 93–96 уд/мин, вертикальное положение электрической оси сердца.

На фоне терапии состояние пациента с отрицательной динамикой. На 6-й день болезни усилились симптомы дыхательной недостаточности до I–II степени на фоне сохраняющейся фебрильной лихорадки. На коже верхних и нижних конечностей появились элементы мелкоочечной геморрагической сыпи. Ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии №2 с диагнозом: «новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная, внебольничная правосторонняя полисегментарная пневмония. Дыхательная недостаточность I–II степени. Геморрагический васкулит». В отделении реанимации и интенсивной терапии состояние тяжелое. Температура тела 39,1 °С. Число дыханий 24 в минуту. SpO_2 94–99% на канюлях O_2 . Частота сердечных сокращений 106 уд/мин. Сознание ясное, адекватно реагирует на осмотр. Менингеальной и очаговой симптоматики нет. Вл. Медикаментозная седация не проводилась. Кожные покровы: теплые, влажные, бледные, бледный носогубный треугольник, микроциркуляторные нарушения не выражены, акроцианоза нет. На верхних и нижних конечностях

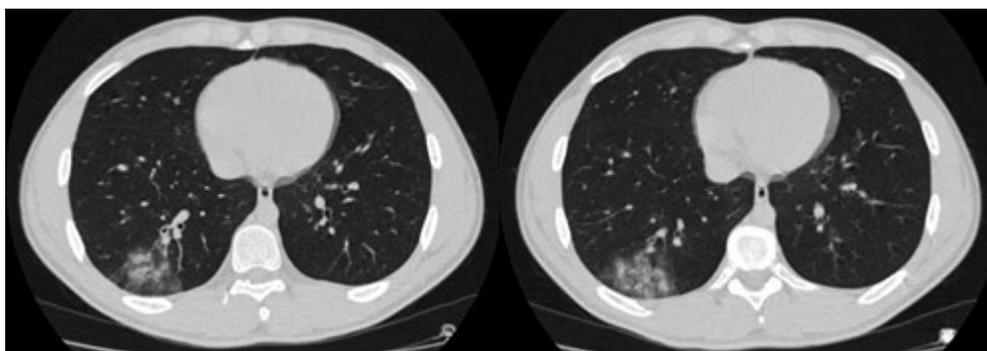


Рис. 1. Компьютерные томограммы легких пациента П., 17 лет от 05.05.20 (объяснение в тексте).
Fig. 1. Computed tomography of the lungs of patient P., 17 years old from 05.05.2020 (explanation in the text).

мелкая геморрагическая сыпь. Отеков нет. Лимфатические узлы, доступные пальпации, не увеличены, безболезненные, подвижные. Дыхание спонтанное. Одышка инспираторного характера. Аускультативно дыхание проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Кашель самостоятельный, приступообразный, непродуктивный. Оксигенация по данным монитора достаточная на фоне умеренной кислородной поддержки. Гемодинамика стабильная, нормотония, тоны приглушенные, ритм синусовый. Тахикардия непароксизмального характера. Живот мягкий, безболезненный. Перистальтика кишечника выслушивается. Печень и селезенка не пальпируются. Стул оформлен. Мочится свободно.

В общем анализе крови от 08.05.20 сохранялись тромбоцитопения до $120 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $(150,0-320,0) \cdot 10^9/\text{л}$, палочкоядерный сдвиг до 20%, сегментоядерные нейтрофилы – 64% на фоне нормального числа лейкоцитов – $6,5 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $(4,0-9,0) \cdot 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови от 08.05.20 гипокальциемия – 2,0 ммоль/л (норма 2,15–2,57 ммоль/л), нарастание уровня креатинина и лактатдегидрогеназы до верхней границы нормы – 121 мкмоль/л (норма 53–124 мкмоль/л) и 426 ЕД/л (норма 0–430 ЕД/л) соответственно. Коагулограмма – увеличение активированного частичного тромбопластинового времени до 51,5 с (норма 26,4–37,5 с), снижение протромбина до 62,3% (норма 70–130%).

По газам крови – тенденция к гипоксии (pO_2 62,7 мм рт.ст., норма 65–95 мм рт.ст.), гипокапнии (pCO_2 32,2 мм рт.ст., норма 36–46 мм рт.ст.), по кислотно-щелочному состоянию – умеренная гипокалиемия (K^+ 3,1 ммоль/л, норма 3,5–5,3 ммоль/л), гипокальциемия (Ca^{2+} 0,52 ммоль/л, норма 1,05–1,30 ммоль/л), повышение уровня лактата до 1,7 ммоль/л (норма 1,05–1,30 ммоль/л).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (08.05.20) выявлены эхопризнаки умеренной гепатомегалии, умеренных диффузных изменений поджелудочной железы. Эхокардиография (08.05.20): выпот в полости перикарда в небольшом количестве в проекции верхушки толщиной до 3,4 мм. Нельзя исключить открытое овальное окно (3,4 мм) со сбросом крови слева направо. Размеры полостей сердца в пределах нормы, соответствуют площади поверхности тела. Поперечные трабекулы, эктопические хорды в левом желудочке. Показатели систолической функции левого желудочка в пределах нормы. Клапанный аппарат без видимых изменений.

Ультразвуковое исследование легких: справа визуализировался большой участок безвоздушной легочной ткани, однородной структуры, бронхограмма сохранена, при цветовом доплеровском картировании кровотока прослеживались до периферии участка. Справа, в положении сидя, по задней поверхности легкого определялась свободная

жидкость (слой толщиной 9–10 мм) с однородным содержимым. Паракостальная плевра справа неравномерно утолщена. Слева, в положении сидя, по задней поверхности легкого определялась свободная жидкость (слой толщиной 5–6 мм) с однородным содержимым. Заключение: эхопризнаки правосторонней пневмонии, свободной жидкости в плевральных полостях.

На основании исследований установлено, что тяжесть состояния ребенка обусловлена симптомами интоксикации, дыхательной недостаточностью I–II степени, тромбоцитопенией, геморрагическим васкулитом на фоне пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией COVID-19. Произведена коррекция терапии: отмена цефтриаксона, назначение левофлоксацина по 500 мг 1 раз в сутки внутривенно, гидроксихлорохина (в 1-е сутки 400 мг, затем по 200 мг 2 раза в сутки внутрь), гепарина натрия 10 ед/кг/ч, внутривенно через инфузomat, биопрепаратов (порошок лебенин по 1 капсуле 3 раза в сутки). Продолжалась терапия азитромицином, инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, оксигенотерапия через носовые канюли.

При дальнейшем обследовании в общем анализе крови через 4 дня терапии уровень тромбоцитов нормализовался до $182 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $(150,0-320,0) \cdot 10^9/\text{л}$, сохранялся палочкоядерный сдвиг до 14%, сегментоядерные нейтрофилы – 42% на фоне нормального числа лейкоцитов – $5,5 \cdot 10^9/\text{л}$ при норме $(4,0-9,0) \cdot 10^9/\text{л}$, увеличилась СОЭ до 20 мм/ч (норма до 10 мм/ч). Определялось повышение уровня ферритина (от 13.05.20) до 553,1 мг/моль (норма 25–435 мг/моль), уровень прокальцитонина не изменен – 0,47 нг/мл (норма 0,5 нг/мл).

В коагулограмме (10.05.20 и 13.05.20) сохранялось увеличение активированного частичного тромбопластинового времени до 42,7–49,4 с (норма 26,4–37,5 с), снижение протромбина до 57,3–61,6% (норма 70–130%), выявлялось увеличение концентрации D-димера до 2005,54 нг/мл (норма 0–500 нг/мл). В общих анализах мочи от 09.05.20 и 13.05.20 особенностей не выявлено.

В динамике 12.05.20 (10-й день болезни) выполнено ультразвуковое исследование легких. Выявлены признаки распространенной кортикальной консолидации. Свободная жидкость (толщина слоя 15 мм) справа в зонах 7 и 8 (боковая поверхность в проекции среднеподмышечной линии). Ультразвуковая картина левого легкого соответствовала выраженным интерстициальным изменениям с признаками локальной консолидации в зоне 14 (рис. 2).

На рентгенограмме органов грудной клетки (4-й день лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии №2) отмечена отрицательная динамика: средний и нижний отделы правого легкого тотально затемнены, на фоне затемнения воздушная бронхограмма не прослеживалась, на уровне верхних

внутренних отделов правого легкого определялся участок инфильтрации легочной ткани, значительной протяженности, средней интенсивности, без четких контуров, на фоне которого прослеживалась воздушная бронхограмма. Пневматизация легочной ткани на уровне верхушки и нижних наружных отделов снижена, неравномерная. Правый контур средостения не определялся на уровне средних и нижних отделов. Купол диафрагмы справа на уровне средних и внутренних отделов четко не прослеживался, правый кардио-диафрагмальный синус тотально затемнен, латеральный не оценен. На уровне средних наружных отделов левого легкого определялся участок инфильтрации легочной ткани, средней интенсивности, значительной протяженности, без четких контуров. Пневматизация легочной ткани на уровне верхушки и нижних отделов снижена, неравномерная. Купол диафрагмы слева на уровне средних и внутренних отделов четкий ровный, левый кардио-диафрагмальный синус свободный, латеральный не оценен. Легочный рисунок усилен за счет сосудистого и интерстициального компонента, деформирован. Корни легких расширены, малоструктурные. Тень сердца не смещена. Заключение: рентгенологические признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, отрицательная динамика по сравнению с мультиспиральной КТ грудной полости от 05.05.20 за счет значительного увеличения протяженности и интенсивности инфильтративных изменений обоих легких, нельзя исключить наличие жидкости в правой плевральной полости.

Клинически состояние ребенка стабильно тяжелое, без клинически значимой динамики, ребенок продолжал фебрильно лихорадить. Субъективно чувствовал себя лучше. На коже нижних конечностей сохранялась мелкая геморрагическая сыпь, местами сливная, с незначительным шелушением, на руках – остаточные явления сыпи в виде пигментации. Кашель стал немного продуктивнее. Сохранялась умеренная одышка инспираторного характера. Число дыханий 18–29 в минуту. Умеренно выражена тахикардия на фоне лихорадки. Частота сердечных сокращений 85–90 уд/мин. StO_2 94–98% на канюлях O_2 . Однократно 13.05.20 регистрировался респираторный алкалоз – рН 7,465 (норма 7,360–7,450), pCO_2 – 33,2 мм рт.ст. (норма 36–46 мм рт.ст.), HCO_3 23,6 ммоль/л (норма 22–26 ммоль/л); гиперкалиемия до 9,3 ммоль/л (норма 3,4–5,3 ммоль/л), повышение уровня лактата до 3,7 ммоль/л (норма 1,05–1,30 ммоль/л).

На 10-й день госпитализации выполнена КТ органов грудной клетки (рис. 3), на которой определялись множественные сливного характера участки уплотнения легочной ткани по типу матового стекла с частичной консолидацией. Справа поражены (75%) преимущественно задние отделы (сегменты 2, 6, 9, 10) и средняя доля. Слева поражены (50%) сегменты 1, 2, 4, 5, 6, 8, 9. По задней поверхности правого лег-



Рис. 2. Ультразвуковая картина распространенной кортикальной консолидации правого легкого пациента П. (объяснение в тексте).

Fig. 2. Ultrasound picture of a common cortical consolidation of the right lung in patient P. (explanation in the text).

кого определялась жидкость в плевральной полости от верхушки до диафрагмы (толщина слоя до 3 см). Заключение: КТ-картина двусторонней пневмонии, гидроторакса справа (КТ 3–4 с объемом поражения легких более 50–75%).

Курс гидроксихлорохина и азитромицина на 7-й день лечения был завершен. В биохимическом анализе крови на 11-й день болезни выявлены маркеры системного воспалительного ответа: лактатдегидрогеназа 883 ЕД/л (норма 0–430 ЕД/л), ферритин 761,09 мг/моль (норма 25–435 мг/моль), С-реактивный белок 105,2 мг/л (норма 0–10 мг/л).

С учетом отсутствия положительной клинической динамики, сохраняющейся лихорадки и симптомов дыхательной недостаточности, отрицательной динамики по данным КТ 3–4 (расширение объема поражения легких до 75%), сохранения маркеров системного воспаления и васкулита у ребенка с тяжелой формой COVID-19, двусторонней пневмонии был введен тоцилизумаб (АКТЕМРА) 400 мг внутривенно капельно в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 1 ч однократно.

На 2-е сутки после введения тоцилизумаба лихорадка купирована, в биохимическом анализе крови отмечалось снижение концентрации маркеров системного воспалительного ответа: лактатдегидрогеназа 817 ЕД/л (норма 0–430 ЕД/л), ферритин 631,93 мг/моль (норма 25–435 мг/моль), С-реактивный белок 45,8 мг/л (норма 0–10 мг/л). Наблюдалось увеличение уровня трансаминаз: аспартаминотрансфераза 71 ЕД/л (норма 0–35 ЕД/л), аланинаминотрансфераза 61 ЕД/л (норма 0–45 ЕД/л).

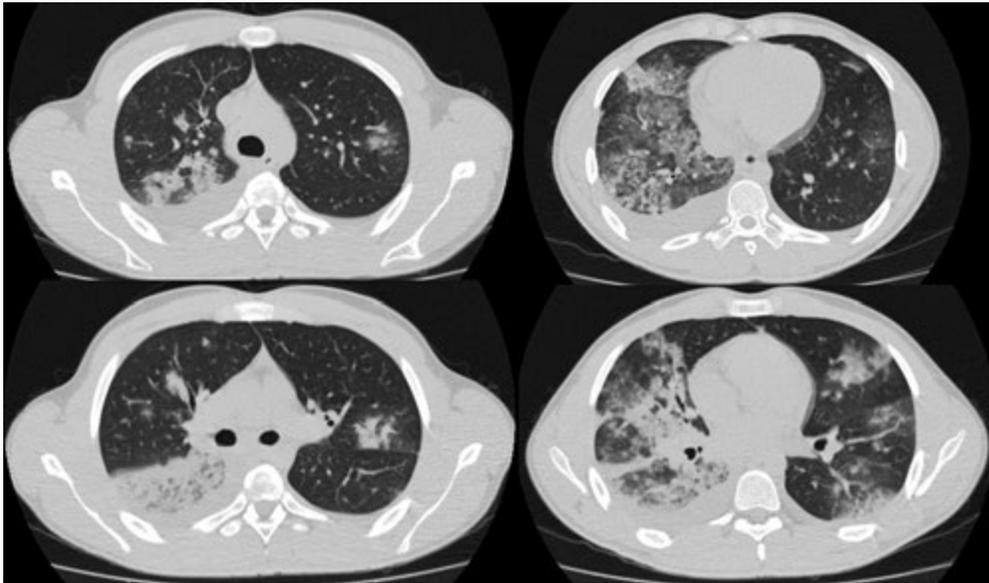


Рис. 3. Компьютерные томограммы органов грудной клетки пациента П. от 13.05.20 (объяснение в тексте).

Fig. 3. Computed tomography of the chest in patient P. from 13.05.2020 (explanation in the text).

По данным ультразвукового исследования легких от 16.05.20 (рис. 4) сохранялась свободная жидкость в плевральных полостях. По передней поверхности легких, в зоне 11, 12, 13, 14 (ниже и выше среднеключичной линии) выпота нет. По задней поверхности легких в зоне 1, 4 (проекции синусов) определялась свободная жидкость справа (толщина слоя до 15 мм) и слева (толщина слоя 7–8 мм) с однородным содержанием. При эхокардиографии выпот в полости перикарда не обнаружен.

На 16-й день госпитализации выполнена контрольная рентгенография органов грудной клетки, по данным которой легкие были подвднуты в верхних отделах, сохранялась неоднородная инфильтрация средней интенсивности в верхних внутренних отделах справа, в средних и нижних отделах интенсивное неоднородное затемнение без четких контуров; отмечалась также легкая инфильтрация в средних, нижних внутренних отделах слева без четких контуров, в сравнении с исследованием от 12.05.20 инфильтрация справа и слева уменьшилась по объему и интенсивности. Легочный рисунок значительно обогащен с обеих сторон за счет сосудистого компонента, сгущен в месте инфильтрации. Корень справа широкий, не структурный, слева малоструктурный. Уплотнена, утолщена междолевая малая плевра и паракостальная плевра справа. Сердце обычной формы, размеров, талия сглажена. Купол диафрагмы справа с нечеткими контурами; слева контуры четкие, расположены на обычном уровне. Справа синус закрыт. Слева синус свободен. Средостение не расширено, не смещено. Заключение: рентгенологические признаки течения двусторонней пневмонии с положительной рентгенологической картиной. Реакция плевры справа,

нельзя исключить небольшое количество выпота в плевральной полости справа.

В целом с момента введения пациенту тоцилизумаба наблюдалась положительная клиническая динамика: пациент стал активнее, не лихорадил, одышка уменьшилась. Число дыханий 18–20 в минуту. Частота сердечных сокращений 65 уд/мин. StO_2 98–99% на атмосферном воздухе. По газам крови, кислотно-щелочному состоянию компенсирован. На 17-й день госпитализации ребенок переведен из отделения реанимации №2 в инфекционное отделение №3 с диагнозом: новая коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная, тяжелой степени, внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония (КТ 3–4). Дыхательная недостаточность II степени. Двусторонний плеврит. Мультисистемный воспалительный синдром.

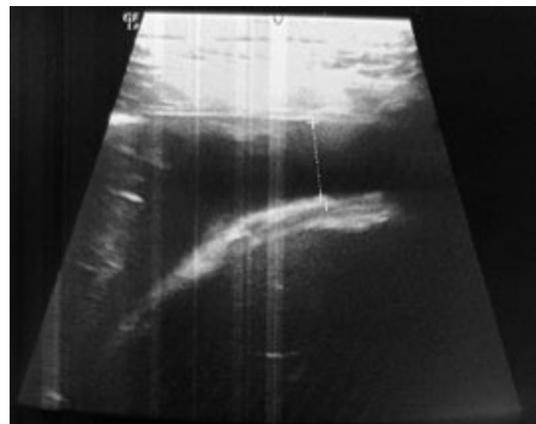


Рис. 4. Ультразвуковая картина легких пациента П. от 16.05.20 (объяснение в тексте).

Fig. 4. Ultrasound of the lungs in patient P. from 16.05.2020 (explanation in the text).

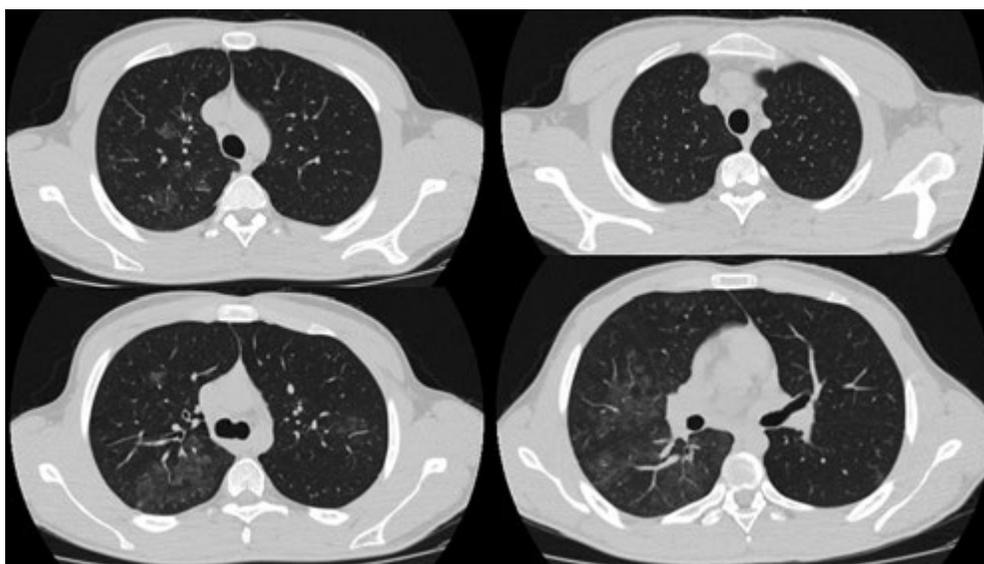


Рис. 5. Компьютерные томограммы органов грудной клетки пациента П. от 28.05.20 (объяснение в тексте).

Fig. 5. Computed tomography of the chest in patient P. from 28.05.2020 (explanation in the text).

При динамическом наблюдении отмечалось дальнейшее улучшение состояния ребенка, лихорадка купирована, кашля нет, аускультативно изменения в легких отсутствовали, сыпь исчезла в течение недели на фоне продолжения терапии интерфероном альфа-2b 1000 тыс. 2 раза в день до 16 дней, левофлоксацином до 14 дней, гепарином до 19 дней. В общем анализе крови отсутствовали патологические изменения, в коагулограмме отмечалось снижение уровня антитромбина III до 59,5% (норма 75–140%), фибриногена до 1,15 г/л (норма 1,8–3,5). Концентрация D-димера (26.05.20) снизилась до 274,47 нг/мл (норма 0–500 нг/мл). Уровень прокальцитонина оставался на уровне 0,27 нг/мл (норма 0,5 нг/мл). При контрольном исследовании мазков из ротоглотки и носоглотки методом полимеразной цепной реакции РНК SARS-CoV-2 не определялась.

При контрольной КТ органов грудной клетки, выполненной на 26-й день болезни (рис. 5), по сравнению с исследованием на 10-й день болезни, отмечалась положительная динамика рентгенологической картины: интенсивность и протяженность инфильтративных изменений уменьшились (инфильтрация представлена исключительно участками по типу матового стекла, изменения затрагивают около 50% легочной паренхимы); выпота в плевральных полостях нет (КТ 2).

Ребенок выписан из стационара с положительным клиническим эффектом. При выписке состояние удовлетворительное. Температура тела 36,6 °С. Частота дыханий 18 вдохов/мин. StO₂ 98–99%. Частота сердечных сокращений 66 уд/мин. Жалоб нет. Дыхание в легких жесткое, проводится во все отделы, хрипов нет. Кашля нет. По органам без изменений.

Рекомендовано: наблюдение педиатра и пульмонолога, прием витамина D3 1000 ед/сут в течение 1 мес;

контроль общего анализа крови и общего анализа мочи через 10 дней по месту жительства; контрольная КТ органов грудной клетки через 1 мес по месту жительства; прохождение курса реабилитации на базе Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения Москвы.

Таким образом, приведенный пример не только демонстрирует, что у детей новая коронавирусная инфекция (COVID-19) может протекать в тяжелой форме, но и позволяет выявить особенности клинической картины такой формы у подростка без отягощенного преморбидного фона (несоответствие физикальных данных и степени дыхательной недостаточности 50% объему поражения легочной ткани, длительность сохранения симптомов поражения респираторного тракта и легких в сочетании с мультисистемным воспалительным синдромом) и оценить эффективность терапии тоцилизумабом с интерфероном альфа-2b ректально.

Заключение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 у подростков может протекать по взрослому варианту в виде тяжелого течения пневмонии и изменениями на компьютерной томограмме (КТ 3–4 с объемом поражения более 50–75%) в сочетании с мультисистемным воспалительным синдромом. Это обуславливает необходимость включения в тактику лечения антицитокиновых препаратов в комплексе с антибактериальной и противовирусной терапией, в том числе интерфероном альфа-2b ректально в соответствии с временными клиническими рекомендациями МЗ РФ «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у детей» от 24.04.2020 г.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Shekerdemian L.S. Mahmood N.R., Wolfe K.K., Riggs B.J., Ross C.E., McKiernan C.A. et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatrics* 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948
2. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 7 (03.06.2020) [Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" Version 7 (03.06.2020) (in Russ.)] https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_MR_COVID-19_v7.pdf
3. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatrica* 2020; 109(6): 1082–1083. DOI: 10.1111/apa.15271
4. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li J., Qu J. et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *New Engl J Med* 382(17): 1663–1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073
5. Tagarro A., Epalza C., Santos M., Sanz-Santaufemia F. J., Otheo E., Moraleda C. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatrics* 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346
6. Zimmermann P., Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(5): 355. DOI: 10.1097/INF.0000000000002660
7. Cao Q., Chen Y., Chen C., Chiub C. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Form Med Ass* 2020; 119(3): 670. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.02.009
8. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., To K.K., Chu H., Yang J. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020; 395(10223): 514–523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
9. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica* 2020; 109(6): 1088–1095. DOI: 10.1111/apa.15270
10. Hagmann S. COVID-19 in children: More than meets the eye. *Travel Med Infect Dis* 2020. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101649
11. Zhang Y.P. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol* 2020; 41: 145–151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
12. Xia W., Shao J., Guo Y., Peng X., Li Z., Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID 19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55(5): 1169–1174. DOI: 10.1002/ppul.24718
13. Hong H., Wang Y., Chung H.T., Chen C.J. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatr Neonatol* 2020; 61(2): 131–132. DOI: 10.1016/j.pedneo.2020.03.001
14. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020; 145(6): e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
15. Carlotti A.P.C.P., Carvalho W.B., Johnston C., Rodriguez I.S., Delgado A.F. COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2020; 75: e1894. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1894

Поступила: 20.07.20

Received on: 2020.07.20

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Применение режима адаптивной поддерживающей вентиляции легких у ребенка с коронавирусной пневмонией на фоне сахарного диабета

Д.В. Дмитриев^{1,2}, А.Е. Доброванов^{3,4}, К. Кралинский^{5,6}, Р. Бабела^{7,8}

¹Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Винница, Украина;

²Винницкий областной клинический высокоспециализированный эндокринологический центр, Винница, Украина;

³Клиника детей и подростков А. Гетлика Словацкого медицинского университета и Университетской больницы, Братислава, Словакия;

⁴Университет здоровья и социальных наук Святой Елизаветы, Братислава, Словакия;

⁵Вторая детская клиника Словацкого медицинского университета и детской факультетской больницы с поликлиникой, Банская Быстрица, Словакия;

⁶Факультет здравоохранения Словацкого медицинского университета, Банская Быстрица, Словакия;

⁷Институт медицинских дисциплин, Университет здоровья и социальных наук Святой Елизаветы, Братислава, Словакия;

⁸Национальный институт онкологии, Братислава, Словакия

Adaptive supportive ventilation in a child with coronavirus pneumonia and diabetes mellitus

D.V. Dmitriev^{1,2}, A.E. Dobrovanov^{3,4}, K. Kralinsky^{5,6}, R. Babela^{7,8}

¹Vinnitsya Pirogov National Medical University, Vinnitsya, Ukraine;

²Vinnitsya Regional Clinical Highly Specialized Endocrinology Center, Vinnitsya, Ukraine;

³Getlik Clinic for Children and Adolescents, Slovak Medical University and University Hospital, Bratislava, Slovakia;

⁴St. Elizabeth University of Health and Social Sciences, Bratislava, Slovakia;

⁵2nd Children's Clinic of Slovak Medical University and Children's Department Hospital with Polyclinic, Banska Bystrica, Slovakia;

⁶Health Care Department of Slovak Medical University, Banska Bystrica, Slovakia;

⁷Institute of Medical Disciplines, St. Elizabeth University of Health and Social Sciences, Bratislava, Slovakia;

⁸National Cancer Institute, Bratislava, Slovakia

С целью обмена опытом предлагаем к рассмотрению клиническое наблюдение, заслуживающее внимания педиатров и анестезиологов. Клинические и лабораторные признаки у подростка с сахарным диабетом соответствовали коронавирусной пневмонии, обусловленной COVID-19. В диагностике и лечении пациента важную роль сыграл «Протокол диагностики, тактики ведения и лечения педиатрических пациентов с COVID-19» группы авторов из Словакии, одобренный Словацким педиатрическим сообществом. Согласно этому протоколу большое значение в своевременной диагностике коронавирусного заболевания принадлежит компьютерной томографии легких, так как при рентгенологическом исследовании не всегда удается выявить вирусную пневмонию. Описываем успешный опыт использования интеллектуального режима адаптивной поддерживающей вентиляции легких (ASV) – от интубации к экстубации. При вирусных пневмониях рекомендуем применять режим ASV, чтобы обеспечить протективную вентиляцию и быстро отлучить пациента от искусственной вентиляции легких, избежав возникновения осложнений.

Ключевые слова: дети, COVID-19, вирусная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, компьютерная томография, режим адаптивной поддерживающей вентиляции, протективная вентиляция, ранняя интубация, раннее отлучение.

Для цитирования: Дмитриев Д.В., Доброванов А.Е., Кралинский К., Бабела Р. Применение режима адаптивной поддерживающей вентиляции легких у ребенка с коронавирусной пневмонией на фоне сахарного диабета. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 66–72. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-66-72

To exchange experience, the article describes an interesting clinical case of coronavirus pneumonia in a pediatric patient with diabetes mellitus. This case deserves the attention of pediatricians and anesthetists. A teenager with diabetes mellitus had the clinical and laboratory signs of coronavirus pneumonia caused by COVID-19. The Protocol for the diagnosis, management and treatment of pediatric patients with COVID-19 written by a group of authors from Slovakia, approved by the Slovak Pediatric Society played an important role in the diagnosis and treatment of this patient. The Protocol describes an important role of computed tomography of the lungs in the timely diagnosis of coronavirus disease, since it is not always possible to diagnose viral pneumonia via X-rays. The authors describe the successful experience of intelligent ventilation mode of Adaptive Support Ventilation (ASV) – from intubation to extubation. For viral pneumonia, we recommend using the ASV mode to achieve protective ventilation and quickly wean the patient from the ventilator, to avoid complications.

Key words: children, COVID-19, viral pneumonia, acute respiratory distress syndrome, CT scan, Adaptive Support Ventilation mode, protective ventilation, early intubation, early weaning.

For citation: Dmitriev D.V., Dobrovanov A.E., Kralinsky K., Babela R. Adaptive supportive ventilation in a child with coronavirus pneumonia and diabetes mellitus. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 66–72 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-66-72

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), продолжают появляться новые формы вирусных заболеваний, что служит вызовом для здравоохранения. За последние 20 лет было зафиксировано несколько вирусных эпидемий, обусловленных SARS-CoV (Severe acute respiratory syn-

drome-related coronavirus – тяжелый острый респираторный синдром, обусловленный коронавирусом) в 2002–2003 гг., вирусом гриппа H1N1 в 2009 г. и коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) в 2012 г. Новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома слу-

жит причиной пандемии коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19), которая поражает тысячи людей во всем мире. Проявления респираторного синдрома при заражении вирусом SARS-CoV-2 (2019-ncov) могут варьировать от полного отсутствия симптомов до тяжелой пневмонии с дыхательной недостаточностью, что может привести к смерти. Наиболее частым и тяжелым осложнением у пациентов с COVID-19 является острая гипоксическая дыхательная недостаточность или острый респираторный дистресс-синдром, требующие кислородной и вентиляционной терапии [1]. Критически больным пациентам необходимы интубация и искусственная вентиляция легких [1, 2].

ВОЗ отнесла пациентов с сахарным диабетом в группу риска тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19, поэтому возникновение пневмонии с острым респираторным дистресс-синдром у больных данной группы в период эпидемии может расцениваться как потенциальный случай болезни COVID-19. До сих пор неизвестно, есть ли разница в риске возникновения COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. Однако возраст, наличие сопутствующих заболеваний и особенности лечения играют важную роль при оценке риска развития инфекционных осложнений в педиатрических отделениях и отделениях интенсивной терапии [3].

Клинический случай. Пациент А., 17 лет, с сахарным диабетом 1-го типа поступил в Винницкий клинический эндокринологический высокоспециализированный центр в начале марта 2020 г. с жалобами на трехдневную субфебрильную лихорадку, кашель, одышку, дискомфорт в области грудной клетки, насморк, усталость. Тяжесть состояния пациента была обусловлена симптомами поражения органов

дыхательной системы, сахарный диабет был стабилизирован, дополнительная коррекция не требовалась. На рентгенограмме органов грудной клетки, выполненной при госпитализации, у пациента обнаружены признаки двусторонней прикорневой инфильтрации (рис. 1, а). Через 6 дней клиническая картина ухудшилась – температура тела повысилась до 38,8 °С, усилилась одышка. Больного перевели в отделение интенсивной терапии. Объективно кожа была бледно-розового цвета, число дыханий 28 в минуту, насыщение артериальной крови кислородом (SpO_2) – 93%. Аускультативно дыхание было симметричное, ослабленное, везикулярное. Артериальное давление 130/80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 96 уд/мин, пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения. Была повторно выполнена рентгенография органов грудной клетки, показавшая усиление прикорневой инфильтрации (рис. 1, б). Экспресс-тест на вирус гриппа А+В отрицательный.

Из-за ухудшения состояния больному была показана оксигенотерапия через лицевую маску с потоком 7 л/мин. Начата рестриктивная инфузионная терапия (20 мл/кг/сут), из антибиотиков назначен цефтриаксон 1 г 2 раза в день.

В течение 2 дней лечения состояние больного не улучшалось. После повторной оценки состояния пациента и консилиума с коллегами из Словакии, которые разработали «Протокол диагностики, тактики ведения и лечения педиатрических пациентов с COVID-19», была выполнена компьютерная томография легких, при которой выявлены признаки вирусной пневмонии (рис. 2, 3): участки снижения прозрачности легочной ткани по типу матового стекла; неоднородные участки консолидации паренхимы; узелковые очаговые тени. Проведена коррекция лечения: назначен озельтамивир 75 мг 2 раза в день, азитромицин 500 мг 1 раз в день, амикацин 500 мг 1 раз в день, согласно микробиологическому паспорту отделения [4].

С учетом того, что усилилась одышка (число дыханий до 32 в минуту), а SpO_2 на инсuffляции O_2 держалась на уровне 92%, было решено не ожидать дальнейшего ухудшения состояния и соблюсти принцип ранней интубации трахеи с переводом пациента на искусственную вентиляцию легких. Пациент после седации фентанилом и пропофолом был переведен на искусственную вентиляцию легких аппаратом Hamilton C1 в режиме Adaptive Support Ventilation (адаптивная поддерживающая вентиляция, ASV). Были установлены следующие начальные параметры: Min Vol (минутный объем) – 160%; PEEP (англ., positive end-expiratory pressure – положительное давление в конце выдоха) – 12 см вод. ст.; FiO_2 (процентное содержание кислорода во вдыхаемой смеси) – 50%. В режиме ASV аппарат удачно адаптировался к попыткам спонтанного дыхания пациента.

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Дмитриев Дмитрий Валерьевич – д.м.н., проф. кафедры хирургии №1 с курсом анестезиологии и интенсивной терапии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, рук. Центра лечения боли, зав. отделением анестезиологии и реанимации Винницкого областного эндокринологического центра, ORCID: 0000-0001-6067-681X

21000 Украина, Винница, ул. Пирогова, д. 56

Доброванов Александр Евгеньевич – д.м.н., врач-педиатр и сотрудник кафедры педиатрии Клиники детей и подростков Андрея Гетлика Словацкого медицинского университета и университетской больницы в Братиславе (Словакия), сотрудник Университета здоровья и социальных наук Святой Елизаветы, ORCID: 0000-0002-9025-9141

Словакия, Братислава, 851 07, ул. Антольская, д. 11

Кралинский Карол – д.м.н., проф., ведущий педиатр Банскобыстрицкого края, ведущий педиатр второй детской клиники факультетской больницы с поликлиникой в Банской Быстрице, проф. на факультете здравоохранения Словацкого медицинского университета в Братиславе с филиалом в г. Банская Быстрица

974 01, Словакия, Банская Быстрица, Площадь Людвика Свободы, 6818/4

Бабела Роберт – д.м.н., проф., глава института медицинских дисциплин университета здоровья и социальных наук Святой Елизаветы; экономист по вопросам здравоохранения Национального института онкологии, ORCID: 0000-0002-0591-3226

810 00, Словакия, Братислава, Площадь 1 Мая, д. 1

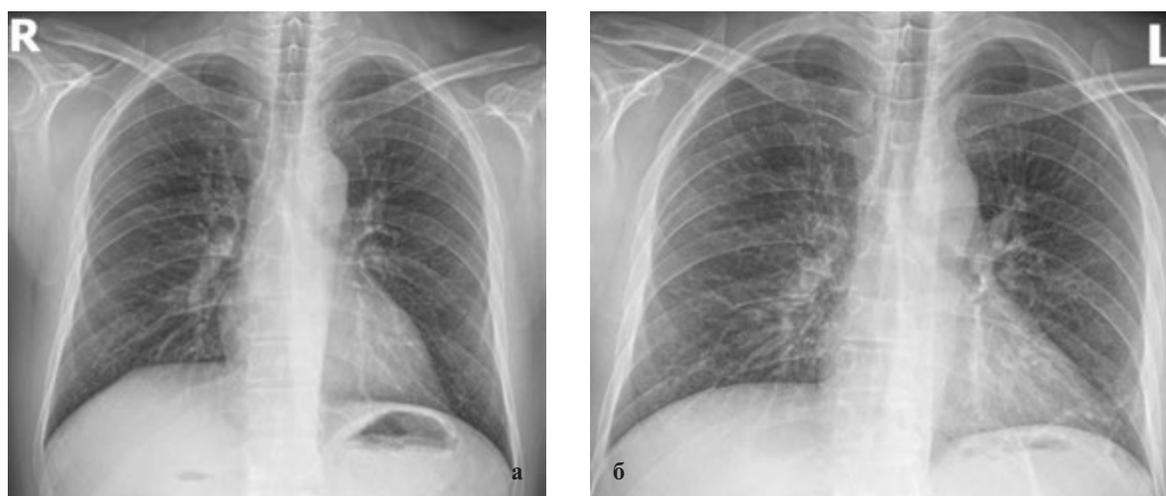


Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки (прямая проекция).

а – признаки двусторонней прикорневой инфильтрации; б – ухудшение состояния больного, признаки усиления прикорневой инфильтрации.

Fig. 1. Chest x-ray (direct projection).

а – signs of bilateral basal infiltration, б – deterioration of the patient's condition, signs of increased basal infiltration.

Со следующего дня начала улучшаться клинико-лабораторная картина.

Важно отметить, что из-за невозможности быстрой диагностики нам не был известен результат теста на COVID-19. Несмотря на это, были предусмотрены все меры предосторожности, пациент расценивался как «пациент группы риска» с подозрением на коронавирусную инфекцию. Во время улучшения состояния пациента был получен неоднозначный результат теста на COVID-19.

Постепенно мы уменьшали степень респираторной поддержки, контролировали показатели газообмена и настройку параметров искусственной вентиляции легких на аппарате, Hamilton C1, (см. таблицу). Во время всего периода вентиляции в режиме ASV усредненные показатели соответствовали эффективным предупредительным в соответствии с протоколом ARDSnet [5]:

- дыхательный объем – 6,5 мл/кг (4 – 8 мл/кг идеальной массы тела согласно протоколу ARDSnet)

Таблица. Параметры вентиляции легких и газообмена у пациента
Table. Parameters of ventilation and gas exchange in a patient

| Показатель газообмена | 1-й день | 2-й день | 3-й день | 4-й день | 5-й день |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|
| pH артериальной крови | 7,28 | 7,32 | 7,35 | 7,37 | 7,39 |
| PaCO ₂ , мм рт.ст. | 52 | 47 | 45 | 43 | 42 |
| PaO ₂ , мм рт.ст. | 65 | 75 | 80 | 85 | 90 |
| SaO ₂ , % | 92 | 94 | 98 | 99 | 99 |
| PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт.ст. | 130 | 187 | 200 | 284 | 300 |
| Настройка аппарата искусственной вентиляции легких | | | | | |
| Режим вентиляции | ASV | ASV | ASV | ASV | ASV |
| Min Vol – минутный объем, % | 160 | 140 | 120 | 110 | 70 |
| PEEP, см вод. ст. | 12 | 12 | 10 | 8 | 5 |
| FiO ₂ | 0,5 | 0,4 | 0,4 | 0,3 | 0,3 |
| Респираторная механика | | | | | |
| Cstat, мл/см вод. ст. | 48 | 46 | 45 | 44 | 42 |
| RCexp, с | 0,45 | 0,48 | 0,50 | 0,53 | 0,56 |

Примечание. PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови; SaO₂ – истинное (инвазивное) насыщение кислородом артериальной крови; ASV (англ. adaptive support ventilation) режим вентиляции легких, адаптивная поддерживающая вентиляция; Min Vol – минутный объем; PEEP (англ. positive end-expiratory pressure) положительное давление в конце выдоха; FiO₂ – процентное содержание кислорода во вдыхаемой смеси; Cstat (англ. compliance static) соотношение дыхательного объема и давления в момент инспираторной паузы; RCexp – экспираторная константа выдоха.

- давление плато (P плато) – 23 см вод. ст. (P плато < 30 см вод. ст. по протоколу ARDSnet);
- давление вытеснения (англ. driving pressure – минимальное давление, позволяющее доставить данный дыхательный объем) – 9 см вод. ст. (< 15 см вод. ст. по протоколу ARDSnet).

На 5-й день искусственной вентиляции легких в связи с активизацией спонтанного дыхания

и улучшением показателей респираторной механики было принято решение начать отлучение пациента от респиратора.

Минутный объем начали постепенно снижать до 100%, РЕЕР было снижено до 5 см вод. ст., FiO₂ – до 30%. После 30 мин наблюдения за пациентом вентиляционные показатели не ухудшались, поэтому решили провести тест спонтанного дыхания со следую-

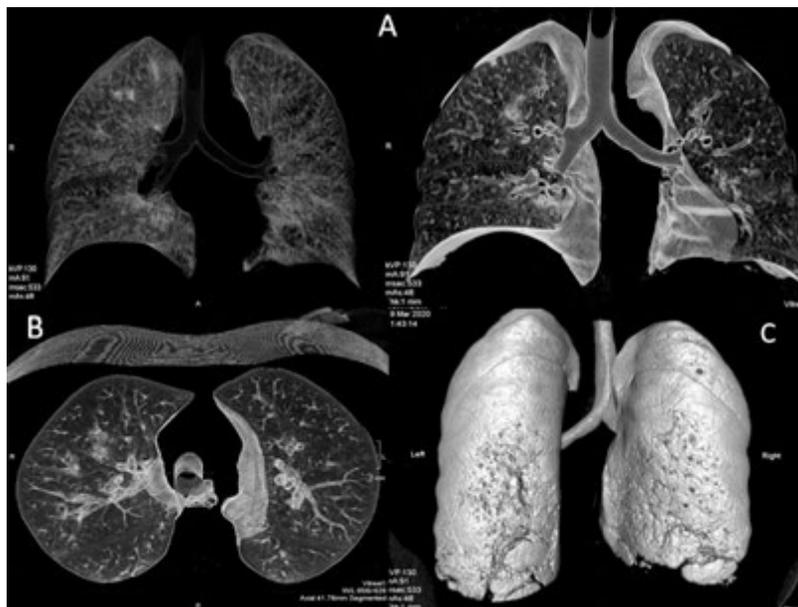


Рис. 3. Компьютерная томограмма с 3D-реконструкцией легких. А – прямая проекция; В – поперечный срез; С – 3D-реконструкция. Остальные пояснения в тексте.

Fig. 3. CT scan with 3D reconstruction of the lungs. А – in direct projection, В – crosssection, С – 3D reconstruction. Other explanations in the text.

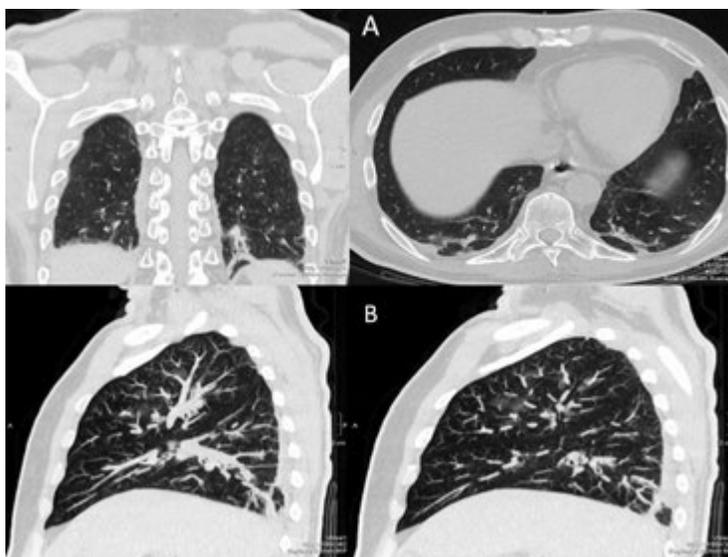


Рис. 2. Компьютерная томограмма легких. А – сканирование в прямой проекции и в поперечном разрезе; В – сканирование в боковой проекции). Остальные пояснения в тексте.

Fig. 2. CT scan of the lungs. А – scan in direct projection and in transverse section, В – scan in lateral projection). Other explanations in the text.

щими параметрами: Min Vol – 25% ($P_{sup} \approx 5$ см вод. ст.); PEEP – 5 см вод. ст.; FiO_2 – 25%.

После установления указанных параметров активно наблюдали за пациентом в течение 40 мин. За этот период вентиляционный статус не ухудшился, и больной был успешно экстубирован. Дальнейшее лечение проводилось согласно листу назначений, и на 10-е сутки пациент был переведен в педиатрический стационар.

Обсуждение

В данном клиническом случае пациент с сахарным диабетом заболел вирусной пневмонией. Учитывая эпидемию COVID-19, неоднозначный результат теста на COVID-19, отрицательный экспресс-тест на вирус гриппа A+B, эту клиническую ситуацию мы расценили как коронавирусную пневмонию с необходимостью придерживаться повышенных мер безопасности. Вирусная пневмония имеет широкий спектр клинического течения – от бессимптомного носительства до тяжелого заболевания, приводящего к смерти [6–8]. Распространенным и тяжелым осложнением пневмонии COVID-19 является гипоксемическая дыхательная недостаточность, при которой требуется кислородная и вентиляционная терапия.

Приведенный случай служит доказательством того, что по данным компьютерной томограммы можно быстро и однозначно подтвердить диагноз, если на рентгенограмме нет четких признаков вирусной пневмонии. Все больше пациентов проходят компьютерную томографию при клиническом подозрении на пневмонию с нормальными или сомнительными рентгенологическими результатами [9–15]. В исследовании у 87 больных с фебрильной температурой и нейтропенией по данным компьютерной томографии было обнаружено поражение легких, которое определялось на рентгенограмме у 50% обследованных [16].

У пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом нужно придерживаться консервативной тактики инфузионной терапии [17]. Следует избегать назначения кортикостероидов: исследования показали, что у больных с вирусом гриппа при назначении данных препаратов увеличивались смертность и вероятность развития больничной инфекции [18–20]. Однако последние работы указывают на то, что раннее введение дексаметазона может снизить общую смертность и продолжительность пребывания на искусственной вентиляции легких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом [21].

В нашем случае был вовремя диагностирован острый респираторный дистресс-синдром и выполнена ранняя интубация с переводом на искусственную вентиляцию легких. Одно из исследований показало, что среди больных с острым респираторным

дистресс-синдромом, нуждавшихся в интубации, более высокая выживаемость отмечена в случае ранней интубации, что подтверждено кривой Каплана–Мейера [22].

Механическая вентиляция иногда жизненно необходима для поддержания дыхания у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, но несоблюдение принципов протективной вентиляции может способствовать поражению легких и вести к травме легких, ассоциированной с установкой интубационной трубки [23]. Рекомендации по протективной вентиляции легких при остром респираторном дистресс-синдроме предусматривают следующие параметры:

- 1) дыхательный объем – 4–8 мл/кг;
- 2) частота дыханий ≤ 35 /мин;
- 3) P плато ≤ 30 см вод. ст.;
- 4) PEEP ≥ 5 см вод. ст. [24–27].

Адекватный дыхательный объем каждого пациента должен быть отрегулирован в соответствии с давлением плато, выбранного PEEP, торакоабдоминального комплайенса и дыхательных усилий [28]. Рекомендуется использовать driving pressure (P плато – PEEP) ниже 12–15 см вод. ст., корректируя дыхательный объем и PEEP у пациентов, которые не дышат самостоятельно [29].

В нашем случае мы решили применить режим вентиляции ASV, так как в указанном режиме аппарат автоматически анализирует состояние легочной механики и основные параметры внешней вентиляции. На основании этих данных обеспечиваются поддержание заданного дыхательного минутного объема и вентиляция с помощью самых безопасных параметров [30, 31].

Отлучение от аппарата имеет большое значение при уходе за больными, находящимися на искусственной вентиляции легких [32]. ASV – режим вентиляции с замкнутым циклом, который используется как в режиме управления по давлению (pressure-controlled ventilation), так и в режиме поддержания давлением (pressure support ventilation), может применяться с целью отлучения при острой и хронической дыхательной недостаточности [33]. По данным литературы отлучение в режиме ASV имеет хорошие результаты [34]. Сокращение времени отлучения в указанном режиме в нашем конкретном случае могло быть обусловлено автоматизацией безопасной вентиляции, уменьшением количества манипуляций и затраченного времени на регулирование аппарата [35].

Заключение

В группе повышенного риска развития вирусной пневмонии находятся больные сахарным диабетом. Успешное лечение зависит от своевременной диагностики заболевания, при этом особое место отводится компьютерной томографии. При лечении таких

больных следует соблюдать законы консервативной инфузионной терапии. У пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, которым необходима искусственная вентиляция легких, нужно придерживаться принципов протективной вентиляции.

В нашем случае мы применили режим ASV в течение всего времени вентиляции — от интубации к экс-

тубации. Отмечено, что применение протокольных алгоритмов отлучения от вентиляции позволяет сократить ее продолжительность. Наш клинический случай подтверждает, что ASV — это режим выбора у пациентов с вирусными пневмониями, так как обеспечивает протективную вентиляцию легких, быстрое отлучение и низкую частоту развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8(5): 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
2. Yang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323(11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.15857
3. Nazarchuk O.A., Dmytriiev D.V., Dmytriiev K.D., Nazarchuk H.H., Zaletskiy B.V. Characteristics of Infectious Complications in Critically Ill Patients. *J Wiad Lek* 2018; 71(9): 1784–1792.
4. Nahaichuk V.I., Nazarchuk O.A., Osadchuk N.I., Dmytriiev D.V., Nazarchuk H.H. The Analytical Prognosis of the Susceptibility to Aminoglycosides and Doxycycline in Acinetobacter Baumannii Isolated from Burns of Intensive Care Unit Patients. *J Wiad Lek* 2018; 71(3 pt 2): 705–709.
5. NIH NHLBI ARDS Clinical Network Mechanical Ventilation Protocol Summary. http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf Ссылка активна на 13.08.2020
6. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
7. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
9. Kotloff R.M., Ahya V.N., Crawford S.W. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(1): 22–48. DOI: 10.1164/rccm.200309-1322so
10. Demirkazik F.B., Akin A., Uzun O., Akpinar M.G., Ariyürek M.O. CT findings in immunocompromised patients with pulmonary infections. *Diagn Interv Radiol* 2008; 14(2): 75–82.
11. Aquino S.L., Dunagan D.P., Chiles C., Haponik E.F. Herpes simplex virus 1 pneumonia: patterns on CT scans and conventional chest radiographs. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22(5): 795–800. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004728-199809000-00024>
12. Gulati M., Kaur R., Jha V., Venkataramu N.K., Gupta D., Suri S. High-resolution CT in renal transplant patients with suspected pulmonary infections. *Acta Radiol* 2000; 41(3): 237–241. DOI: 10.1080/028418500127345415
13. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J* 2001; 18(1): 196–208. DOI: 10.1183/09031936.01.00213501
14. Franquet T., Müller N.L., Giménez A., Martínez S., Madrid M., Domingo P. Infectious pulmonary nodules in immunocompromised patients: usefulness of computed tomography in predicting their etiology. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27(4): 461–468.
15. Logan P.M., Primack S.L., Staples C., Miller R.R., Müller N.L. Acute lung disease in the immunocompromised host: diagnostic accuracy of the chest radiograph. *Chest* 1995; 108(5): 1283–1287.
16. Heussel C.P., Kauczor H.U., Heussel G., Fischer B., Mildenerberger P., Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169(5): 1347–1353.
17. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R et al. Surviving sepsis campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43: 304–377. DOI: 10.1097/ccm.0000000000002255
18. Martin-Loeches I., Lisboa T., Rhodes A., Moreno R.P., Silva E., Sprung C. et al. H1N1 Registry Contributors ESICM H1N1 Registry Contributors, Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1) v influenza A infection. *Intensive Care Med* 2011; 37: 272–283. DOI: 10.1007/s00134-010-2078-z
19. Rodrigo C., Leonardi-Bee J., Nguyen-Van-Tam J., Lim W.S. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD010406. DOI: 10.1002/14651858.cd010406.pub3
20. Lansbury L.E., Rodrigo C., Leonardi-Bee J., Nguyen-Van-Tam J., Shen Lim W. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza: An updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2020; 48: e98–e106. DOI: 10.1097/ccm.0000000000004093
21. Villar J., Ferrando C., Martínez D., Ambrós A., Muñoz T., Soler J.A. et al. Dexamethasone in ARDS network dexamethasone in ARDS network, Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 267–276. DOI: 10.1016/s2213-2600(19)30417-5
22. Kangelaris K.N., Ware L.B., Wang C.Y., Yanz D.R., Zhuo H., Matthay A.M., Calfee S.C. Timing of Intubation and Clinical Outcomes in Adults With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med* 2016; 44(1): 120–129. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001359
23. Parker J.C., Hernandez L.A., Peevy K.J. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 1993; 21: 131–143.
24. Petrucci N., De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013(2): CD003844. DOI: 10.1002/14651858.cd003844.pub4
25. Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., Schoenfeld D., Thompson B.T., Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–1308. DOI: 10.1056/nejm200005043421801
26. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–1308.

27. Briel M., Meade M., Mercat A., Brower R.G., Talmor D., Walter S.D. et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303: 865–873. DOI: 10.1001/jama.2010.218
28. Sulemanji D., Marchese A., Garbarini P., Wysocki M., Kacmarek R.M. Adaptive support ventilation: an appropriate mechanical ventilation strategy for acute respiratory distress syndrome? *Anesthesiol* 2009; 111(4): 863–870. DOI: 10.1097/aln.0b013e3181b55f8f
29. Amato M.B., Meade M.O., Slutsky A.S., Brochard L., Costa E.L., Schoenfeld D.A. et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372: 747–755. DOI: 10.1056/nejmsa1410639
30. Tassaux T., Dalmás E., Gratadour P., Jolliet P. Patient-ventilator interactions during partial ventilatory support: a preliminary study comparing the effects of adaptive support ventilation with synchronized intermittent mandatory ventilation plus inspiratory pressure support. *Crit Care Med* 2002; 30: 801–807. DOI: 10.1097/00003246-200204000-00014
31. Campbell R., Branson R., Johannigman J. Adaptive support ventilation. *Respir Care Clin N Am* 2001; 7: 425–440.
32. Smyrnios N.A., Connolly A., Wilson M.M., Curley F.J., French C.T., Heard S.O. et al. Effects of a multifaceted, multidisciplinary, hospital-wide quality improvement program on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2002; 30(2002): 1224–1230.
33. Scheinhorn D.J., Stearn-Hassenpflug M., Votto J.J., Chao D.C., Epstein S.K., Doig G.S. et al. Ventilator-dependent survivors of catastrophic illness transferred to 23 long-term care hospitals for weaning from prolonged mechanical ventilation. *Chest* 2007; 131(1): 76–84. DOI: 10.1378/chest.06-1079
34. Sulzer C.F., Chiolo R., Chassot P.G., Mueller X.M., Revelly J.P. Adaptive support ventilation for fast tracheal extubation after cardiac surgery: a randomized controlled study. *Anesthesiol* 2001; 95: 1339–1345. DOI: 10.1097/00000542-200112000-00010
35. MacIntyre N.R. Ventilator discontinuing process: evidence and guidelines. *Crit Care Med* 2008; 36: 329–330. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31818476e6

Поступила: 17.07.20

Received on: 2020.07.17

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Тяжелая форма галактоземии I типа у недоношенного ребенка: трудности дифференциальной диагностики

И.В. Никитина¹, И.М. Амелин², И.Ш. Махмудов², О.А. Крог-Йенсен^{1,3}, Е.А. Тумасян², А.А. Ленюшкина¹, А.В. Дегтярева^{1,3}, Д.Н. Дегтярев^{1,3}

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

Severe galactosemia of type 1 in a premature baby: difficulties of differential diagnosis

I.V. Nikitina¹, I.M. Amelin², I.Sh. Makhmudov², O.A. Krogh-Yensen^{1,3}, E.A. Tumasyan², A.A. Lenyushkina¹, A.V. Degtyareva^{1,3}, D.N. Degtyarev^{1,3}

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

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

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

Галактоземия — наследственное заболевание, характеризующееся нарушением метаболизма галактозы. У новорожденного ребенка на фоне вскармливания грудным молоком или адаптированной детской молочной смесью быстро развиваются клинические симптомы болезни, ассоциированные с накоплением галактозы и ее токсичных метаболитов в организме.

Для ранней диагностики галактоземии и профилактики угрожающих жизни осложнений в настоящее время проводится неонатальный скрининг. Однако заболевание может иметь кризовое течение со стремительным развитием, что требует мультидисциплинарного подхода в диагностике и выборе терапии. Необходима настороженность врачей в период ожидания результатов скрининга, особенно у недоношенных детей. В статье представлены современные данные литературы и приведено клиническое наблюдение недоношенного новорожденного с тяжелым течением классической формы галактоземии.

Ключевые слова: дети, недоношенные, галактоземия, неонатальный скрининг, галактоза, ОРИТН.

Для цитирования: Никитина И.В., Амелин И.М., Махмудов И.Ш., Крог-Йенсен О.А., Тумасян Е.А., Ленюшкина А.А., Дегтярева А.В., Дегтярев Д.Н. Тяжелая форма галактоземии I типа у недоношенного ребенка: трудности дифференциальной диагностики. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 73–82. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-73-82

Galactosemia is a hereditary disease characterized by impaired galactose metabolism. A newborn fed by breast milk or an adapted infant formula quickly develop clinical manifestations of the disease associated with accumulation of galactose and its toxic metabolites in the body. Neonatal screening is currently used for early diagnosis of galactosemia and prevention of life-threatening complications. However, this disease may have a crisis course with rapid progression of the symptoms, thus requiring a multidisciplinary approach in the diagnosis and therapy, as well as doctors' alertness while expecting for screening results in preterm babies. This article presents up-to-date literature data and clinical observation of the preterm newborn with a severe course of the classical galactosemia.

Key words: children, preterm baby, galactosemia, neonatal screening, galactose, intensive care unit.

For citation: Nikitina I.V., Amelin I.M., Makhmudov I.Sh., Krogh-Yensen O.A., Tumasyan E.A., Lenyushkina A.A., Degtyareva A.V., Degtyarev D.N. Severe galactosemia of type 1 in a premature baby: difficulties of differential diagnosis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 73–82 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-73-82

Галактоземия — генетически обусловленное заболевание, связанное с нарушением обмена углеводов, при котором в организме накапливается избы-

ток галактозы и ее метаболитов (галактозо-1-фосфата и галактитола). Тип наследования заболевания — аутосомно-рецессивный [1].

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Никитина Ирина Владимировна — к.м.н., вед. науч. сотр. отделения реанимации и интенсивной терапии №2 Института неонатологии и педиатрии, доц. кафедры неонатологии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0002-1103-1908
e-mail: i_nikitina@oparina4.ru

Крог-Йенсен Ольга Александровна — к.м.н., врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии №2 Института неонатологии и педиатрии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, доц. кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-5178-5659

Ленюшкина Анна Алексеевна — к.м.н., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии №2 Института неонатологии и педиатрии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, ORCID: 0000-0001-8929-2991

Дегтярева Анна Владимировна — д.м.н., проф., зав. отделом педиатрии

Института неонатологии и педиатрии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, проф. кафедры неонатологии Института здоровья детей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0003-0822-751X

Дегтярев Дмитрий Николаевич — д.м.н., проф., зам. дир. по научной работе НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, зав. кафедрой неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-8975-2425
117997 Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4

Амелин Иван Михайлович — студент VII курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-4240-3161

Махмудов Илья Шамилович — студент VII курса педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-0557-8835

Тумасян Елизавета Александровна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-5493-1685

В основе галактоземии I типа лежит дефицит галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГАЛ-1-Ф-УТФ). Этот фермент принимает участие в превращении галактозы в глюкозу (рис. 1); его дефицит ведет к формированию характерного клинического симптомокомплекса.

Дефекты других ферментов — галактокиназы и уридин-дифосфат-галактозо-4-эпимеразы — лежат в основе галактоземии II и III типов соответственно (см. рис. 1). При этих заболеваниях, как и при галактоземии I типа, повышен уровень галактозы в крови, однако спектр клинических проявлений принципиально отличается. Единственным признаком галактокиназной недостаточности служит катаракта, тогда как другие органы и системы организма не страдают [2]. Безгалактозная диета не влияет на лечение и исход катаракты. Для эпимеразной недостаточности характерно бессимптомное течение, и ее выявление, как правило, осуществляется при неонатальном скрининге [3].

Распространенность галактоземии по данным массового обследования новорожденных в России составляет 1:20 тыс., при этом большинство случаев обусловлено мутациями в гене *GALT* [4]. В других странах мира заболевание встречается с частотой от 1:20 тыс. до 1:60 тыс. новорожденных, однако популяци-

онные данные могут широко варьировать в конкретных группах населения [5, 6].

Классическая галактоземия I типа развивается у пациентов с «тяжелыми» мутациями гена *GALT*, такими как делеция Q188R, K285N, Δ5,2 L195P и другими, находящимися в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состояниях. При этом активность фермента ГАЛ-1-Ф-УТФ в эритроцитах и печени у гомозигот составляет от 0 до 1% от нормы [7]. Выделяют также вариант Дуарте, при котором наблюдается невыраженное снижение активности фермента в эритроцитах до 25–50% от нормы, что, как правило, не имеет клинического значения и не требует лечения. Феномен Дуарте можно считать биохимическим, но не клиническим вариантом галактоземии [8]. Этот вариант распространен с частотой около 12% среди населения в целом.

В основе патогенеза галактоземии выделяют два основных механизма. Первый из них связан с уменьшением синтеза высокоэнергетических соединений (аденозинтрифосфата, гуанозинтрифосфата, цитидинтрифосфата), а также угнетением ферментов глюконеогенеза и образования глюкозы из гликогена, что приводит к тяжелым метаболическим нарушениям в клетках различных органов [9, 10].

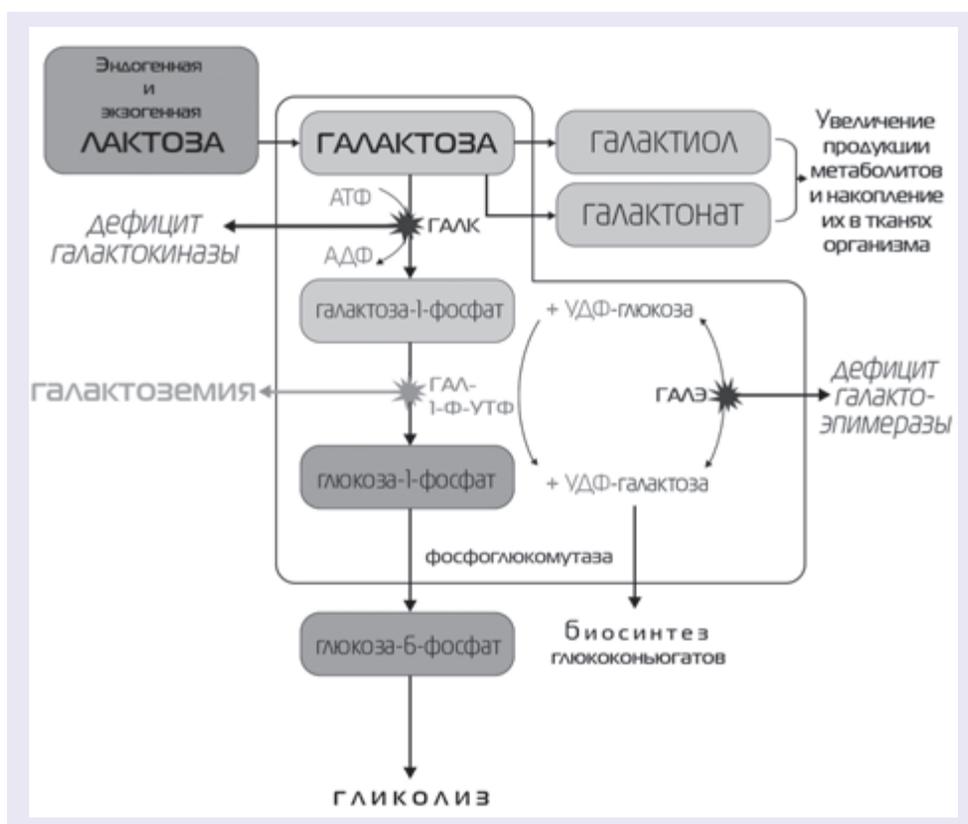


Рис. 1. Метаболизм галактозы при снижении активности галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы (ГАЛ-1-Ф-УТФ), галактокиназы (ГАЛК) и галактоэпимеразы (ГАЛЭ). УДФ — уридиндифосфат.

Fig. 1. Galactose metabolism with a decrease in the activity of galactose-1-phosphaturidyl transferase, galactokinase and galactoeperimase.

Второй повреждающий фактор — синтез токсичных соединений, таких как галактитол, галактонат и галактонолактон. Галактитол обладает способностью проникать в хрусталик глаза, приводя к повышению осмотического давления, электролитным нарушениям, денатурации белка с формированием катаракты [11]. Кроме того, постепенно нарастающая концентрация галактитола в сыворотке крови в течение длительного времени может приводить к образованию глюкозы и способствовать развитию сахарного диабета. Другие метаболиты, синтезируемые из галактозо-1-фосфата, оказывают непосредственное гепато-, нейро- и нефротоксическое действие, а также вызывают гемолиз эритроцитов.

Основными органами-мишенями при галактоземии служат печень, ЦНС, почки, глаза и органы репродуктивной системы, в которых запускается каскад патологических реакций. Первые клинические проявления заболевания — срыгивания, диарея, плохая прибавка массы тела, гипогликемия и другие общие симптомы, принимающие стойкий характер и появляющиеся спустя несколько часов или дней после начала кормления ребенка молоком или молочной смесью, содержащей галактозу [12]. Характерны также желтуха, смешанная гипербилирубинемия, увеличение размеров печени, темное окрашивание мочи и периодически возникающий ахоличный стул, появление биохимических маркеров холестаза, синдрома цитолиза и развитие печеночно-клеточной недостаточности. В большинстве случаев нарушение общего состояния больного ребенка и стойкая гипогликемия предшествуют появлению клинического симптомокомплекса, включающего поражение печени, ЦНС, органов зрения и мочевыделительной системы [13].

В печени галактоза и ее метаболиты накапливаются в гепатоцитах, повреждая их, что приводит к развитию печеночно-клеточной недостаточности. В первую очередь отмечается снижение факторов свертывания крови — I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, результатом чего могут быть кожный геморрагический синдром, гемартрозы [14]. Степень опасности возникновения кровотечений возрастает по мере снижения абсолютных значений факторов свертывания: многократно повышается риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта, внутрижелудочковых и паренхиматозных кровоизлияний. В результате нарушения синтеза альбумина формируется асцит. Характерно также снижение других маркеров, характеризующих синтетическую функцию печени: фибриногена, холинэстеразы, холестерина и других показателей. Снижается скорость утилизации токсичных веществ, в том числе детоксикации аммиака, что сопровождается гипераммониемией.

Галактоза и ее метаболиты легко проникают через гематоэнцефалический барьер и накапливаются в веществе головного мозга, вызывая развитие

отека мозга, внутричерепной гипертензии, образование зон перивентрикулярной лейкомаляции и атрофических изменений в мозжечке и коре головного мозга. При молниеносном течении заболевание, как правило, осложняется печеночной энцефалопатией [15]. Клинические проявления при галактоземии могут включать синдром угнетения функций ЦНС, повышение возбудимости, тремор, менингеальные симптомы [16]. Накопление галактозы и ее метаболитов вызывает цитотоксический эффект в клетках клубочкового и тубулярного эпителия почек, который усугубляется системным аномальным галактозилированием многочисленных клеточных гликопротеинов. Это приводит к нарушению функции почек: нарушаются процессы фильтрации, реабсорбции, развивается протеинурия и гематурия [17].

Весьма грозным осложнением галактоземии I типа может стать сепсис, частота развития которого у пациентов составляет от 10 до 50%. Наиболее частым возбудителем септического процесса служат *Escherichia coli*, однако в роли «причинных» могут выступать и другие микроорганизмы (*Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus spp.*). Данное осложнение связывают с двумя факторами: 1) галактоза служит питательной средой для роста патогенной флоры; 2) в ходе заболевания происходит ингибирование галактозой бактерицидной и фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов кишечной стенки вследствие нарушения клеточного высвобождения супероксид-ионов [18–20].

У пациентов с галактоземией в 38–66% случаев формируется катаракта [19], возникающая в результате неферментативного гликозилирования белка кристаллина, входящего в состав кортикальных волокон хрусталика. Это ведет к нарушению осмотического давления внутри хрусталика и проявляется его гидропической дегенерацией. Катаракта при галактоземии имеет форму «масляного пятна» [21], что является отличительным признаком.

Ориентировочным тестом при подозрении на галактоземию служит повышение уровня галактозы в сыворотке крови и редуцирующих веществ в моче. Диагностика основывается на определении низкого уровня фермента ГАЛ-1-Ф-УТФ в крови и результатах тестирования гена *GALT*. Так как активность фермента определяют в эритроцитах, целесообразно выполнение исследования в течение как минимум 1 мес после переливания эритроцитарной массы [22].

Основной патогенетический метод лечения галактоземии — диета с полным исключением галактозы и лактозы. Из рациона пациента исключают все виды молока, молочные продукты, а также продукты, в которые оно может добавляться. Исключаются продукты растительного происхождения, содержащие галактозиды и продукты животного происхождения, содержащие нуклеопротеины, так как они могут служить потенциальными источниками галактозы.

Для кормления используют специализированные смеси на основе изолята соевого белка, гидролизатов казеина [23].

Своевременное начало диетотерапии приводит к полному клиническому выздоровлению. Контроль за эффективностью лечебного питания целесообразно проводить путем периодического определения уровня галактозы в крови. Примерные сроки введения прикорма у детей с галактоземией практически не отличаются от таковых у здоровых детей. Рекомендуется ежегодная оценка получения кальция и витамина D путем измерения уровня 25-гидрокси-холекальциферола в крови. Дотация кальция и витамина D должны производиться в соответствии с возрастными потребностями [23]. Детям школьного возраста рекомендуется проведение рентгенденситометрии скелета 1 раз в 2 года с целью выявления признаков остеопороза. На амбулаторно-поликлиническом этапе целесообразно регулярное наблюдение ребенка у педиатра, невропатолога, окулиста, генетика, психолога, логопеда. На первом году жизни необходимо определение уровня галактозы не реже 1 раза в 3 мес, затем – не реже 1 раза в год. Этот показатель не должен превышать 4 мг/дл, однако незначительное его повышение в течение первых месяцев жизни считается допустимым. Ежегодно детям следует проходить углубленную диспансеризацию в рамках дневного стационара с осуществлением контроля функции печени (биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование – УЗИ органов брюшной полости), показателей фосфорно-кальциевого обмена, осмотром офтальмолога; при необходимости проводят дополнительные исследования (компьютерная томография/магнитно-резонансная томография), реабилитационные мероприятия.

Каждый ребенок с галактоземией должен быть консультирован неврологом для выявления задержки психомоторного и речевого развития в возрасте 7–12 мес, 2, 3 и 5 лет. Девочкам с 12-летнего возраста рекомендуется УЗИ органов малого таза один раз в год для оценки состояния яичников и соответствия их размеров возрастным нормам. При выявлении первичной аменореи необходимо наблюдение гинеколога и эндокринолога с целью решения вопроса о назначении заместительной гормональной терапии с 15-летнего возраста [24].

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 №185 неонатальный скрининг на галактоземию был введен в Москве в 2006 г. (и в дальнейшем внедрен в практику по всей России) [25]. Решение вопроса о разработке раннего массового скрининга на это заболевание у новорожденных остро стояло перед медицинским сообществом ввиду того, что задержка диагностики и несвоевременный старт терапии приводили либо к летальному исходу, либо к необратимым последствиям для роста и развития ребенка.

Взятие образца крови для исследования (капиллярная кровь из пятки новорожденного на тест-бланк) производится через 3 ч после кормления на 4-е сутки жизни доношенным и на 7-е сутки недоношенным детям. Тест-бланк высушивают в течение 2 ч и в специальной упаковке в соответствии с температурным режимом отправляют в скрининговую лабораторию. Уровень галактозы определяют флуорометрическим методом. Сроки выполнения анализа составляют, как правило, 48 ч. Если ребенок был выписан из родильного дома ранее 4 сут жизни, кровь берут на дому или в поликлинике по месту жительства.

Однако, несмотря на быстрое получение результатов неонатального скрининга, течение галактоземии может иметь раннюю манифестацию или приобретать злокачественный характер; кроме того, у недоношенных новорожденных клиническая симптоматика на начальном этапе весьма неспецифична. Следовательно, в части клинических случаев своевременная диагностика заболевания может представлять значительные трудности [26].

Клинический случай. Недоношенный мальчик родился у женщины 38 лет, имеющей отягощенный соматический (хронический гастрит, ретикулярный варикоз, мультигенная тромбофилия низкого риска) и акушерско-гинекологический анамнез (коагуляция очагов эндометриоза, миома матки малых размеров, децидуальный полип; вторичное бесплодие в течение 2 лет). Данная беременность вторая, первая закончилась преждевременными оперативными родами на 33-й неделе гестации – дихориальная диамниотическая двойня в результате экстракорпорального оплодотворения, дети в настоящий момент здоровы. Данная беременность наступила самопроизвольно и протекала осложненно на всем протяжении. В I и II триместре беременности женщина дважды находилась на стационарном лечении по поводу угрозы прерывания. Получала гемостатическую, гормональную, магниезальную терапию.

Роды преждевременные на 33-й неделе гестации. Ребенок родился массой тела 2270 г, длиной 43 см. Оценка по шкале Апгар составила 7/8 баллов. В родильном блоке проведение реанимационных мероприятий не потребовалось.

Тяжесть состояния ребенка после рождения была обусловлена развитием дыхательных нарушений и недоношенностью, в связи с чем ребенок был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН), где проводилась респираторная терапия в режиме постоянного положительного давления в дыхательных путях (НСПАР – nasal continuous positive airway pressure) в течение 10 ч. Вскармливание начато с 6-го часа жизни нативным молоком в сочетании с молочной смесью для недоношенных «Пренан» с постепенным расширением до полного объема (160 мл/кг/сут) к 5-м суткам жизни. Симпто-

мов непереносимости энтеральной нагрузки выявлено не было. Проведение частичного парентерального питания потребовалось только в первые сутки жизни. По результатам первичного клинико-лабораторного обследования данных, подтверждающих инфекционную патологию, получено не было. Плановое биохимическое исследование крови на 3-и сутки жизни (определение уровня билирубина, глюкозы, электролитов) не выявило отклонений от возрастной нормы. Ребенку был выставлен диагноз: транзиторное тахипноэ новорожденного. Недоношенность 33 нед. Отмечался однократный эпизод неглубокого апноэ с самостоятельным быстрым восстановлением. С целью профилактики апноэ в течение 6 ч проводилась респираторная терапия через высокопоточные назальные канюли потоком 4 л/мин без дополнительной дотации кислорода. По данным УЗИ головного мозга, внутренних органов, сердца патологии не выявлено.

В возрасте 6 сут жизни, учитывая положительную динамику в клиническом состоянии ребенка, регресс дыхательных нарушений, стабильную гемодинамику, для дальнейшего лечения и выхаживания ребенок был переведен на второй этап выхаживания в отделение патологии новорожденных. На 11-е сутки жизни была отмечена отрицательная динамика клинического состояния ребенка за счет нарастания синдрома угнетения ЦНС, возникновения мелены, повышения температуры тела до 38°C. Ребенок был переведен в ОРИТН. Застойное содержимое в желудке, снижение перистальтики кишечника было отмечено через несколько часов после появления мелены. При лабораторно-инструментальном исследовании выявлено течение некротизирующего энтероколита стадии 2А. В посевах отделяемого из зева и ануса отмечался рост *Enterococcus faecalis* 10⁶. Бактериологическое исследование крови для оценки стерильности роста микрофлоры не выявило.

При осмотре обращали внимание иктеричность кожных покровов, умеренное увеличение печени. В связи с кишечным кровотечением и признаками некротизирующего энтероколита начата энтеральная пауза, антибактериальная терапия двумя препаратами (ванкомицин + цефоперазон/сульбактам), антигеморрагическая терапия (трансфузия свежезамороженной плазмы, менадион натрия бисульфит 1% 0,1 мг/кг, этамзилат 40 мг/кг/сут). Дифференциальный диагноз проводился с поздней формой геморрагической болезни новорожденных, неонатальной пневмонией, поздним неонатальным сепсисом.

В этот же день были получены результаты неонатального скрининга, который зарегистрировал подъем уровня галактозы до 123 мг/дл (при норме до 7 мг/дл), что позволило предположить галактоземию.

По данным биохимического анализа крови и гемостазиограммы выявлены признаки печеночно-клеточной недостаточности: снижение уровня альбумина, холинэстеразы, фибриногена, протром-

бинового индекса, удлинение международного нормализованного отношения (МНО) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), снижение уровней протеина С и антитромбина III, повышение уровня щелочной фосфатазы, прямой фракции билирубина. В клиническом анализе крови данных в пользу воспалительного процесса получено не было. На рентгенограмме органов грудной клетки без патологических изменений. Установлено повышение показателей прокальцитонинового теста, уровень С-реактивного белка оставался в пределах нормы.

На 12-е сутки жизни состояние ребенка продолжило ухудшаться, участились эпизоды гипертермии до 38 °С, прогрессировал геморрагический синдром (манифестировало желудочное кровотечение, подкожные кровоизлияния на бедре и мошонке. Развилась анемия смешанного характера за счет гемолиза вследствие токсического действия галактозы и ее метаболитов в сочетании с постгеморрагической анемией. Появились симптомы полиорганной недостаточности, в связи с развитием дыхательной недостаточности на фоне прогрессирующей гемической гипоксии ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с дополнительной подачей кислорода, FiO₂=0,25. Развилась артериальная гипотония, что потребовало назначения массивной кардиотонической терапии. Вследствие острого повреждения почек критически снизился диурез, появились макрогематурия и признаки общего отека синдрома. С целью коррекции анемии была начата трансфузия эритроцитарной массы, однако в полном объеме провести ее не удалось из-за развития острого повреждения почек.

В неврологическом статусе также отмечалась отрицательная динамика: появились эпизоды возбуждения, болезненная реакция на осмотр, сомнительные менингеальные знаки, слабopоложительный симптом ригидности затылочных мышц — нельзя было исключить развитие менингита. По результатам мониторинга функций мозга данных в пользу судорожного синдрома получено не было.

В гемостазиограмме отмечалось прогрессирование признаков синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) — прогрессивное увеличение уровня D-димеров, нулевые уровни активности протеина С и антитромбина III. При офтальмологическом исследовании у ребенка была выявлена катаракта.

Учитывая крайнюю нестабильность состояния пациента и характерный симптомокомплекс галактоземии (некротический энтероколит, печеночно-клеточная недостаточность, нарушение канальцевой функции почек, гемодинамические расстройства, угнетение функции нервной системы, гемолитическая анемия, катаракта), при которой симптомы менингизма могут быть проявлением токсической энцефа-

лопатии, от проведения люмбальной пункции было решено воздержаться, были назначены антибактериальные препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер (карбапенем + гликопептид). С целью дотации факторов свертывания крови в терапию были включен криопреципитат (содержит фактор свертывания VIII и фибриноген), коррекцию дефицита противосвертывающих факторов было решено проводить препаратом октаплекс (содержит II, VII, IX, X факторы свертываемости крови, протеин С, протеин S) на фоне трансфузии свежесзамороженной плазмы (также содержит протеин С), при недостаточном эффекте добавить антитромбин III.

На 13-е сутки жизни у ребенка продолжалось прогрессирование геморрагического синдрома: увеличилось количество и площадь кровоизлияний в кожу, при проведении нейросонографии (НСГ) обнаружено двустороннее внутрижелудочковое кровоизлияние I степени. Появились участки нарушения микроциркуляции на внутренней поверхности голеностопного сустава, на мошонке и внутренней поверхности левого голеностопного сустава (рис. 2).

В клиническом анализе крови выявлена тромбоцитопения ($59 \cdot 10^9/\text{л}$), начата трансфузия тромбоконцентрата с положительным клинико-лабораторным эффектом (уровень тромбоцитов через 48 ч составил $108 \cdot 10^9/\text{л}$, внутрижелудочковое кровоизлияние без прогрессирования). Контроль гемостазиограммы в динамике (рис. 3) показал прогрессирование ДВС-синдрома (прогрессивное увеличение уровня D-димеров на фоне тенденции к повышению концентрации фибриногена и восстановлению уровней протеина С и антитромбина III). С целью коррекции II, VII, IX и X факторов свертывания крови, а также дотации протеина С и протеина S был повторно введен октаплекс.

Одновременно с посиндромной терапией было продолжено обследование пациента: выявлена критически низкая активность фермента ГАЛ-1-Ф-УТФ в крови – менее 1% от нормы (0,23 ед. на 1 г Нв).

Активность фермента у матери новорожденного также определялась сниженной до 31% от нормы и составляла 2,76 ед. на 1 г Нв. При молекулярно-генетическом исследовании у пациента выявлена мутация в гене *GALT* в гомозиготном состоянии. Диагноз галактоземии I типа полностью подтвержден.

На 14-е сутки жизни была отмечена тенденция к стабилизации состояния ребенка, нормализовались гемодинамические показатели, при контрольной НСГ внутрижелудочковое кровоизлияние без признаков прогрессирования, новых очагов нарушения микроциркуляции выявлено не было. Однако сохранялось значительное повышение уровня прокальцитонина с максимальным подъемом до 5,14 нг/мл. На 16-е сутки жизни на фоне микрогематурии по данным гемостазиограммы сохранялись выраженные явления ДВС-синдрома (снижение уровня фибриногена, повышение уровня D-димеров до 17 600 нг/мл, при восстановившемся уровне протеина С и антитромбина III), ребенку была проведена трансфузия пятой дозы свежесзамороженной плазмы. В дальнейшем проявления геморрагического синдрома купировались.

В возрасте 17 сут жизни состояние значительно улучшилось. Геморрагический синдром начал регрессировать, с целью коррекции микротромботических нарушений начата терапия гепарином натрия в дозе 240 ед/кг/сут под контролем анти-Ха активности с постепенным переходом на лечение низкомолекулярным гепарином (клексан) из расчета 2 мг/кг/сут, который ребенок получал в течение 16 дней. Артериальное давление, суточный диурез и температура тела нормализовались. По данным доплерометрии, восстановился кровоток в сосудах головного мозга. Тем не менее на фоне положительной клинической динамики стали более выраженными явления общего отека: отмечались плотные отеки подкожной жировой клетчатки, асцит. Механизм развития отеков обусловлен угнетением синтетической функции печени в сочетании

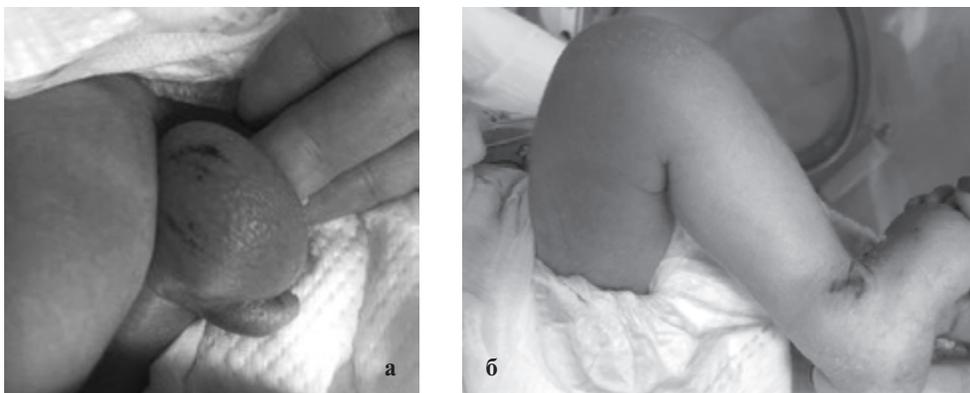


Рис. 2. Подкожные кровоизлияния и участки нарушения микроциркуляции на поверхности мошонки (а) и левого голеностопного сустава (б) у новорожденного с галактоземией.

Fig. 2. Subcutaneous hemorrhage and areas of microcirculation disorder on the surface of the scrotum (a) and on the surface of the left ankle joint (b) in the newborn with galactosemia.

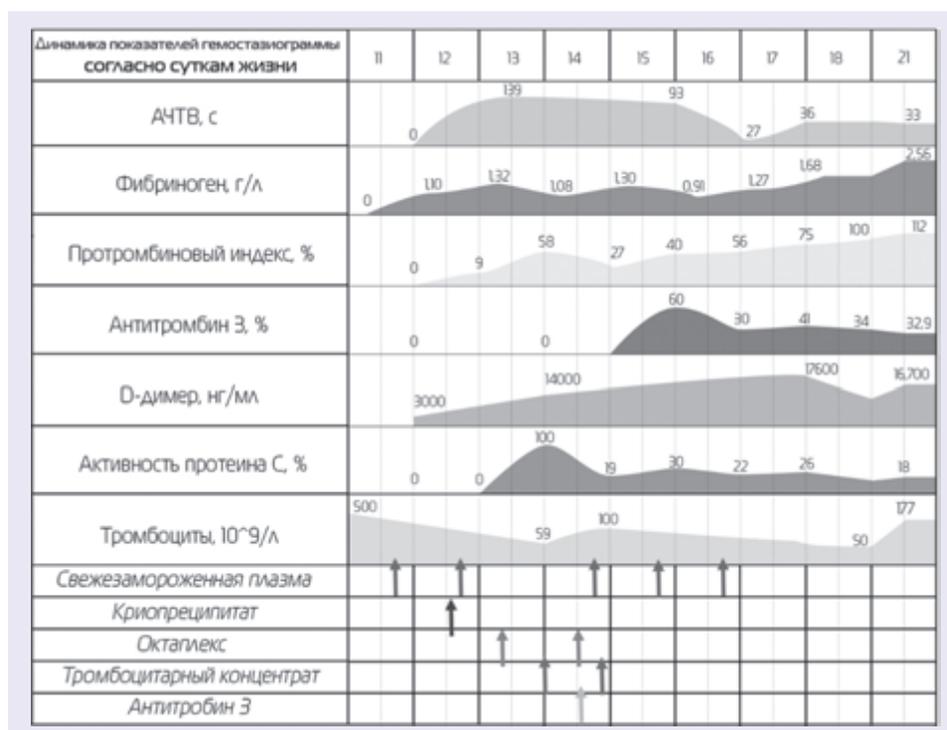


Рис. 3. Динамика показателей системы гемостаза у новорожденного с галактоземией на фоне комплексной терапии.

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Fig. 3. Dynamics of indices of the hemostatic system against the background of the complex therapy in the newborn with galactosemia.

с острым повреждением почек и олигурией. Формирование гипоальбуминемии привело к снижению онкотического давления крови и сопровождалось переходом жидкости в межклеточное пространство через поврежденные метаболитами галактозы гликокаликс мембран капилляров (рис. 4).

На 18-е сутки жизни на фоне комплексной терапии и энтеральной паузы состояние ребенка с отчетливой положительной динамикой в виде стабилизации клинического состояния и постепенного купирования проявлений печеночно-клеточной недостаточности. В биохимическом анализе крови значительно снизились уровень билирубина, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, восстановились уровни холестеринэстеразы, триглицеридов, холестерина. На 18-е сутки жизни, по прошествии 8 дней с момента начала энтеральной паузы, в отсутствие вздутия живота, патологического отделяемого из желудка, признаков активного воспаления кишечной стенки по данным УЗИ было возобновлено энтеральное питание через зонд смесью без галактозы и лактозы, на основе соевого белка «Нутрилак Соя» в трофическом объеме (10 мл/кг/сут) с последующим его постепенным расширением. По завершении энтеральной паузы был произведен контроль уровня общей галактозы, который составил 22,8 мг/дл.

На 20-е сутки у мальчика было отмечено повышение уровня церебральной и двигательной активности,

восстановилось регулярное самостоятельное дыхание, были снижены параметры проводимой ИВЛ, в дальнейшем ребенок был экстубирован и переведен на неинвазивную ИВЛ. С 23-х суток жизни признаки дыхательной недостаточности регрессировали, респираторная терапия была прекращена. При УЗИ головного мозга отмечена положительная динамика в виде восстановления уровня эхогенности перивент-



Рис. 4. Проявления общего отека у новорожденного с галактоземией на 17-е сутки жизни.

Fig. 4. Manifestations of the general edematous syndrome in the newborn 17 days of life with galactosemia.

трикулярных зон и частичного регресса внутрижелудочкового кровоизлияния. Повторный контроль уровня общей галактозы на 24-е сутки жизни показал нормализацию ее уровня до 2,41 нг/дл. Динамика клинических симптомов у недоношенного ребенка с течением галактоземии I типа на фоне лечения приведена на рис. 5.

На 41-е сутки жизни ребенок выписан из стационара в удовлетворительном состоянии. В настоящее время продолжено катамнестическое наблюдение: отмечается регресс внутрижелудочкового кровоизлияния, нормативные показатели кровотока по артериям головного мозга, нервно-психическое развитие и прибавка в массе тела согласно возрастным нормам. Явления печеночно-клеточной недостаточности купировались. Продолжено вскармливание смесью на основе изолята соевого белка.

К моменту написания статьи катамнез составил 5 мес, общее состояние ребенка удовлетворительное, функциональное состояние печени, почек, желудочно-кишечного тракта в пределах нормы, физическое развитие среднее, гармоничное, соответствует паспортному возрасту, в неврологическом статусе отмечается синдром мышечной дистонии. Продолжается наблюдение офтальмологом по поводу катаракты.

Обсуждение

Галактоземия – редкое наследственное заболевание, при котором сроки появления и выраженность первых клинических признаков могут значительно варьировать (от первых дней после рождения до нескольких месяцев) [1, 27]. С внедрением скрининга в Российской Федерации появилась возможность постановки диагноза еще до момента появления первых признаков заболевания. Вместе с тем

у недоношенных детей скрининг проводится в более поздние сроки, что в совокупности с неспецифическим характером начальных проявлений может привести к поздней диагностике заболевания [28]. В рассмотренном нами клиническом случае ребенок родился недоношенным и получал энтеральное питание, преимущественно смесью для недоношенных детей с пониженным содержанием лактозы и галактозы. Доля материнского молока в первые несколько суток жизни была сравнительно невелика ввиду оперативного родоразрешения и нахождения ребенка в ОРИТН. Проведение энтерального питания субстратом с пониженным содержанием лактозы, вероятно, могло стать причиной более позднего дебюта болезни. Ухудшение состояния ребенка было отмечено на 11-е сутки жизни с манифестации неспецифических симптомов. При этом обращала внимание диссоциация ультразвуковой и рентгенологической картины с клиническими проявлениями некротизирующего энтероколита: вздутие живота, патологическое остаточное содержимое в желудке, ослабление перистальтики появились только через несколько часов после развития кишечного кровотечения. Одновременно был получен результат неонатального скрининга, что позволило предположить галактоземию. Анализируя особенности течения болезни у данного ребенка, следует также отметить появление менингеальных знаков в начале заболевания, что на фоне гипертермии не позволяло исключить тяжелое инфекционное поражение ЦНС. Однако данная симптоматика достаточно характерна и для кризового течения галактоземии I типа [23, 28].

Заключение

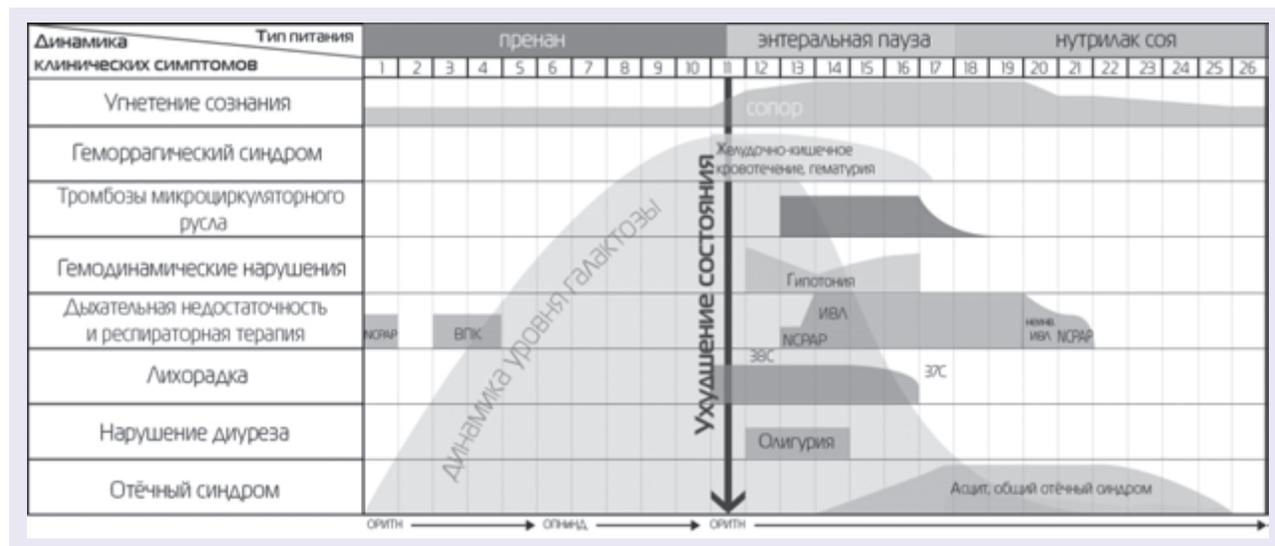


Рис. 5. Динамика клинических симптомов у недоношенного ребенка с галактоземией на фоне комплексной терапии. NCPAP – Nasal continuous positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях через назальные канюли); ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ВПК – высокопоточные канюли.
 Fig. 5. Dynamics of clinical symptoms in the premature baby with galactosemia against the background of complex therapy.

Рассмотренный нами клинический случай галактоземии I типа у недоношенного ребенка демонстрирует неспецифические проявления в дебюте заболевания, которые могут скрываться под маской других патологических состояний, весьма часто встречающихся в неонатальном периоде, таких как поздний неонатальный сепсис или геморрагическая болезнь новорожденных. Однако диссоциация клинических симптомов и тщательный хронологический анализ их возникновения, наряду с характерными изменениями биохимических показателей крови и получением результатов неонатального скрининга, позволили быстро поставить пациенту правильный диагноз. В дальнейшем диагноз галактоземии I типа был подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования.

Своевременный перевод в ОРИТН, отмена энтерального питания, содержащего галактозу и лактозу, а также назначение комплексной посиндромной терапии, направленной на коррекцию гемодинамических, респираторных нарушений, проявлений ДВС-синдрома, дали возможность стабилизировать состояние недоношенного ребенка и избежать необратимого повреждения органов и систем. Под-

бор энтерального питания был проведен в соответствии с общепринятой стратегией диетотерапии пациентов, страдающих галактоземией. В настоящее время продолжается дальнейшее амбулаторное наблюдение ребенка в отделе педиатрии нашего центра с участием педиатра, невролога и офтальмолога.

Таким образом, проведение комплекса скрининговых мероприятий позволяет врачу своевременно поставить диагноз галактоземии и назначить соответствующее лечение. Отсроченное начало терапии повышает вероятность летального исхода у детей с тяжелой формой заболевания вследствие стремительно нарастающих проявлений полиорганной недостаточности. Своевременно начатая диетотерапия улучшает качество жизни пациентов и их отдаленный прогноз. Необходим мультидисциплинарный подход в решении вопроса о подборе терапии, так как при стремительном течении галактоземии затрагиваются все органы и системы с возможностью развития тяжелых осложнений. Своевременная диагностика и комплексное лечение позволяют избежать инвалидизирующих осложнений и обеспечить благоприятный прогноз в плане физического и психомоторного развития ребенка.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Галактоземия у детей: клинические рекомендации, протоколы лечения [Electronic resource]. URL: <https://bz.medvestnik.ru/nosology/Galaktozemiya-u-detei.html> (Ссылка активна на: 03.03.2020.) [Galactosemia in children: clinical guidelines, treatment protocols [Electronic resource]. <https://bz.medvestnik.ru/nosology/Galaktozemiya-u-detei.html> (The link is active on: 03.03.2020.) (in Russ.)].
2. *Bzduch V., Tomcikova D., Gerinec A., Behulova D.* Cataract and early nystagmus due to galactokinase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2017; 40(5): 749–750. DOI: 10.1007/s10545-017-0040-8
3. Galactokinase Deficiency disease: Malacards – Research Articles, Drugs, Clinical Trials [Electronic resource]. https://www.malacards.org/card/galactokinase_deficiency (The link is active on: 22.02.2020).
4. *Taylor Fischer S., Frederick A.B., Tran V., Li S., Jones D.P., Fridovich-Keil J.L.* Metabolic perturbations in classic galactosemia beyond the Leloir pathway: Insights from an untargeted metabolomic study. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42(2): 254–263. DOI: 10.1002/jimd.12007
5. *Berry G.T., Elsas L.J.* Introduction to the Maastricht workshop: lessons from the past and new directions in galactosemia. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34(2): 249–255. DOI: 10.1007/s10545-010-9232-1
6. *Grama A., Blaga L., Nicolescu A., Deleanu C., Militaru M., Căinap S.S. et al.* Novel Mutation in GALT Gene in Galactosemia Patient with Group B Streptococcus Meningitis and Acute Liver Failure. *Medicina* 2019; 55(4): 91. DOI: 10.3390/medicina55040091
7. *Demirbas D., Huang X., Daesety V., Feenstra S., Haskovic M., Qi W. et al.* The ability of an LC-MS/MS-based erythrocyte GALT enzyme assay to predict the phenotype in subjects with GALT deficiency. *Mol Genet Metab* 2019; 126(4): 368–376. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.01.016
8. *Fridovich-Keil J.L., Gambello M.J., Singh R.H., Sharer J.D., Duarte Variant Galactosemia.* In: *GeneReviews®*. Adam M.P. et al. (eds). Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2014 [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK258640/> (The link is active on: 25.05.2020.)
9. *Berry G.T.* Classic Galactosemia and Clinical Variant Galactosemia. In: *GeneReviews®*. Adam M.P. et al. (eds). Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2017 [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1518/> (The link is active on: 25.05.2020.)
10. *Tang M., Odejinmi S.I., Vankayalapati H., Wierenga K.J., Lai K.* Innovative Therapy for Classic Galactosemia – Tale of Two HTS. *Mol Genet Metab* 2012; 105(1): 44–55. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.09.028
11. *Chhapan R.J., Yerramneni R., Ramappa M.* Diagnosing the oil drop: A case report and review of the literature. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67(10): 1705-1706. DOI:10.4103/ijo. IJO_2022_18
12. *Referance G.H.* Galactosemia site [Electronic resource]. Genetics Home Reference. URL: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/galactosemia> (The link is active on: 22.02.2020.)
13. *Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Дегтярева А.В., Нароган М.В.* Желтухи новорожденных. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 192. [*Volodin N.N., Degtyarev D.N., Degtyareva A.V., Narogan M.V.* Jaundice of newborn. Moscow, GEOTAR-Media, 2018; 192 (in Russ.)]
14. *Takci S., Kadayifcilar S., Coskun T., Yigit S., Hismi B.* A Rare Galactosemia Complication: Vitreous Hemorrhage. *JIMD Reports* 2011; 5: 89–93. DOI: 10.1007/8904_2011_103
15. *Hegarty R., Hadzic N., Gissen P., Dhawan A.* Inherited metabolic disorders presenting as acute liver failure in newborns and young children: King's College Hospital experience. *Eur J Pediatr* 2015; 174(10): 1387–1392. DOI: 10.1007/s00431-015-2540-6

16. Welsink-Karssies M.M., Oostrom K.J., Hermans M.E., Hol-lak C.E.M., Janssen M.C.H., Langendonk J.G. et al. Classical galactosemia: neuropsychological and psychosocial functioning beyond intellectual abilities. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 42–54. DOI: 10.1186/s13023-019-1277-0
17. Kotb M.A., Mansour L., Shamma R.A. Screening for galactosemia: is there a place for it? *Int J Gen Med* 2019; 12: 193–205. DOI: 10.2147/IJGM.S180706
18. Levy H.L., Sepe S.J., Shih V.E., Vawter G.F., Klein J.O. Sepsis due to *Escherichia coli* in neonates with galactosemia. *N Engl J Med* 1977; 297(15): 823–825.
19. Rathi N., Rathi A. Galactosemia Presenting as Recurrent Sepsis. *J Trop Pediatr* 2011; 57(6): 487–489. DOI: 10.1093/tropej/fmr018
20. Barr P.H. Association of *Escherichia coli* sepsis and galactosemia in neonates. *J Am Board Fam Pract* 1992; 5(1): 89–91.
21. Medsinghe A., Nischal K.K. Pediatric cataract: challenges and future directions. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 77–90. DOI: 10.2147/OPHTH.S59009
22. Coelho A.I., Rubio-Gozalbo M.E., Vicente J.B., Rivera I. Sweet and sour: an update on classic galactosemia. *J Inher Metab Dis* 2017; 40(3): 325–342. DOI: 10.1007/s10545-017-0029-3
23. Welling L., Bernstein L.E., Berry G.T., Burlina A.B., Eyskens F., Gautschi M. et al. International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inher Metab Dis* 2017; 40(2): 171–176. DOI: 10.1007/s10545-016-9990-5
24. Fridovich-Keil J.L., Gubbels C.S., Spencer J.B., Sanders R.D., Land J.A., Rubio-Gozalbo E. Ovarian function in girls and women with GALT-deficiency galactosemia. *J Inher Metab Dis* 2011; 34(2): 357–366. DOI: 10.1007/s10545-010-9221-4
25. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 №185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» (вместе с Положением об организации проведения массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания, Рекомендациями по забору образцов крови при проведении массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания) [Electronic resource]. <https://ppt.ru/docs/prikaz/minzdravsotsrazvitiya/n-185-70165> (Ссылка активна на: 03.03.2020.) [Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation 22.03.2006 N185 About a mass examination of newborn children for hereditary diseases (together with the Regulation on the organization of a mass examination of newborn children for hereditary diseases, Recommendations on the taking of blood samples during the mass examination of newborn children for hereditary diseases) [Electronic resource]. URL: <https://ppt.ru/docs/prikaz/minzdravsotsrazvitiya/n-185-70165> (The link is active on: 03.03.2020.) (in Russ.)].
26. Lak R., Yazdizadeh B., Davari M., Nouhi M., Kelishadi R. Newborn screening for galactosaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: CD012272. DOI: 10.1002/14651858.CD012272.pub2
27. Rubio-Gozalbo M.E., Haskovic M., Bosch A.M., Burnyte B., Coelho A.I., Cassiman D. et al. The natural history of classic galactosemia: lessons from the GalNet registry. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 86. DOI: 10.1186/s13023-019-1047-z
28. Özgün N., Celik M., Akdeniz O., Ozbek M.N., Bulbul A., An-lar B. Early neurological complications in children with classical galactosemia and p.gln188arg mutation. *Int J Dev Neu-rosci* 2019; 78: 92–97. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2019.07.004

Поступила: 23.06.20

Received on: 2020.06.23

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Множественные мальформации сердца у пациента с синдромом Холта–Орама

И.А. Соинов¹, Д.А. Дульцева², А.В. Лейкехман¹, А.Н. Архипов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Multiple heart malformations in a patient with Holt–Oram syndrome

I.A. Soyunov¹, D.A. Dultceva², A.V. Leykekhman¹, A.N. Arkhipov¹

¹Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Синдром Холта–Орама – редкое генетическое заболевание, характеризующееся аномалией верхней конечности, врожденными пороками сердца и/или нарушениями проводимости. Заболевание обусловлено мутациями гена *Tbox5* (локализация 12q24.21), которые наследуются по аутосомно-доминантному типу. Типичными врожденными аномалиями являются дефекты перегородки сердца и изолированная гипоплазия тенара. Представлен клинический случай девочки 7 мес с семейным анамнезом синдрома Холта–Орама: отсутствие I пястной кости левой кисти и множественными пороками развития сердца (дефект межпредсердной перегородки, множественные дефекты межжелудочковой перегородки по типу швейцарского сыра, стенозом аортального клапана). Подробно рассмотрена клиническая диагностика синдрома Холта–Орама, представлен анализ родословной и результаты генетического тестирования ребенка и ближайших родственников.

Ключевые слова: дети, синдром Холта–Орама, дефект межпредсердной перегородки, множественные дефекты межжелудочковой перегородки, стеноз аортального клапана, гипоплазия большого пальца левой кисти, ген *Tbox5*, оперативное лечение.

Для цитирования: Соинов И.А., Дульцева Д.А., Лейкехман А.В., Архипов А.Н. Множественные мальформации сердца у пациента с синдромом Холта–Орама. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 83–86. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–83–86

Holt–Oram syndrome is a rare genetic disease characterized by an abnormality of the upper limb, congenital heart disease and / or conduction abnormalities. The disease is caused by the mutations in the *Tbox5* gene (allocation 12q24.21), inherited in an autosomal dominant manner. Heart septal defects and isolated thenar hypoplasia are typical congenital malformations. The article describes a clinical case of a 7-month-old girl with a family history of Holt–Oram syndrome: the absence of the first metacarpal bone of the left hand and multiple heart defects (atrial septal defect, multiple defects of the ventricular septum of the Swiss cheese type, aortic valve stenosis). The authors present a detailed clinical diagnosis of Holt–Oram syndrome, as well as genetic analysis and genetic testing of the child and immediate relatives.

Key words: children, Holt–Oram syndrome, atrial septal defect, multiple ventricular septal defects, aortic valve stenosis, left thumb hypoplasia, *TBOX5* gene, surgical treatment.

For citation: Soyunov I.A., Dultceva D.A., Leykekhman A.V., Arkhipov A.N. Multiple heart malformations in a patient with Holt–Oram syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 83–86 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–83–86

Синдром Холта–Орама (Holt–Oram), или синдром сердце–рука, встречается с частотой 1 на 100 тыс. человек и характеризуется морфологическими аномалиями верхних конечностей

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Соинов Илья Александрович – к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, ст. науч. сотр. Центра новых хирургических технологий НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, ORCID: 0000-0003-3691-2848
e-mail: i_soyunov@mail.ru

Лейкехман Анастасия Владиславовна – врач-кардиолог кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, ст. науч. сотр. Центра новых хирургических технологий НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, ORCID: 0000-0001-9108-7153

Архипов Алексей Николаевич – к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург, зав. отделением врожденных пороков сердца, ст. науч. сотр. Центра новых хирургических технологий НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, ORCID: 0000-0003-3234-5436

630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15

Дульцева Дарья Анатольевна – врач-ординатор кафедры медицинской генетики и биологии Новосибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7187-2426

630091 Новосибирск, Красный проспект, д. 52

и врожденными пороками сердца [1, 2]. Синдром Холта–Орама – наследственное заболевание, развивающееся вследствие мутации в гене *TBX5*, наследуемой по аутосомно-доминантному типу [1]. Ген локализован на длинном плече хромосомы 12, в регионе 12q24.21 [3]. Большинство случаев синдрома – результат вновь возникшей мутации у пациентов без семейного анамнеза заболевания [1]. Типичными врожденными аномалиями сердца при синдроме Холта–Орама являются дефекты перегородки (чаще всего дефект межпредсердной перегородки – ДМПП) и/или нарушения ритма сердца, особенно в подростковом возрасте [4]. В представленном случае помимо аномалии верхней конечности у ребенка имелись множественные пороки развития сердца, что встречается крайне редко при рассматриваемом синдроме.

Клинический случай. Девочка поступила в отделение врожденных пороков сердца в возрасте 7 мес с симптомами сердечной недостаточности – плохая прибавка массы (масса тела 5,4 кг), одышка до 50

в минуту, потливость, частые простудные заболевания. При осмотре отмечено укорочение большого пальца левой верхней конечности относительно правой. На рентгенограмме кистей верхних конечностей выявлено отсутствие I пястной кости левой кисти. По данным эхокардиографии обнаружены вторичный ДМПП диаметром 12 мм, множественные дефекты межжелудочковой перегородки по типу швейцарского сыра (не менее 6 дефектов от 2 до 5 мм), двухстворчатый аортальный клапан, артериальный стеноз с градиентом давления 50 мм рт.ст., артериальный проток 2 мм. Фракция выброса левого желудочка 67%, конечный диастолический объем 22 мл. Расчетное давление в легочной артерии 64 мм рт.ст., соотношение легочного и системного кровотока 3:1. Электрокардиография и 24-часовое холтеровское мониторирование не выявили признаков нарушений ритма сердца.

Родословная семьи ребенка представлена на рисунке. Из анамнеза стало известно, что дедушка (I1) имел признаки синдрома Холта–Орама (клинический диагноз установлен в 24 года): ДМПП, укорочение I пальца левой кисти (закрытие ДМПП не проводилось), погиб в 30 лет в результате дорожно-транспортного происшествия. Бабушка (I2) не имеет клинических проявлений синдрома Холта–Орама. У дяди (II2) имеется синдром Холта–Орама, клинический диагноз установлен в возрасте 14 лет: ДМПП, укорочение I пальца левой кисти, в возрасте 15 лет проведено оперативное лечение (ушивание ДМПП). Матери пробанда (II3) клинический диагноз синдрома Холта–Орама установлен в 12 лет:

ДМПП, укорочение I пальца левой кисти. Пластика ДМПП проведена в 14 лет. Двоюродному брату (III2) с признаками синдрома Холта–Орама (ДМПП, укорочение I пальца левой кисти) клинический диагноз установлен в 1 год; в 2 года осуществлено транскатетерное закрытие ДМПП). Родным братьям пробанда (III3 и III4) клинический диагноз синдрома Холта–Орама (ДМПП, укорочение I пальца левой кисти) установлен в 8 и 10 мес соответственно. Пластика ДМПП и транскатетерное закрытие ДМПП проведены в возрасте 2 и 3 лет соответственно.

Пробанду (III5) на основании анамнеза и клинико-инструментальных данных установлен диагноз синдрома Холта–Орама (ДМПП, аортальный стеноз, укорочение I пальца левой кисти). Девочке и ее родным братьям выполнено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования всего экзома. У обследованных в гене *TBX5* выявлена мутация с.510+5G>T.

На следующие сутки после поступления в клинику ребенку выполнено оперативное вмешательство с применением искусственного кровообращения в объеме комиссуротомии аортального клапана, плоскостной резекции левой и правой створок аортального клапана, закрытия ДМПП заплатой из ксеноперикарда, ушивания дефектов по 2 мм в приточной, отточной и трабекулярной частях мышечной перегородки. Множественные апикальные дефекты были закрыты заплатой из ксеноперикарда путем выключения верхушки из циркуляции. Контрольная чреспищеводная эхокардиография после операции показала остаточный дефект межжелудочковой пере-

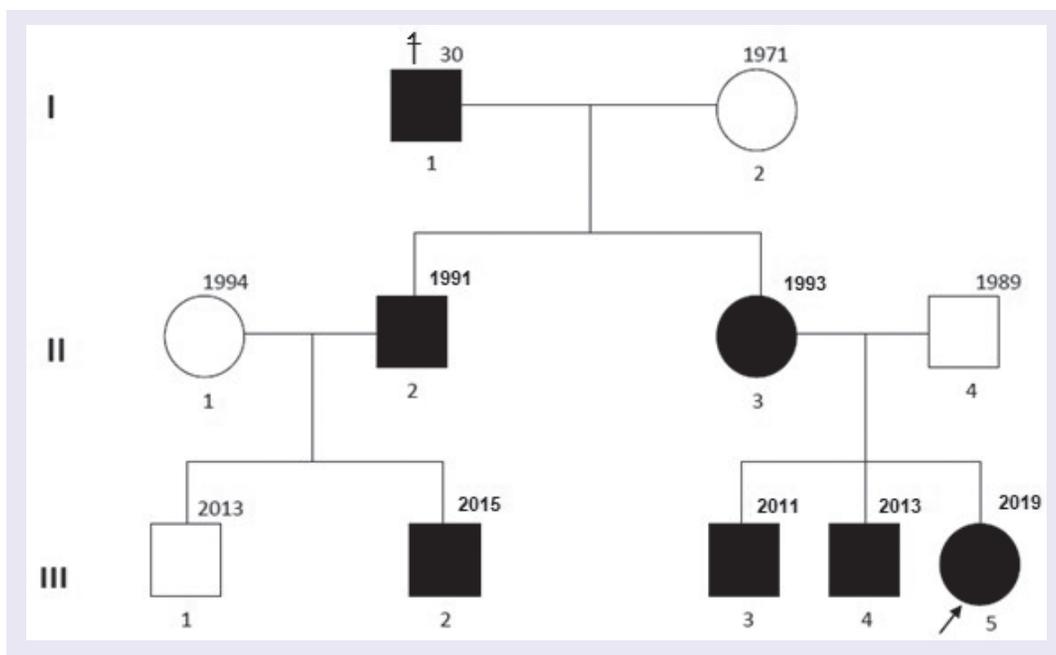


Рисунок. Родословная семьи с синдромом Холта–Орама. Объяснения в тексте.

■ – больные с синдромом Холта–Орама.

Figure. The pedigree of the family with Holt–Oram syndrome. Explanations in the text.

городки в средней трети трабекулярной части около 4 мм. Под контролем чреспищеводной эхокардиографии выполнено закрытие дефекта трансвентрикулярным доступом окклюдером I типа 5 мм (VSD MemoPart; Lepu Medical Technology, Shanghai Shape Memory Alloy Co., Ltd., Шанхай, Китай). Послеоперационный период протекал без особенностей (длительность искусственной вентиляции легких 5 ч, кардиотоническая поддержка адреналином 0,025 мкг/кг/мин в течение 8 ч). В первые сутки ребенок был переведен из отделения реанимации в соматическое отделение. На 9-е сутки выполнена контрольная эхокардиография, которая выявила, что дефекты перегородки сердца закрыты герметично, пиковый градиент на аортальном клапане 14 мм рт.ст., фракция выброса левого желудочка 67%, давление в легочной артерии 25 мм рт.ст. На 10-е сутки ребенок выписан в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Врожденные пороки сердца — наиболее распространенная врожденная аномалия с предполагаемой распространенностью 9 на 1000 живорожденных детей [4]. В настоящее время идентифицированы гены, мутации которых ведут к развитию порока сердца. К таким генам, в частности, относится *TBX5*, который вовлечен в синдром Холта–Орама. Этот синдром характеризуется комбинацией врожденного порока сердца и дефекта верхней конечности, отличается высокой пенетрантностью и широкой вариабельностью экспрессии [3]. По данным литературы, врожденный порок сердца встречается у 70–95% лиц с синдромом Холта–Орама [4]. К наиболее распространенным дефектам перегородок сердца относятся такие, как ДМПП (44,4%) и дефект межжелудочковой перегородки (29,4%) [1]. Имеются также сообщения о более тяжелых пороках: атриовентрикулярный канал, тетрада Фалло, синдром гипоплазии левых отделов сердца и коарктация аорты [5]. В основном данные пороки существуют в изолированном виде и крайне редко возникает их комбинация. В нашем клиническом наблюдении у девочки имеется комбинация врожденных пороков сердца: множественные дефекты перегородки сердца и аортальный стеноз. Изолированные клапанные стенозы уже встречались в литературе [1], однако комбинация патологии клапанного аппарата с множественными дефектами перегородок сердца еще не описана.

Помимо врожденных мальформаций сердца и сосудов, у 40% пациентов с синдромом Холта–Орама встречаются врожденные и приобретенные нарушения ритма сердца, которые могут быть изолированными или связанными с пороком сердца [6]. Наиболее распространены синусовая брадикардия и блокада правой ножки пучка Гиса [1, 6]. При обследовании ребенка в нашем наблюдении мы не обнаружили нарушений ритма по данным 24-часового

холтеровского мониторирования, однако в литературе описаны случаи появления нарушений ритма даже после успешного лечения врожденного порока сердца [7].

Аномалии верхних конечностей у детей с синдромом Холта–Орама служат основным признаком и встречаются в 100% случаев [8]. Спектр дефектов простирается от изолированной гипоплазии тенара до фкомелии верхней конечности. В нашем случае выявлена гипоплазия большого пальца левой кисти — самая распространенная патология при указанном синдроме [1]. Кроме того, к распространенным симптомам относится трехфаланговый большой палец, связанный или не связанный с гипоплазией лучевой кости [9]. Может наблюдаться лево-правая асимметрия, обычно с более тяжелыми дефектами на левой стороне [9]. Проведенные исследования показали, что корреляция между тяжестью дефектов скелета и пороков сердца отсутствует [1].

В 1997 г. было установлено, что синдром Холта–Орама обусловлен мутацией в гене *TBX5* [10], который кодирует транскрипционный фактор, принадлежащий к семейству T-box и регулирующий большое разнообразие процессов развития у позвоночных [3]. Экспрессия *Tbx5* поддерживается в структурах, происходящих из задних доменов линейной сердечной трубки, предсердий и левого желудочка, но отсутствует в структурах, которые развиваются из бульбуса и конуса сердца (желудочковые пути оттока) [11]. Этот паттерн экспрессии при синдроме Холта–Орама коррелирует с пороками развития сердца — прямым результатом недостатка этого фактора транскрипции [11], что объясняет в нашем случае формирование множественных дефектов перегородки сердца и нарушение функции аортального клапана. Кроме того, экспрессия *TBX5* имеет решающее значение для пролиферации и дифференцировки кардиомиоцитов, образования перегородки и создания проводящей системы сердца. При развитии конечностей экспрессия *TBX5* имеет важное значение на ранних стадиях их формирования для запуска эпителио-мезенхимной петли роста между *Fgf10* в мезенхиме и *Fgf8* в апикальном эктодермальном гребне [1]. На более поздних стадиях *Tbx-5* участвует в формировании паттерна мышц и сухожилий [12].

Около 400 пациентов с синдромом Холта–Орама в настоящее время описаны в литературе. Однако у большинства из них диагноз был установлен только по клиническим признакам [4, 7]. У наблюдавшегося нами ребенка мы выполнили молекулярно-генетический анализ, который выявил дефект гена *TBX5*. По данным С. Vanlerberghе и соавт. [1], генетическое подтверждение диагноза имеет решающее значение для кардиологического мониторинга и генетического консультирования пациента.

Трудность лечения пациентов с синдромом Холта–Орама зависит от структурных нарушений

сердца [8]. В нашем случае трудность оперативного вмешательства была связана с наличием множественных дефектов межжелудочковой перегородки по типу швейцарского сыра и стеноза аортального клапана. Хирургическое лечение стеноза аортального клапана зависит от степени поражения его створок и оценивается по градиенту давления на клапане [13]. При тяжелом поражении выполняют процедуру Росса, при более легком, как в нашем случае, – плоскостную резекцию с комиссуротомией аортального клапана [13]. Хирургическое лечение (бивентрикулярное или унивентрикулярное) множественных дефектов межжелудочковой перегородки по типу швейцарского сыра проводят в зависимости от локализации и размеров дефектов [14]. В нашем случае большинство дефектов располагалось в области верхушки сердца, что позволило нам исключить дефекты с помощью заплаты из ксеноперикарда и выполнить бивентрикулярную коррекцию

порока. Крайне важно в послеоперационном периоде выполнять чреспищеводную эхокардиографию для оценки функции аортального клапана, градиента давления между левым желудочком и аортой и диагностики остаточных дефектов межжелудочковой перегородки. В приведенном случае был выявлен резидуальный дефект межжелудочковой перегородки 4 мм. Мы использовали трансвентрикулярный метод закрытия дефекта для минимизации риска повторного оперативного вмешательства, как это описано ранее в литературе [15].

Заключение

Требуется тщательное и всестороннее обследование каждого пациента с врожденными пороками сердца. При выявлении тяжелых или множественных пороков развития сердца необходимо выполнять генетический анализ и немедленное хирургическое вмешательство.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Vanlerberghe C., Jourdain A.S., Ghomid J., Frenois F., Mezel A., Vaksman G. et al. Holt–Oram syndrome: clinical and molecular description of 78 patients with TBX5 variants. *Eur J Hum Genet* 2019; 27(3): 360–368. DOI: 10.1038/s41431-018-0303-3
2. Van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A., Witsenburg M., Helbing W.A. et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2241–2247. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.025
3. Naiche L.A., Harrelson Z., Kelly R.G., Papaioannou V.E. T-box genes in vertebrate development. *Annu Rev Genet* 2005; 39: 219–239. DOI: 10.1146/annurev.genet.39.073003.105925
4. Barisic I., Boban L., Greenlees R., Garne E., Wellesley D., Calzolari E. et al. Holt Oram syndrome: a registry-based study in Europe. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 156. DOI: 10.1186/s13023-014-0156-y
5. Arkoumanis P.T., Gklavas A., Karageorgou M., Gourzi P., Mantzaris G., Pantou M., Papaconstantinou I. Holt–Oram Syndrome in a Patient with Crohn’s Disease: a Rare Case Report and Literature Review. *Med Arch* 2018; 72(4): 292–294. DOI: 10.5455/medarch.2018.72.292-294
6. Borozdin W., Bravo Ferrer Acosta A.M., Bamshad M.J., Botzenhart E.M., Froster U.G., Lemke J. et al. Expanding the spectrum of TBX5 mutations in Holt–Oram syndrome: detection of two intragenic deletions by quantitative real time PCR, and report of eight novel point mutations. *Hum Mutat* 2006; 27: 975–976. DOI: 10.1002/humu.9449
7. Heinritz W., Moschik A., Kujat A., Spranger S., Heilbronner H., Demuth S. et al. Identification of new mutations in the TBX5 gene in patients with Holt–Oram syndrome. *Heart Br Card Soc* 2005; 91: 383–384. DOI: 10.1136/hrt.2004.036855
8. Spiridon M.R., Petris A.O., Gorduza E.V., Petras A.S., Popescu R., Caba L. Holt–Oram Syndrome With Multiple Cardiac Abnormalities. *Cardiol Res* 2018; 9(5): 324–329. DOI: 10.14740/cr767w
9. Newbury-Ecob R.A., Leanage R., Raeburn J.A., Young I.D. Holt–Oram syndrome: a clinical genetic study. *J Med Genet* 1996; 33: 300–307. DOI: 10.1136/jmg.33.4.300
10. Li Q.Y., Newbury-Ecob R.A., Terrett J.A., Wilson D.I., Curtis A.R., Yi C.H. et al. Holt–Oram syndrome is caused by mutations in TBX5, a member of the Brachyury (T) gene family. *Nat Genet* 1997; 15: 21–29. DOI: 10.1038/ng0197-21
11. Greulich F., Rudat C., Kispert A. Mechanisms of T-box gene function in the developing heart. *Cardiovasc Res* 2011; 91: 212–222. DOI: 10.1093/cvr/cvr112
12. Hasson P., DeLaurier A., Bennett M., Grigorieva E., Naiche L.A., Papaioannou V.E. et al. Tbx4 and Tbx5 acting in connective tissue are required for limb muscle and tendon patterning. *Dev Cell* 2010; 18: 148–56. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.11.013
13. Singh G.K. Congenital Aortic Valve Stenosis. *Children (Basel)* 2019; 6(5). DOI: 10.3390/children6050069
14. Kulyabin Y.Y., Soynov I.A., Zubritskiy A.V., Voitov A.V., Nichay N.R., Gorbatykh Y.N. et al. Does mitral valve repair matter in infants with ventricular septal defect combined with mitral regurgitation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018; 26(1): 106–111. DOI: 10.1093/icvts/ivx231
15. Voitov A., Omelchenko A., Gorbatykh Y., Zaitsev G., Arkhipov A., Soynov I. et al. Outcomes of perventricular off-pump versus conventional closure of ventricular septal defects: a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51(5): 980–986. DOI: 10.1093/ejcts/ezx002

Поступила: 05.04.20

Received on: 2020.04.05

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Поражение костно-суставной системы в дебюте острого лейкоза в детском возрасте

А.С. Уланова^{1,2}, Н.А. Григорьева^{1,2}, И.А. Турабов², М.Ю. Рыков³

¹ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова», Архангельск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия;

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

The lesion of the osteo-articular system in the onset of acute leukemia in childhood

A.S. Ulanova^{1,2}, N.A. Grigoryeva^{1,2}, I.A. Turabov², M.Yu. Rykov³

¹Vyzhletsov Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia

²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

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

По данным различных авторов, костно-суставной синдром наблюдается у каждого третьего больного с острым лимфобластным лейкозом. Полиморфность клинических проявлений обуславливает диагностическую трудность, в то время как аномальные рентгенологические результаты не являются традиционными характеристиками лейкозов. В некоторых случаях костные проявления могут быть первым и единственным симптомом острого лимфобластного лейкоза, что затрудняет диагностику и служит причиной запоздалой постановки правильного диагноза.

В статье описаны 3 клинических случая пациентов, у которых в дебюте острого лейкоза наблюдалось поражение костно-суставной системы. Следует обратить внимание, что, несмотря на современные комплексные лабораторные и инструментальные методы исследования, существуют сложности в проведении дифференциального диагноза между острым лейкозом и другими поражениями костно-суставной системы.

Ключевые слова: дети, острый лейкоз, поражения костей, рентгенография, клинический случай.

Для цитирования: Уланова А.С., Григорьева Н.А., Турабов И.А., Рыков М.Ю. Поражение костно-суставной системы в дебюте острого лейкоза в детском возрасте. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 87–92. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-87-92

According to different authors, the osteoarticular syndrome is observed in every third patient with acute leukemia. The polymorphism of the clinical manifestations presents a diagnostic difficulty, while the abnormal x-ray findings are not traditional characteristics of patients with leukemia. In some cases, bone manifestations may be the first and only symptom of acute lymphoblastic leukemia, complicating the diagnosis and postponing the correct diagnosis.

The article describes 3 clinical cases of patients with a lesion of the osteo-articular system in the onset of acute leukemia. Despite the current complex laboratory and instrumental research methods, a particular attention should be paid to the difficulties of differential diagnosis between acute leukemia and other lesions of the osteo-articular system.

Key words: children, acute leukemia, bone lesions, radiography, clinical case.

For citation: Ulanova A.S., Grigoryeva N.A., Turabov I.A., Rykov M.Yu. The lesion of the osteo-articular system in the onset of acute leukemia in childhood. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 87–92 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-87-92

Среди острых лейкозов у детей отмечается преобладание острого лимфоидного лейкоза, доля которого составляет 75–85% [1–3]. О поражение костей при лейкозах сообщалось еще в начале XX века. Полиморфность клинических проявлений может считаться диагностической трудностью, в то время как и аномальные рентгенологические результаты не являются традиционными характеристиками больных лейкозией [4, 5]. По данным отдельных авторов, костно-суставной синдром наблюдается у каждого третьего больного с острым лейкозом [6].

Чаще всего изменения в костях обнаруживаются при остром лимфоидном лейкозе из В-клеточных предшественников с нормальным/сниженным количеством лейкоцитов в отсутствие бластных клеток в периферической крови в дебюте заболевания. В некоторых случаях костные проявления могут быть первым и единственным симптомом острого лимфоидного лейкоза, что затрудняет и служит причиной запоздалой постановки правильного диагноза [7].

Поражения костной системы при дебюте острого лимфоидного лейкоза разнообразны и включают

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Уланова Анна Сергеевна – асс. кафедры детской хирургии Северного государственного медицинского университета, врач–детский онколог отделения химиотерапии опухолей Архангельской областной детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова, ORCID: 0000-0002-0326-6774

Григорьева Наталья Александровна – асс. кафедры детской хирургии Северного государственного медицинского университета, врач–детский онколог отделения химиотерапии опухолей Архангельской областной детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова

Турабов Иван Александрович – д.м.н., доц., зав. кафедрой детской хирур-

гии Северного государственного медицинского университета, гл. внештатный детский специалист-онколог Минздрава Архангельской области, ORCID: 0000-0003-4047-406x

163000 Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

Рыков Максим Юрьевич – д.м.н., доц., доц. кафедры онкологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ORCID: 0000-0002-8398-7001

e-mail: wordex2006@rambler.ru,

119435 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2

остеопороз, периостальную реакцию, компрессионные переломы [8]. В начале заболевания возможно появление болей в костях конечностей, иногда развивается суставной синдром, сначала с летучими артралгиями и несимметричным поражением суставов, а затем с более выраженным артритом, резкими болями в суставах, экссудативным компонентом и болевыми контрактурами. Артрит в таких ситуациях служит первым признаком острого лимфоидного лейкоза, лишь затем появляются синдромы, характерные для лейкоза: интоксикационный, пролиферативный, анемический и др. [9].

Для поражения костной системы также характерен полиморфизм рентгенологических проявлений. В одних случаях они малоинформативны (отмечается лишь незначительная периостальная реакция), в других выявляются остеолит, остеопения, остеосклероз, патологические переломы, периостальные реакции и смешанные поражения в виде лизис-склероза. Важный признак поражения костной системы – несоответствие клинической симптоматики рентгенологическим данным [10].

Наиболее частыми, чуть ли не постоянными рентгенологическими симптомами поражений скелета при лейкозе у ребенка служат поперечные полосы разрежения губчатого вещества в метафизарных концах длинных трубчатых костей, которые впервые описали в 1935 г. J.M. Vatu и E.C. Vogt (цит. по [11]). Эти симметричные метафизарные поперечные зоны просветления шириной от 2 до 6 мм особенно показательны в дистальных отделах костей, образующих коленный, лучезапястный и голеностопный суставы. Имея большое диагностическое значение, они все же не являются решающим критерием, так как наблюдаются при других заболеваниях кровяной системы, тяжелых общих септических и инфекционных процессах, особенно в ЦНС [12].

Патологические изменения в костной ткани при лейкозе происходят не всегда локально. Это не только остеопороз, захватывающий кости конечностей, но и особый глубокий системный остеопороз позвоночника, крайне редкий в детском возрасте.

Описание клинических случаев. За последние 6 лет (с 2014 по 2019 г.) в отделении химиотерапии и опухолей ГБУЗ АО «АОДКБ им. П.Г. Выжлецова» диагноз острого лимфоидного лейкоза был установлен у 53 детей. У 11 (20,7%) из них дебютом заболевания было проявление костно-суставного синдрома и признаков артрита. Локализации поражений представлена в таблице.

В группе детей с суставным синдромом наблюдались как артриты верхних конечностей (плечевой, локтевой и лучезапястные суставы у 3 больных), так и нижних конечностей (коленный сустав у одного). Клиническая картина у этих пациентов была представлена сочетанием субфебрильной лихорадки с резким болевым синдромом в проекции

Таблица. Локализации поражений костно-суставной системы у 11 детей с острым лимфоидным лейкозом

Table. The localization of lesions of the osteoarticular system in 11 children with acute lymphoblastic leukemia

| Область поражения | Число пациентов с костно-суставным синдромом | Число пациентов с признаками артрита |
|--------------------|--|--------------------------------------|
| Верхние конечности | 4 | 3 |
| Нижние конечности | 1 | 1 |
| Позвонки | 2 | |
| Всего | 7 | 4 |

пораженного сустава с ограничением объема движений в суставе. При ультразвуковом исследовании выявлялись признаки артрита с экссудативным компонентом.

Среди группы детей с поражением костной ткани отмечалось поражение верхних конечностей (у 4), грудного отдела позвоночного столба (у 2), нижних конечностей (у 1). При манифестации заболевания у всех пациентов имелся выраженный болевой синдром в области поражения в сочетании с субфебрильной лихорадкой. Рентгенологическая картина была представлена полиморфизмом поражений: компрессионные переломы тел позвонков грудного отдела, периостальные реакции, поднадкостничные изменения, патологические переломы конечностей. У детей обеих групп при иммунофенотипическом исследовании костного мозга были зарегистрированы варианты В2 и В3.

В данной статье будут описаны наиболее сложные случаи поражения костно-суставной системы с нехарактерной клинической картиной для дебюта острого лимфоидного лейкоза.

Клинический случай 1. Девочка, 4 года. Анамнез заболевания: боли в течение недели – отмечается хромота, ходит «вперевалочку», беспокоят боли в пятках, травму отрицает. С 18.07.16 появились боли в пояснице, обратились в поликлинику по месту жительства – рекомендовано наблюдение. В дальнейшем мама отметила у ребенка вялость, снижение аппетита, повышение температуры тела до 38,5 °С, нарастание болевого синдрома в правой ноге и поясничном отделе позвоночника. Девочка получала нурофен. 21.07.16 госпитализирована в ЦРБ. При обследовании в общем анализе крови тромбоцитопения до 25 тыс./мкл, СОЭ 65 мм/ч, в биохимическом анализе крови уровень С-реактивного белка 17,7 мг/л, антистрептолизин О 165. На рентгенограмме тазобедренных и голеностопных суставов изменения не выявлены. Консультирована хирургом – острой хирургической патологии нет. Получала лечение лендацином, вифероном. Была направлена на госпитализацию в АОДКБ с подозрением на системное заболевание крови.

При поступлении в отделение: жалобы на слабость, боль в спине и правой нижней конечности при движении. По результатам исследования общего анализа крови — только тромбоцитопения, нейтропения. Была выполнена костномозговая пункция, по данным которой был установлен диагноз: В2 острый лимфобластный лейкоз.

На рентгенограмме грудного и поясничного отделов позвоночника в прямой и боковой проекциях определяются снижение высоты в передних отделах и прогибание замыкательных пластинок Th_{III}–Th_{VI}. Заключение: патологический компрессионный перелом Th_{III}, Th_{IV}, Th_V, Th_{VI} I степени (рис. 1). Пациентка получала терапию по протоколу. Консультирована травматологом, рекомендовано ношение корсета.

К настоящему времени девочка продолжает получать специальную терапию по протоколу, терапию поддержки. На фоне полихимиотерапии отмечается положительная динамика по клиническим проявлениям (отсутствие болевого синдрома) и рентгенологической картине — неполное восстановление высоты замыкательных пластинок Th_{III}–Th_{VI}. Пациентка наблюдается травматологом — рекомендовано продолжение фиксации позвоночного столба корсетом до полного восстановления рентгенологической картины.

Клинический случай 2. Пациентка 2 лет. Из анамнеза заболевания: с 24.07.14 по 02.08.14 девочка находилась в хирургическом отделении ЦРБ с диагнозом: острый гематогенный остеомиелит левого бедра. 25.07.14 произведена остеоперфорация в нижней трети левого бедра, получен экссудат, гнойного отделяемого не было. В посевах микрофлоры не выяв-

лено. Получала антибактериальную терапию. 28.08.14 у девочки вновь поднялась температура до 39 °С, появились боли в области правого бедра, доставлена в ЦРБ. При поступлении отмечался отек в нижней трети правого бедра, болезненная пальпация, рентгенологически периостальной реакции на правом бедре не было, на левом бедре — периостальная реакция. После консультации с хирургом АДКБ произведена остеоперфорация правой бедренной кости в нижней трети. При раскрытии надкостницы получена серозная жидкость. Ребенок получал: антипиретики, антибактериальную терапию. В общем анализе крови от 30.08.14 выявлены бластные клетки. После консультации со специалистами АДКБ установлен диагноз: острый лейкоз.

Девочка получала полихимиотерапию по протоколу лечения. На фоне терапии наблюдалась положительная рентгенологическая динамика. Рентгенография бедренных костей 17.10.14 (рис. 2): восстановление костной структуры в дистальных метадиафизах, прослеживаются уплотненные участки костей; отмечаются периостальные наслоения вдоль диафизов.

К настоящему времени пациентка закончила специализированную терапию, ремиссия продолжается. Через 6 мес после окончания полихимиотерапии по данным рентгенографии бедренных костей в двух проекциях: контуры костей ровные, четкие; свежих деструктивных и периостальных изменений нет.

Клинический случай 3. Мальчик, 3 года 8 мес. Анамнез заболевания: с 05.07.17 — манифестация болей в нижних конечностях, подъем температуры до суб-

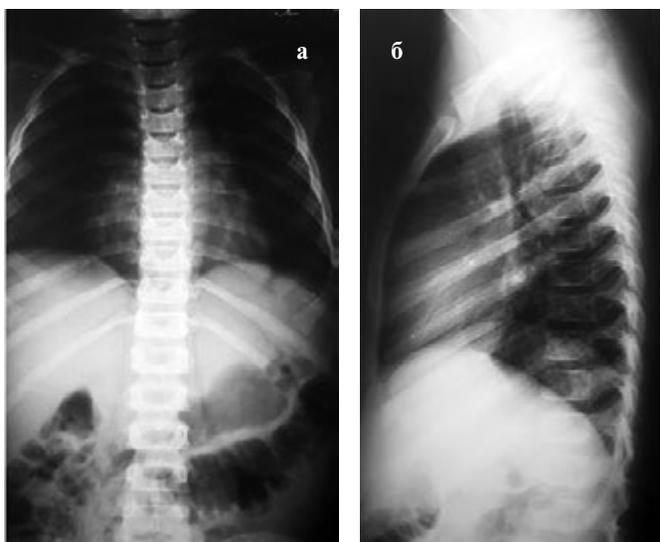


Рис. 1. Рентгенограмма позвоночника в прямой и боковой проекциях: определяются снижение высоты в передних отделах и прогибание замыкательных пластинок Th_{III}–Th_{VI}.
Fig. 1. X-ray of the spine in the direct and lateral projection: decrease in height in the anterior regions and deflection of the Th_{III}–Th_{VI} endplates are determined.



Рис. 2. Рентгенограмма бедренных костей: восстановление костной структуры в дистальных метадиафизах, прослеживаются уплотненные участки костей; отмечаются периостальные наслоения вдоль диафизов.
Fig. 2. X-ray of the femur: restoration of the bone structure in the distal metadiaphyses, compacted areas of the bones are traced; periosteal layers along the diaphysis are noted.

фебрильной. С 12.07.17 появление «красных» пятен в области голеностопных суставов, их отечность; отечность и болезненность левой кисти. Госпитализирован в Детскую городскую клиническую больницу. В общем анализе крови выявлены анемия тяжелой степени, тромбоцитопения до 40 тыс./мкл, нейтропения. 17.07.17 по результатам костномозговой пункции установлен диагноз: V3 острый лимфобластный лейкоз.

Проведены исследования, направленные на выявление патологии костной ткани. На рентгенограмме правой кисти и правого предплечья 25.07.17 (рис. 3, а): специфическое поражение костей левой кисти, лучезапястного сустава, предплечья; патологический перелом головки I пястной кости, поднадкостничный перелом дистального участка пястной кости, перелом дистальных участков лучевой и локтевой костей. На повторной рентгенограмме правой кисти и правого предплечья 01.08.17 (рис. 3, б) определяются очаговые деструкции в области дистальных метадиафизов костей правого предплечья; в кисти деструктивные изменения не выявлены. На рентгенограмме правой голени 02.08.17 (рис. 4) мелкоочаговая деструкция по передней поверхности большеберцовой кости.

Пациенту проводилась полихимиотерапия по протоколу. На фоне лечения продолжено наблюдение за изменениями в костной ткани. По данным рентгенографии костей верхних и нижних конечностей, выполненных через 2 мес после начатого лечения, свежих деструктивных и периостальных изменений не выявлено, отмечались признаки консолидации существовавших переломов (рис. 5).

К настоящему времени пациент продолжает получать специальную терапию по протоколу, терапию поддержки. На фоне полихимиотерапии отмечается положительная динамика по клиническим проявлениям (отсутствие болевого синдрома) и рентгенологической картине.

Обсуждение

В последнее время участились случаи дебюта острого лейкоза с поражения костно-суставной системы [7]. Анализируя представленные случаи, мы пришли к выводу, что при обследовании пациента с подозрением на острый лейкоз не следует пренебрегать рентгенологическим обследованием, особенно если у ребенка имеются такие клинические проявления, как суставной синдром, остеосклероз, патологические переломы. Рентгенологические данные могут иметь весомое значение, когда при исследовании крови еще не определяются характерные признаки острого лимфоидного лейкоза, отсутствует лимфопролиферативный синдром, когда заболевание сопровождается лихорадкой, протекает как инфекционный процесс (остеомиелит) или наблюдаются боли в суставах и костях. В подобных ситуациях пациенты обычно достаточно долго обследуются с подозрением на ревматизм. Всегда при появлении артралгии и артритов надо думать о необходимости исключения острого лейкоза и неоднократно возвращаться к этому диагнозу в отсутствие эффекта от проводимой терапии [9]. В случаях дебюта острого лимфоидного лейкоза с поражения суставов следует использовать все диагностические возможности для проведения дифференциального диагноза и ни

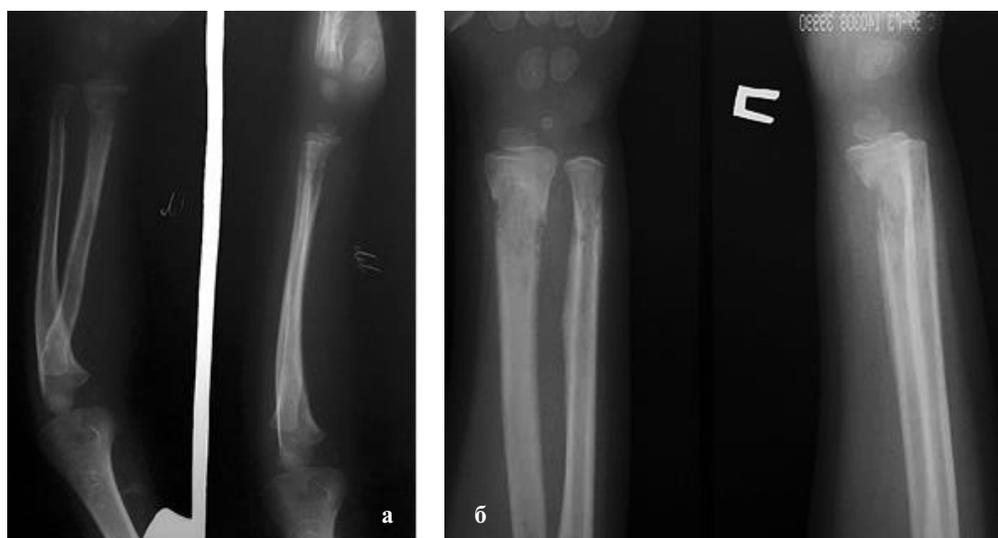


Рис. 3. Рентгенограммы правой кисти и правого предплечья.

а — специфическое поражение костей левой кисти, лучезапястного сустава, предплечья; патологический перелом головки I пястной кости, поднадкостничный перелом дистального участка пястной кости, перелом дистальных участков лучевой и локтевой костей; **б** — очаговые деструкции в области дистальных метадиафизов костей правого предплечья, в кисти деструктивные изменения не выявлены.



Рис. 4. Рентгенограмма правой голени: мелкоочаговая деструкция по передней поверхности большеберцовой кости.
Fig. 4. Radiography of the right lower leg: small focal destruction along the anterior surface of the tibia.

в коем случае не торопиться с назначением гормональной терапии, так как кортикостероиды могут изменить клинические проявления острого лейкоза.

Представленные клинические случаи демонстрируют, что поражение костно-суставной системы при дебюте острого лимфоидного лейкоза способствует удлинению диагностического этапа и поздней постановке корректного диагноза, что в свою очередь влияет на результаты лечения. Рассматриваемая проблема, скорее всего, не играет роли в качестве прогностического фактора, так как при получении



Рис. 5. Рентгенограмма предплечий: признаки консолидации существовавших переломов.
Fig. 5. Radiography of the forearm: signs of consolidation of existing fractures.

пациентом полихимиотерапии в полном объеме клинические проявления и рентгенологическая картина быстро купируются.

Заключение

Таким образом, несмотря на современные комплексные лабораторные и инструментальные методы исследования, следует подчеркнуть трудности проведения дифференциального диагноза между острым лейкозом с поражением костно-суставной системы и другими заболеваниями этой системы.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Рыков М.Ю., Байбарина Е.Н., Чумакова О.В., Поляков В.Г. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации: анализ основных показателей и пути преодоления дефектов статистических данных. *Онкопедиатрия* 2017; 4(3): 159–176. [Rykov M.Yu., Baibarina E.N., Chumakova O.V., Polyakov V.G. Epidemiology of Cancer in Children in the Russian Federation: Analysis of Key Indicators and Ways to Overcome the Defects of Statistical Data. *Onkopediatriya* 2017; 4(3): 159–176. (in Russ.)] DOI: 10.15690/onco.v4i3.1747
2. Рыков М.Ю., Турабов И.А. Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации: экологическое исследование. *Онкопедиатрия* 2018; 5(3): 155–163. [Rykov M.Yu., Turabov I.A. Medical Care for Children with Cancer in the North-West Federal District of the Russian Federation: An Ecological Study. *Onkopediatriya* 2018; 5(3): 155–163. (in Russ.)] DOI: 10.15690/onco.v5i3.1933
3. Рыков М.Ю. Заболеваемость и смертность детей от злокачественных новообразований в Российской Федерации в 2011–2016 гг. *Российский онкологический журнал* 2017; 22(6): 322–328. [Rykov M.Yu. Morbidity and mortality rate from malignant tumors in children in the Russian Federation over 2011–2016. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal* (Russian Journal of Oncology) 2017; 22(6): 322–328. (In Russ.)] DOI: 10.18821/1028-9984-2017-22-6-322-328
4. Рыков М.Ю., Менткевич Г.Л. Гемобластозы у детей: трудности диагностики. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62 (6): 81–86. [Rykov M.Yu., Mentkevich G.L. Hemoblastosis in children: difficulties in diagnosis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(6): 81–86 (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-81-86
5. Alfaris B., Alshaya O., Alassaf N., Hetaimish B. Skeletal Manifestations of Acute Lymphoblastic Leukemia in Two Pediatric Cases. *MOJ Orthop Rheumatol* 2017; 7(1): 00258. DOI: 10.15406/mojor.2017.07.00258
6. Jones O.Y., Spencer Ch.H., Bowyer S.L., Dent P.B., Gottlieb B.S., Rabinovich E. A multicenter case-control study on predictive factors distinguishing childhood leukemia from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2006; 117: e840–4. DOI: 10.1542/peds.2005-1515
7. Шафоростова И.И., Ремизов А.Н., Терещенко Г.В., Мякова Н.В. Мультифокальное поражение костей у пациента с острым лимфобластным лейкозом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2015; 14(1): 62–63. [Shaforostova I.I., Remizov A.N., Tereschenko G.V., Myakova N.V. Multifocal bone involvement in a patient with acute lymphoblastic leukemia.

Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii (Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology) 2015; 14(1): 62–63. (In Russ.)] DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-1-62-63

8. Cohan N., Sarikhani S., Moslemi S., Karimi M. Initial Presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia with Osteoporosis and Multiple Spontaneous Bone Fractures. Iranian Red Crescent Med J 2011; 13: 52–54.
9. Riccio I., Marcarelli M., Del Regno N., Fusco C., Martino M., Savarese R. et al. Musculoskeletal problems in pediatric acute leukemia. J Pediatr Orthop B 2013; 22(3): 264–269. DOI: 10.1097/BPB.0b013e32835d731c
10. Makitie O., Heikkinen R., Toiviainen-Salo S., Henriksson M., Puuko-Viertomies L.-R., Jahnukainen K. Long-term skeletal consequences of childhood acute lymphoblastic leukemia in adult males: a cohort study. Eur J Endocrinol 2013; 168(2): 281–288. DOI: 10.1530/EJE-12-0702
11. Mostoufi-Moab S., Halton J. Bone Morbidity in Childhood Leukemia: Epidemiology, Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. Current Osteoporosis Reports 2014; 12(3): 300–312.
12. Lee W.Y., Baek K.H., Rhee E.J., Tae H.J., Oh K.W., Kang M.I. et al. Impact of circulating bone-resorbing cytokines on the subsequent bone loss following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2004; 34(1): 89–94.

Поступила: 24.04.20

Received on: 2020.04.24

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Протокол диагностики, тактики ведения и лечения детей с COVID-19 согласно рекомендациям Словацкого педиатрического сообщества

К. Кралинский^{1,2}, М. Писарчикова³, А.Е. Доброванов^{4,5}, Р. Бабела^{6,7}

¹Вторая детская клиника Словацкого медицинского университета детской факультетской больницы с поликлиникой, Банская Быстрица, Словакия;

²Факультет здравоохранения Словацкого медицинского университета, Банская Быстрица, Словакия;

³Клиника педиатрической анестезиологии и интенсивной медицины лечебного факультета Университета Павла Йозефа Шафарика в Кошицах и детской факультативной больницы, Кошице, Словакия;

⁴Клиника детей и подростков А. Гетлика Словацкого медицинского университета и университетской больницы, Братислава, Словакия;

⁵Университет здоровья и социальных наук Святой Елизаветы, Братислава, Словакия;

⁶Институт медицинских дисциплин, Университет здоровья и социальных наук Святой Елизаветы, Братислава, Словакия;

⁷Национальный институт онкологии, Братислава, Словакия

Protocol for the diagnosis, management and treatment of pediatric patients with COVID-19 according to the recommendations of the Slovakian Pediatric Society

K. Kralinsky^{1,2}, M. Pisarchikova³, A.E. Dobrovanov^{4,5}, R. Babela^{6,7}

¹Second Children's Clinic of Slovak Medical University, Children's Department Hospital and Polyclinic, Banska Bystrica, Slovakia;

²Health Care Department of Slovak Medical University, Banska Bystrica, Slovakia;

³Clinic for Pediatric Anesthesiology and Intensive Medicine, Department of Medicine of the Shafarik Kosice University and Children's University Hospital, Kosice, Slovakia;

⁴Getlik Clinic for Children and Adolescents, Slovak Medical University and University Hospital, Bratislava, Slovakia;

⁵St. Elizabeth University of Health and Social Sciences, Bratislava, Slovakia;

⁶Institute of Medical Disciplines, St. Elizabeth University of Health and Social sciences, Bratislava, Slovakia;

⁷National Cancer Institute, Bratislava, Slovakia;

В статье приведен протокол лечения детей с инфекцией COVID-19 (SARS-CoV-2 вирус) в Словакии согласно рекомендациям Словацкого педиатрического сообщества. Цель публикации: продемонстрировать возможности лечения заболевания COVID-19 у пациентов детского возраста с подтвержденной или вероятной инфекцией. Этот протокол является в значительной мере ознакомительным, поскольку из-за большого количества обновляющейся информации возможны его изменения.

Ключевые слова: дети, COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус, менеджмент, протокол наблюдения, протокол лечения.

Для цитирования: Кралинский К., Писарчикова М., Доброванов А.Е., Бабела Р. Протокол диагностики, тактики ведения и лечения детей с COVID-19 согласно рекомендациям Словацкого педиатрического сообщества. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 93–99. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-93-99

The article describes a treatment protocol for pediatric patients with COVID-19 (SARS-CoV-2 virus) in Slovakia according to the recommendations of the Slovakian Pediatric Society. The aim of the article is to demonstrate possible treatment ways of pediatric patients with confirmed and probable COVID-19. This protocol is of exploratory nature, since it may be changed due to the large amount of incoming information.

Key words: children, COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, management, observation protocol, treatment protocol.

For citation: Kralinsky K., Pisarchikova M., Dobrovanov A.E., Babela R. Protocol for the diagnosis, management and treatment of pediatric patients with COVID-19 according to the recommendations of the Slovakian Pediatric Society. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 93–99 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-93-99

COVID-19 – инфекция, передающаяся воздушно-капельным и контактным путем. Возможна также фекально-оральная передача, особенно у мла-

дenceв и детей младшего возраста (репликация вируса в желудочно-кишечном тракте). Возбудителем служит новый коронавирус (SARS-CoV-2),

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Кралинский Карол – д.м.н., доктор философии (PhD), проф. педиатрии, ведущий педиатр Банскобыстрицкого края, ведущий педиатр второй детской клиники факультативной больницы с поликлиникой, профессор на факультете здравоохранения Словацкого медицинского университета в Братиславе с филиалом в г. Банская Быстрица

974 01, Словакия, Банская Быстрица, Площадь Людовика Свободы, д. 6818/4
Писарчикова Мария – д.м.н., доктор философии (PhD), рук. Клиники педиатрической анестезиологии и интенсивной медицины лечебного факультета университета Павла Йозефа Шафарика, детской факультативной больницы.

040 11, Словакия, Кошице, ул. Trieda SNP, д. 1

Доброванов Александр Евгеньевич – д.м.н., доктор философии (PhD),

врач-педиатр и сотрудник кафедры педиатрии Клиники детей и подростков Андрея Гетлика Словацкого медицинского университета и университетской больницы с кафедрой Педиатрии, сотрудник Университета здоровья и социальных наук Святой Елизаветы,

ORCID: 0000-0002-9025-9141

851 07, Словакия, Братислава, ул. Антольская, д. 11

e-mail: brovan.oleksandr@gmail.com

Бабела Роберт – д.м.н., доктор философии (PhD), проф., глава института медицинских дисциплин университета здоровья и социальных наук Святой Елизаветы; сотрудник (экономист по вопросам здравоохранения) Национального института онкологии,

ORCID: 0000-0002-0591-3226

810 00, Словакия, Братислава, ул. Площадь 1 Мая, д. 1

вызывающий следующие симптомы: сухой кашель, одышка, боль в горле, лихорадка, усталость, мышечные боли [1–3]. Спектр симптоматики может быть очень широким: от бессимптомного до критического течения заболевания (острая гипоксическая дыхательная недостаточность, двусторонняя пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, декомпенсация функции органов) [1, 2]. У некоторых пациентов наблюдаются также признаки поражения желудочно-кишечного тракта: плохой аппетит, боль в животе, рвота, понос.

Инкубационный период длится от 2 до 14 дней, в среднем около 6 дней (человек заразен еще до появления клинических симптомов). Смертность составляет 0,25–3% [1, 2, 4, 5].

Терминология

Пациент с подозрением на заболевание, которому требуется проведение дополнительной лабораторной диагностики/подтверждения [2, 3]:

1. Пациент с острой респираторной инфекцией (внезапное появление по крайней мере одного из следующих симптомов: кашель, температура тела выше 38°C, одышка), без другой причины, которая полностью объясняет клиническую картину, с эпидемиологическим анамнезом и историей выездов и проживания в другой стране за последние 14 дней до появления симптомов;

или

2. Пациент с острым респираторным заболеванием, который был в тесном контакте с подтвержденным или вероятным случаем COVID-19 в течение последних 14 дней до появления симптомов;

или

3. Пациент с тяжелой острой респираторной инфекцией (лихорадка и наличие по крайней мере одного из симптомов респираторного заболевания: кашель, лихорадка, одышка), нуждающийся в госпитализации, без дополнительной причины, которая бы могла полностью объяснить клиническую картину;

или

4. Пациент, который находится в домашней изоляции, чья температура тела сохраняется выше 38 °C в течение 4 дней или более. Пациент без позитивного эпидемиологического анамнеза, который не находился в тесном контакте с подтвержденным или вероятным случаем COVID-19.

Вероятный случай: подозрительный случай, при котором тестирование на SARS-CoV-2 было неоднозначным (на основании результатов лабораторных исследований) или тестирование на панкоронавирусное заболевание было положительным.

Подтвержденный случай: лабораторное подтверждение вируса, вызывающего болезнь COVID 19, независимо от клинических признаков и симптомов [3].

Клиническая манифестация

- **Бессимптомная инфекция** («тихая» инфекция): у ребенка положительный результат лабораторного теста на вирус SARS-CoV-2, но без клинических проявлений, негативный результат рентгенографии легких [1–3, 6].

- **Острая инфекция верхних дыхательных путей:** у ребенка лихорадка, кашель, боль в горле, заложенность носа, недомогание, головная боль, миалгия, дискомфорт, но без подтверждения пневмонии (по данным рентгенографии/компьютерной томографии легких) или сепсиса.

- **Легкий тип** заболевания – начинающаяся пневмония: ребенок с лихорадкой или без нее, с кашлем. На рентгенограмме/компьютерной томограмме легких определяются признаки пневмонии, которые не соответствуют критериям тяжелой пневмонии.

- **Тяжелый тип** – тяжелая пневмония с наличием любого из следующих критериев:

- тахипноэ – увеличение числа дыхательных движений соответственно возрасту:

- более 70 в минуту (у детей до 1 года) или приступы апноэ;

- более 50 в минуту (дети старше 1 года) с учетом лихорадки и плача;

- насыщение (сатурация) артериальной крови кислородом ниже 93% (при вдыхании атмосферного воздуха);

- гипоксия и вовлечение вспомогательных дыхательных мышц (яремная ямка, межреберные/подреберные промежутки, цианоз, грантинг, периодические апноэ);

- нарушение сознания: вялость, апатия, сонливость, кома, судороги;

- расстройства пищеварительного тракта: плохой аппетит, анорексия, обезвоживание.

- **Критические состояния, отвечающие следующим критериям:**

- дыхательная недостаточность, при которой требуется искусственная вентиляция легких;

- шок;

- в сочетании с декомпенсацией других органов.

- **Критические состояния с вероятностью связи с COVID-19**

- так называемый *Novel Inflammatory Syndrome in Children* – клинический синдром у детей, который сочетает в себе симптомы атипичной болезни Kawasaki и синдрома токсического шока;

- атипичная болезнь Kawasaki.

Раннее выявление возможных критических состояний

Важно выявить детей с сопутствующими заболеваниями (врожденные пороки сердца, бронхолегочная дисплазия, респираторные нарушения, анорексия), детей с врожденным или приобретенным

иммунодефицитом, а также с ослабленным иммунитетом (иммуносупрессивная терапия и т.д.), потому что у них с большей вероятностью предполагается тяжелое течение заболевания [2].

У таких «коморбидных» пациентов часто отмечаются следующие симптомы и особенности течения заболевания:

- *одышка*, ретракция яремной ямки, при дыхании задействованы межреберные/подреберные промежутки и эпигастрий; наличие цианоза, грантинг, апноэ;
- *тахипноэ*: число дыхательных движений соответственно возрасту — более 60 в минуту (дети младше 2 мес), более 50 в минуту (дети от 2 до 11 мес), более 50 в минуту (дети 1–5 лет), более 40 в минуту (дети старше 5 лет), с учетом лихорадки и плача;
- *лихорадка продолжительностью 3–5 дней* — без других причин;
- *летаргия, расстройства сознания*;
- *патологически повышенные уровни кардиоспецифических, печеночных ферментов, лактатдегидрогеназы в крови*;
- *необъяснимый метаболический ацидоз*;
- *рентгенограмма/компьютерная томограмма легких* — билатерально мультилобарные инфильтраты (часто расположены субплеврально), выпот в плевральной полости, острый респираторный дистресс-синдром;
- *дети младше 3 мес* подвержены более высокому риску;
- *наличие внелегочных осложнений*;
- *вирусная или бактериальная коинфекция*.

Выбор отделения для лечения пациентов

- *Пациент с подозрением* в зависимости от клинического состояния — домашний карантин или госпитализация в изоляции (например, в специализированное педиатрическое отделение COVID PED) [3].
- *Пациент с подтвержденным диагнозом* — госпитализация в отделение COVID PED.
- *Пациент в критическом состоянии* — срочная госпитализация в отделение реанимации COVID ICU (intensive care unit).

Основные принципы лечения госпитализированных детей

- Покой.
- Адекватное восполнение энергетических затрат организма и жидкости.
- Кардиореспираторный мониторинг (частота дыхания, частота сердечных сокращений, сатурация, артериальное давление).
- Мониторинг гомеостаза — внутренней среды и электролитов.
- Мониторинг и поддержание проходимости дыхательных путей, рассмотреть показания к кислородной терапии.

- Регулярный мониторинг отдельных параметров крови (гемограмма, ионограмма, С-реактивный белок, прокальцитонин, кардиоспецифические и печеночные ферменты, лактатдегидрогеназа, параметры коагуляции).

- Анализ газов крови.
- Многократные снимки легких, если этого требует клиническое состояние пациента [2, 7].

Симптоматическое лечение

Лечение *при лихорадке* в соответствии с актуальными рекомендациями. Предпочтителен парацетамол в дозе 10–15 мг/кг, максимально 4 раза в день, альтернативным веществом является ибупрофен в дозе 5–10 мг/кг, максимально 3 раза в день, с осторожностью.

Медикаментозное лечение *при судорогах* в соответствии с действующими рекомендациями (бензодиазепины, барбитураты).

Кислородная терапия

В случае гипоксии немедленно приступить к лечению кислородом — назальный катетер, кислородная маска, кислородная палатка, СРАР (режим искусственной вентиляции легких под постоянным положительным давлением), неинвазивная или инвазивная искусственная вентиляция легких, экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Медикаментозное лечение

В настоящее время нет доказательств, подтверждающих эффективность специфического лечения новыми антикоронавирусными препаратами. В отличие от взрослых у детей обычно не применяются бронходилататоры, системные глюкокортикостероиды, антибиотики, противовирусные препараты и диуретики в связи с возможностью возникновения побочных реакций [8, 9].

1. Противовирусное лечение

Представленное лечение COVID-19 является off-label (т.е. не в соответствии с инструкцией по применению) *у педиатрических пациентов по следующим причинам*:

- ни один препарат не прошел клиническое тестирование, исследования не проводились [8, 9];
- эти препараты применяются и применялись ранее по другим показаниям (лечение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека, малярии, аутоиммунных заболеваний и т.д.), критерии касательно массы и возраста педиатрических пациентов не соблюдены [8, 9];
- предлагаемое лечение основано на использовании препаратов в прошлом при других эпидемиях/пандемиях (SARS, MERS, Ebola) [10], а также на первом опыте лечения COVID-19 за последние 2 мес в разных странах (Китай, Италия, Великобритания, США) [11–14];

– использование этих препаратов целесообразно только по жизненно важным показаниям и из-за «опасности промедления», поэтому обоснование их применения должно быть записано в медицинской карте пациента!

Лопинавир/ритонавир (lopinavir/ritonavir) таблетки (100/25 или 200/50) – **КАЛЕТРА (Kaletra)** таблетки (суспензия в настоящее время отсутствует) [8, 14]. Препарат показан детям в возрасте старше 2 лет с массой тела более 10 кг. Для детей с массой тела 10–19 кг разовая доза препарата составляет 100/25 мг и дается в 2 приема (каждые 12 ч), а при массе тела 20–29 кг разовая доза 100/25 мг дается 3 раза в сутки (каждые 8 ч). Дети с массой тела 30–39 кг получают разовую дозу 200/50 мг 2 раза в день, а дети с массой тела более 40 кг получают разовую дозу 400/100 мг 2 раза в день (каждые 12 ч).

Продолжительность лечения составляет 10–14 дней. Измельчение таблеток значительно снижает биодоступность (до 45% снижение концентрации лекарственного препарата в плазме крови – AUC у детей!). Применять измельченные таблетки необходимо в более высоких дозах, при этом предпочтительно более частое введение. Поэтому при использовании измельченных таблеток следует увеличить дозировку, указанную в табл. 1.

Дарунавир (Darunavir), таблетки (800 мг) и **Ритонавир (Ritonavir)**, таблетки (100 мг) [14].

Показания: дети старше 3 лет соответственно с массой тела более 10 кг.

Продолжительность лечения: 10–14 дней. Дозировка у детей указана в табл. 2.

Гидроксихлорохин (Hydroxychlorochin), таблетки (200 мг) [14].

Показания: дети старше 6 лет.

Продолжительность лечения: 5–10 дней.

Дозировка препарата указана в табл. 3, 4.

Интерферон-альфа-2b (Interferon-alfa 2b) инъекционно (2,5 мл = 25 млн. IU) – Интрон А (Intron A) (ингаляционное применение) [14].

Показание: дети.

Продолжительность лечения: 5–7 дней.

Дозировка препарата приведена в табл. 5.

Максимальная доза для взрослых 5 млн МЕ 2 раза в день.

Ремдесивир (Remdesivir) – внутривенное применение [8, 10, 14–16].

Показания: дети старше 12 лет.

Продолжительность лечения: 10 дней.

Дозировка препарата указана в табл. 6.

Тоцилизумаб (Tocilizumab) – моноклональное антитело, антагонист рецептора интерлейкина-6; внутривенное применение [14].

Показания: дети старше 2 лет, быстрое ухудшение клинического состояния, высокий риск тяжелого течения – гиперцитокинемия (уровень интерлейкин-6 \geq 3 раза больше верхней границы нормы,

Таблица 1. Дозировка препаратов Lopinavir/Ritonavir у детей

Table 1. Dosage of Lopinavir/Ritonavir in children

| Масса тела ребенка, кг | Одноразовая доза Lopinavir/Ritonavir, мг | Число доз/интервал между приемами, ч |
|------------------------|--|--------------------------------------|
| 10–19 | 100/25 | 2 / 12 |
| 20–29 | 100/25 | 3 / 8 |
| 30–39 | 200/50 | 2 / 12 |
| Более 40 | 400/100 | 2 / 12 |

Примечание: табл. 1–8 составлены автором.

Note: Tables 1–8 were compiled by the author.

Таблица 2. Дозировка препаратов Darunavir и Ritonavir у детей

Table 2. Dosage of Darunavir and Ritonavir in children

| Масса тела ребенка, кг | Одноразовая доза Darunavir и Ritonavir, мг | Число доз/интервал между приемами, ч |
|------------------------|--|--------------------------------------|
| 10–11 | 200 + 25 | 2 / 12 |
| 1–14 | 250 + 50 | 2 / 12 |
| 15–29 | 350 + 50 | 2 / 12 |
| 30–39 | 450 + 100 | 2 / 12 |
| Более 40 | 600 + 100 | 2 / 12 |

Таблица 3. Дозировка препарата Hydroxychlorochin у детей

Table 3. Dosage of the preparation Hydroxychlorochin in children

| Масса тела ребенка, кг | Одноразовая доза Hydroxychlorochin, мг | | Число доз/интервал между приемами, ч |
|------------------------|--|------------|--------------------------------------|
| | 1-й день | 2–5-й день | |
| 15–29 | 100 | 50 | 2 / 12 |
| 30–49 | 200 | 100 | 2 / 12 |
| Более 50 | 400 | 200 | 2 / 12 |

или

Таблица 4. Вариант дозировки препарата Hydroxychlorochin у детей

Table 4. Variant dosage of the drug Hydroxychlorochin in children

| Масса тела ребенка, кг | Одноразовая доза Hydroxychlorochin в 1–10-й день, мг | Число доз/интервал между приемами, ч |
|------------------------|--|--------------------------------------|
| 15–29 | 50 | 2 / 12 |
| 30–49 | 100 | 2 / 12 |
| Более 50 | 200 | 2 / 12 |

ферритин > 300 мкг/л с удвоением уровня в течение 24 ч, ферритин > 600 мкг/л и лактатдегидрагеназа > 250 ед/л, D-димер > 1 мг/л).

Противопоказания: аллергия, активный туберкулез, другие острые инфекции.

Продолжительность лечения: однократное введение. Если нет улучшения, то рассматривается введение следующей дозы через 8–12 ч.

Таблица 5. Дозировка препарата Interferon-alfa 2b у детей
Table 5. Dosage of Interferon-alfa 2b in children

| Масса тела ребенка, кг | Одноразовую дозу разбавить 2 мл стерильной воды | Число доз/интервал между приемами, ч |
|------------------------|---|--------------------------------------|
| Без ограничения | 200 тыс. – 400 тыс. МЕ/к или 2–4 мкг/кг с помощью небулайзера | 2 / 12 |

Примечание: в настоящее время препарат одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA). Фаза клинического исследования для COVID-19.

Использование биологической терапии тоцилизумабом, а также другими моноклональными антителами будет подтверждено в клинических испытаниях. Препараты будут показаны при критических состояниях с воспалительным синдромом, с подтвержденным «цитокиновым штормом».

Дозировка препарата указана в табл. 7.

При использовании перечисленных лекарственных препаратов необходимо знать о возможных побочных эффектах и перекрестном взаимодействии с лекарственными веществами других групп. В табл. 8 перечислены возможные состояния пациентов, варианты противовирусного и вспомогательного лечения, возможные комбинации этого лечения с учетом клинического состояния больного.

2. Дополнительное медикаментозное лечение

Глюкокортикостероиды. Применение глюкокортикоидов должно быть ограничено тяжестью системного воспалительного ответа, степенью

Таблица 6. Дозировка препарата Remdesivir у детей
Table 6. Dosage of Remdesivir in children

| Масса тела ребенка, кг | Одноразовая доза Remdesivir (инъекция) | | Число доз/интервал между приемами, мин |
|------------------------|--|-------------|--|
| | 1-й день | 2–10-й день | |
| 10–39 | 5 мг/кг | 2,5 мг/кг | 1 / 30 |
| Больше 40 | 200 мг | 100 мг | 1 / 30 |

Таблица 7. Дозировка препарата Tocilizumab у детей
Table 7. Dosage of Tocilizumab in children

| Масса тела ребенка, кг | Одноразовая доза | Примечание |
|------------------------|----------------------------------|---|
| <30 | 12 мг/кг | 400 мг тоцилизумаба развести до 100 мл изотоническим раствором натрия хлорида, подать за 90–120 мин |
| ≥ 30 | 8 мг/кг, максимально 800 мг/дозу | |
| Взрослые | 8 мг/кг, максимально 800 мг/дозу | |

дыхательной недостаточности, наличием острого респираторного дистресс-синдрома и прогрессированием изменений на рентгенограмме/компьютерной томограмме легких. Эти препараты не показаны в острой стадии дыхательной недостаточности вплоть до острого респираторного дистресс-синдрома. Их применение должно длиться не более 3–5 дней. При быстром прогрессировании рекомендуется метилпреднизолон 1–2 мг/кг сут [17]. При септическом шоке, не восприимчивом к введению вазопрессоров, показан гидрокортизон в дозе 2–4 мг/кг внутривенно каждые 6 ч, максимально 200 мг/сут.

Таблица 8. Тип пациента, противовирусное лечение и его возможные комбинации
Table 8. Patient type, antiviral treatment and its possible combinations

| Возможные состояния пациента | Противовирусное лечение | Вспомогательное лечение | Примечание |
|---|--|--|---|
| Бессимптомное течение инфекции | Не требуется | Не требуется/обсервация | Карантин дома |
| Умеренные признаки инфекции | Не требуется | Симптоматическое | Рассмотреть возможность домашнего лечения + ежедневный осмотр/обсервация |
| Умеренные признаки инфекции + наличие других заболеваний | Lopinavir/Ritonavir Возможно Darunavir + Ritonavir и/или Hydrochlorochin Комбинация в соответствии с клинической картиной | Симптоматическое в соответствии с действующими показаниями/оксигенотерапия | Госпитализация в случае необходимости оксигенотерапии рассмотреть использование интерферона-альфа |
| Тяжелое течение инфекции Пациент в критическом состоянии (дыхательная недостаточность, требующая ИВЛ, шок, поражение других органов и т.д.) | Lopinavir/Ritonavir Возможно Darunavir + Ritonavir + Interferon-alfa | Комплексная интенсивная/реанимационная помощь | Госпитализация COVID, отделение реанимации Remdesivir |

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Внутривенные иммуноглобулины. Их можно применять при тяжелых состояниях в качестве иммуномодулирующей терапии в низких дозах, однократное введение внутривенных иммуноглобулинов: 100–200 мг/кг [18].

Антибиотики. Используются в случае бактериальной коинфекции, всегда с высоким уровнем прокальцитонина. Рекомендуется отдавать предпочтение целенаправленному лечению антибиотиками с учетом чувствительности микрофлоры. Предпочтительно внутривенное введение [19–21].

Если невозможно целенаправленное лечение, то необходимо начать эмпирическое лечение в соответствии с рекомендациями по лечению внебольничной пневмонии (защищенный аминопенициллин, макролид – азитромицин). В дальнейшем следует отрегулировать лечение в соответствии с результатами микробиологических исследований, а также в соответствии с клиническим состоянием пациента и его реакцией на терапию. У пациентов в критическом состоянии предпочтительна комбинация антибиотиков, которая охватывает все возможные спектры патогенных микроорганизмов [20]. При аспирационной пневмонии также должны быть учтены анаэробные патогены, при подозрении или подтверждении грибковой этиологии добавляют противогрибковые препараты. Лечить внутрибольничные инфекции нужно в соответствии с микробиологической ситуацией данного медицинского учреждения (микробиологическая диагностика) [22].

Профилактика стрессовых язв. Чтобы снизить частоту возникновения стрессовых язв и желудочно-кишечных кровотечений, назначаются антагонисты H_2 -рецепторов или ингибиторы протонного насоса. Назначают хелицид (Helicid) 0,5 мг/кг/дозу каждые 12 ч внутривенно [23].

Уменьшение риска венозной эмболии. Оцениваются риск венозной эмболии у пациентов и возможность использования низкомолекулярного гепарина или гепарина у пациентов с высоким риском без противопоказаний (пациенты старше 15 лет, тромбофилический статус и др.) [2, 3].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Cruz A., Zeichner S.L. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics* 2020; 145: (6): e20200834. DOI: 10.1542/peds.2020-0834
2. Suvada J., Jarcuska P. Standard Procedure for Rapid Guidance of Clinical Management of Pediatric and Adult Patients with New Coronavirus 2019 (COVID-19). Revision 1 (Ministry of Health of the Slovak Republic). https://standardnepostupy.sk/_files/200000238-5165751659/SDTP_korona_web.pdf (Ссылка активна на 29.06.2020.)
3. Guideline of the Chief Hygienist of the Slovak Republic in connection with the COVID-19 disease caused by the coronavirus SARS-CoV-2 (sixth update). http://www.uvzsr.sk/index.php?option=com_content&view=article&id=4156:

Селективное антихолинергическое, противокашлевое, другое симптоматическое лечение. Показано для снижения легочной секреции, расслабления гладких мышц в дыхательных путях и подавления кашля [2, 3].

Поддержка питания

Для достижения адекватного поступления в организм энергии может быть рекомендовано энтеральное питание (например, *sipping*) или парентеральное питание, частичное или полное, вводимое периферическим путем или через центральную вену [2, 3].

Психотерапия

Частью лечения пациентов с COVID-19 является также психотерапия, которая служит важной частью лечения и профилактики последствий (в том числе психических) данного заболевания [2, 3].

Критерии выписки пациентов COVID-19 из отделения [2, 3].

Лабораторное подтверждение

Пациент выписывается домой или переводится в стандартное отделение для последующего лечения (соответственно для лечения другого сопутствующего заболевания) при выполнении следующих условий:

- нормальная температура тела более 3 дней,
- значительное улучшение респираторных симптомов,
- дважды, с интервалом не менее 24 ч, отрицательный тест полимеразной цепной реакции на COVID-19.

У пациентов с подозрением изоляция может быть отменена при условии дважды отрицательного результата полимеразной цепной реакции на COVID 19 с интервалом не менее 24 ч.

Действия после выписки [2, 3];

- наблюдение в течение 14 дней в домашних условиях;
- ношение маски, частое проветривание помещения;
- избегания социальных контактов;
- через 2–4 нед обязательный медосмотр.

usmernenie-hlavneho-hygienika-slovenskej-republiky-v-suvistlosti-s-ochorenim-covid-19-sposobenym-koronavirusom-sars-cov-2-iesta-aktualizacia&catid=250:koronavirus-2019-ncov&Itemid=153 (Ссылка активна на 29.06.2020.)

4. Dan S., Hui L., Xiao X.L., Han X., Jie R., Fu R.Z., Zhi S.L. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* 2020; 16: 251–259. DOI: 10.1007/s12519-020-00354-4
5. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020; 145: (6): e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702

6. *Kunling S., Yonghong Y., Tianyou W., Dongchi Z., Yi J., Running J. et al.* Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr* 2020; 16: 223–231. DOI: 10.1007/s12519-020-00343-7
7. *Tang G.* Perioperative management of suspected/confirmed cases COVID-19. Tutorial 421. Anaesthesia. www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week (Ссылка активна на 20.04.2020.)
8. Specific Antiviral Therapy in the Clinical Management of Acute Respiratory Infection with SARS-CoV-2 (COVID-19). Approved by: Dr Vida Hamilton, HSE National Clinical Advisor and Group Lead, Acute Hospitals. <https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/guidelines/specific-antiviral-therapy-in-the-clinical-management-of-acute-respiratory-infection-with-sars-cov-2-covid-19.pdf> (Ссылка активна на 29.06.2020.)
9. State institute for drug control of Slovakia. Ex tempore medicinal products and preparations potentially used in the treatment of children with diagnosis Covid-19. https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/liekopis/oznamy/lieky-a-pripravky-ex-tempore-potencialne-vyuuzitelne-pri-liecbе-deti-s-diagnozou-covid-19?page_id=5323 (Ссылка активна на 29.06.2020.)
10. Summaries of evidence from selected experimental therapeutics, as of October 2018. <https://www.who.int/ebola/drc-2018/summaries-of-evidence-experimental-therapeutics.pdf?ua=1> (Ссылка активна на 29.06.2020.)
11. World Health Organization 2019. Clinical management of severe acute respiratory infection when Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection is suspected: Interim Guidance. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/178529/WHO_MERS_Clinical_15.1_eng.pdf?sequence=1 (Ссылка активна на 29.06.2020.)
12. Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva. <http://giviti.marionegri.it/> (Ссылка активна на 29.06.2020.)
13. *Sinha I., Hey A.* Guidance for the clinical management of children admitted to hospital with suspected COVID-19. British Pediatric Respiratory Society. https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-03/bprs_management_of_children_admitted_to_hospital_with_covid19_-_20200319.pdf (Ссылка активна на 29.06.2020.)
14. Summary of Product Characteristic (SPC), state institute for drug control (Slovakia), инструкции по применению отдельных лекарств, институт по контролю лекарств (Словакия). <https://www.sukl.sk> (Ссылка активна на 29.6.2020.)
15. NIH clinical trial of remdesivir to treat COVID-19 begins. Study enrolling hospitalized adults with COVID-19 in Nebraska. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-remdesivir-treat-covid-19-begins> (Ссылка активна на 29.06.2020.)
16. *Tang G.* Perioperative management of suspected/confirmed cases COVID-19. Tutorial 421. Anaesthesia. www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week (Ссылка активна на 20.04.2020.)
17. *Spalek P.* Basic principles of corticosteroid treatment in autoimmune neuromuscular disorders. *Neurol Prax* 2011; 12(6): 368–372.
18. European Medicines Agency. 2018. Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-3_en.pdf (Ссылка активна на 29.06.2020.)
19. *Dobrovanov O., Kráľinský K., Kovalchuk VP.* Etiologické agens infekcií močových ciest a mikrobiálna rezistencia: retrospektívna štúdia. *Lek Obzor* 2019; 68(7): 186–190.
20. *Kráľinský K., Kmečová L., Dobrovanov O.* Nová éra antimikrobiálnej terapie. Abstrakty prednášok. 50. celoslovenská pediatrická konferencia s medzinárodnou účasťou Galandové dni. *Pediatrica (Slovakia.)* 2018; S3/13: 12–13.
21. *Dobrovanov O., Kralinský K., Krčmery V.* Začiatok sezóny respiračných infekcií a iníciaľna antibiotická terapia. *Pediatrica (Bratisl.)* 2018; 13(5): 245–250.
22. *Колосова Н.Г., Генне Н.А., Дронов И.А.* Подходы к терапии бактериальных инфекций дыхательных путей с учетом современных данных о микробиоме. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64(1): 125–129. [*Kolosova N.G., Geppe N.A., Dronov I.A.* Approaches to the treatment of bacterial infections of the respiratory tract based on current data of the microbiome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2019; 64(1): 125–129. (In Russ..)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-125-129
23. *Hyrdel R.* Peptic ulcer pharmacotherapy. *Via Pract* 2005; 2(6): 321–325.

Поступила: 06.07.20

Received on: 2020.07.06

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2

С.В. Бельмер¹, Г.В. Волюнец², А.В. Горелов³, М.М. Гурова^{4,5}, А.А. Звягин⁶, Е.А. Корниенко⁴, В.П. Новикова⁴, Д.В. Печкуров⁷, В.Ф. Приворотский⁴, А.А. Тяжева⁷, Р.А. Файзуллина⁸, А.И. Хавкин², С.И. Эрдес⁹

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

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»

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

³ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минздрава России, Белгород, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Functional digestive disorders in children. Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 2

S.V. Belmer¹, G.V. Volynets², A.V. Gorelov³, M.M. Gurova^{4,5}, A.A. Zvyagin⁶, E.A. Kornienko⁴, V.P. Novikova⁴, D.V. Pechkurov⁷, V.F. Privorotskiy⁴, A.A. Tyazheva⁷, R.A. Fayzullina⁸, A.I. Khavkin², S.I. Erdes⁹

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

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

³Central Scientific Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

⁴Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁵Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

⁶Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia;

⁷Samara State Medical University, Samara, Russia;

⁸Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Клинические рекомендации по диагностике и лечению функциональных нарушений органов пищеварения у детей подготовлены группой экспертов, ведущих отечественных специалистов в области детской гастроэнтерологии, которые обобщили зарубежные рекомендации и отечественный опыт, предложив тактику действий врача-педиатра в условиях повседневной практики. Во второй части рекомендаций обсуждаются функциональные нарушения, сопровождающиеся абдоминальной болью: функциональная тошнота и рвота, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, функциональная абдоминальная боль. Уточнены определения, классификация и критерии диагностики функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника с позиции современных представлений. Кроме того, определены актуальные принципы терапии. Диагнозы функциональной тошноты и рвоты, а также функциональной абдоминальной боли редко устанавливаются в отечественной педиатрической практике, в связи с чем представленная подробная информация об этих заболеваниях имеет особое значение для практического врача.

Ключевые слова: дети, функциональные расстройства, срыгивания, колики, гастроэзофагеальный рефлюкс, функциональная диспепсия, функциональная абдоминальная боль, синдром раздраженного кишечника, билиарная дисфункция, функциональный запор.

Для цитирования: Бельмер С.В., Волюнец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Новикова В.П., Печкуров Д.В., Приворотский В.Ф., Тяжева А.А., Файзуллина Р.А., Хавкин А.И., Эрдес С.И. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 100–111. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–100–111

A group of experts, leading specialists in the field of pediatric gastroenterology have prepared clinical recommendations for the diagnosis and treatment of functional digestive disorders in children; they have summarized the international recommendations and domestic experience, suggesting the tactics of in everyday pediatrician's practice. The second part of the guidelines discusses functional disorders with abdominal pain: functional nausea and vomiting, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, functional abdominal pain. The authors have clarified the definitions, classification and criteria for the diagnosis of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome taking into account actual concepts. They also have defined current therapeutic principles. The diagnosis of functional nausea and vomiting, as well as functional abdominal pain, is rarely found in our pediatric practice, and therefore the detailed information provided on these diseases is of particular importance for a practitioner.

Key words: children, functional disorders, regurgitations, colic, gastroesophageal reflux, functional dyspepsia, functional abdominal pain, irritable bowel syndrome, biliary dysfunction, functional constipation.

For citation: Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., Novikova V.P., Pechkurov D.V., Privorotskiy V.F., Tyazheva A.A., Fayzullina R.A., Khavkin A.I., Erdes S.I. Functional digestive disorders in children. Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 2. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 100–111 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111

Функциональная тошнота и рвота

1. Определение

1.1. Тошнота — это субъективный симптом неприятного ощущения надвигающейся потребности в рвоте, обычно испытываемого в эпигастрии или горле. Рвота — это мощное, активное поступление желудочного и кишечного содержимого в ротовую полость и наружу; при этом сокращаются мышцы живота и грудной клетки (МКБ-X R 11; Rome IV N1b). Рвоту следует отличать от регургитации (срыгивания) и руминации (Rom IV) [1, 2]. Данная форма функциональных расстройств у детей в Римских критериях выделена впервые [2, 3].

2. Эпидемиология

2.1. В литературе отсутствуют данные по распространенности изолированной тошноты и изолированной рвоты, а также сочетания этих симптомов у детей [1, 2].

2.2. Имеются отдельные сообщения, в которых функциональная тошнота и функциональная рвота встречались у 0,7% детей в возрасте 8–18 лет, функциональная тошнота у 3,4% [4–7].

3. Классификация

Не разработана.

4. Патофизиология

4.1. Тошнота и рвота возникают в результате сложных взаимодействий между желудочно-ки-

шечным трактом, центральной нервной системой и вегетативной нервной системой. Аfferентные пути из желудочно-кишечного тракта через блуждающий нерв, вестибулярную систему и триггерную зону хеморецептора проецируются на ядро солитариуса, которое передает сигналы на центральный генератор паттернов, чтобы инициировать множественные нисходящие пути, что приводит к симптомам тошноты и рвоты [6].

Полученные в последнее время данные показывают, что, несмотря на тесную связь, центральные пути тошноты и рвоты частично различаются и тошнота больше не считается только предпоследней стадией рвоты, а также центральный путь хронической тошноты отличается от такового при острой тошноте и очень похож на путь нейропатической боли [6].

4.2. Нарушения вегетативной нервной системы имеют большое значение для формирования указанных расстройств. Некоторые пациенты с функциональной тошнотой и рвотой испытывают такие симптомы, как потливость, головокружение, бледность, тахикардия. Некоторые дети испытывают тошноту только рано утром, а когда они «спят подольше», тошнота не возникает (Rome IV).

5. Диагностика

5.1. Диагностические критерии функциональной тошноты включают соответствие всем следую-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Бельмер Сергей Викторович — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии №2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-1228-443X e-mail: belmersv@mail.ru

117513 Москва, Островитянова, д. 1

Вольнец Галина Васильевна — рук. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ведущий специалист Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, ORCID: 0000-0002-5413-9599

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

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Горелов Александр Васильевич — чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., рук. отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии, проф. кафедры детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-9257-0171 111123 Россия, Москва, ул. Новогириевская, д. 3 А

Гурова Маргарита Михайловна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Белгородского государственного национального исследовательского университета, вед. науч. сотр. лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Корниенко Елена Александровна — д.м.н., проф. кафедры детских болез-

ней им. И.М. Воронцова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Новикова Валерия Павловна — д.м.н., проф., зав. лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Приворотский Валерий Феликсович — д.м.н., проф. кафедры детских болезней им. И.М. Воронцова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Звягин Александр Алексеевич — д.м.н., проф. кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко 394036 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Печкуров Дмитрий Владимирович — д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Самарского государственного медицинского университета

Тяжева Алена Александровна — к.м.н., асс. кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета 443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Файзуллина Резеда Абдулахатовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Эрдес Светлана Ильинична — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

119992 Москва, Большая Пироговская ул., д. 19, стр. 2

щим критериям в течение последних не менее 2 мес перед диагностикой (Rome IV) [1,2]:

- беспокоящая тошнота как преобладающий симптом, возникающий по крайней мере дважды в неделю и, как правило, не связанный с приемом пищи;
- не постоянно ассоциируется с рвотой;
- после надлежащей оценки тошнота не может быть полностью объяснена другими медицинскими состояниями.

5.2. Диагностические критерии функциональной рвоты включают соответствие всем следующим критериям в течение последних не менее 2 мес перед диагностикой (Rome IV) [1, 2]:

- в среднем 1 эпизод рвоты или более в неделю;
- отсутствие самоиндуцированной рвоты или критериев расстройства пищевого поведения либо руминации;
- после надлежащей оценки рвота не может быть полностью объяснена другими медицинскими состояниями.

5.3. В Римских критериях IV функциональная тошнота и функциональная рвота рассматриваются как отдельные события, но пациенты с хронической тошнотой обычно жалуются на умеренную рвоту с различной частотой. Наличие сильной рвоты в дополнение к тошноте представляет собой иную ситуацию, при которой следует исключать заболевания центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта (Rome IV) (см. дифференциальную диагностику).

6. Лабораторно-инструментальные методы обследования [1, 2]

6.1. К методам обследования детей с функциональной тошнотой и функциональной рвотой на первом уровне относятся общеклинические анализы крови, мочи, биохимический анализ сыворотки крови (электролиты, кальций, кортизол, гормоны щитовидной железы, липаза, амилаза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, билирубин, глюкоза) [мнение экспертов].

6.2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

6.3. При наличии рецидивирующей рвоты на втором уровне осуществляют рентгеноскопию верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, рентгенографию брюшной полости для исключения кишечной непроходимости и нарушения моторики.

6.4. Может быть проведена эзофагогастродуоденоскопия.

6.5. По показаниям — магнитно-резонансная томография головного мозга.

7. Дифференциальный диагноз

7.1. С заболеваниями желудочно-кишечного тракта (мальротация, гастропарез, псевдообструкция, заболевания желчного пузыря, поджелудочной

железы, печени, пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки).

7.2. С заболеваниями нервной системы: опухоли головного мозга и др.

7.3. Нарушения психологического состояния (тревожность, депрессия, астения, др.).

8. Лечение

8.1. Применение противорвотных препаратов различных классов (прокинетики) [мнение экспертов]:

– блокатора допаминовых рецепторов домперидона в виде суспензии, таблеток для рассасывания, таблеток внутрь;

– блокатора допаминовых D₂-рецепторов метоклопрамида внутримышечно, внутривенно, внутрь, длительностью до 5 дней; может вызывать серьезные побочные эффекты в виде нарушения функции центральной нервной системы (сонливость, экстрапиримидные расстройства, беспокойство);

– агониста периферических δ-, μ- и κ-опиоидных рецепторов желудочно-кишечного тракта тримебутина в таблетках или в виде суспензии: принимают внутрь. Детям 3–5 лет — по 25 мг 3 раза в сутки, детям 5–12 лет — по 50 мг 3 раза в сутки, детям с 12 лет — по 100–200 мг 3 раза в сутки или по 1 таблетке с пролонгированным высвобождением, содержащей 300 мг тримебутина, 2 раза в сутки.

8.2. При неэффективности прокинетиков может использоваться противорвотный препарат, антагонист 5HT₃-рецепторов — ондансетрон 0,3–0,4 мг/кг внутривенно каждые 4–6 ч (максимально до 20 мг) [мнение экспертов].

8.3. Коррекция психологических нарушений у детей с явными психологическими коморбидными проблемами [2].

8.4. Психотерапия.

9. Показания к госпитализации

9.1. Рецидивирующая рвота.

9.2. Наличие крови в рвотных массах.

9.3. Невозможность обследования в амбулаторно-поликлинических условиях.

9.4. Неэффективность лечения в амбулаторно-поликлинических условиях.

Функциональная диспепсия

1. Определение

1.1. Функциональная диспепсия (МКБ-Х К30) — симптомокомплекс, боль в эпигастриальной и/или околопупочной области в сочетании с 1 симптомом и более:

– чувство переполнения в животе после приема пищи;

– раннее насыщение;

– тошнота;

– в отсутствие органических, системных или метаболических заболеваний, которыми можно было бы объяснить эти проявления [2].

1.2. Только частота, периодичность и продолжительность симптомов позволяют диагностировать

функциональное расстройство органов пищеварения, в частности функциональную диспепсию (1 раз в неделю, не менее 2 мес подряд) [2, 8].

2. Эпидемиология

2.1. Распространенность функциональной диспепсии у детей и взрослых в разных странах сильно варьирует, что связано с различными диагностическими критериями, разной интерпретацией выраженности симптомов. Среди европейцев функциональная диспепсия встречается у 20% лиц, в США – у 29%, а в Корее – у 11% [8, 9].

2.2. По данным эпидемиологических исследований в Российской Федерации различные формы функциональных расстройств органов пищеварения диагностируют у 30–40% детей, у 11,8–46% из них отмечается функциональная диспепсия [10, 11].

3. Классификация

С целью большей объективизации диагноза целесообразно определение варианта функциональной диспепсии по преобладающей симптоматике. Выделяют 2 основных варианта функциональной диспепсии [2]:

1). Постпрандиальный дистресс-синдром (синдром постпрандиального дискомфорта), включающий чувство переполнения после еды или раннее насыщение, которое опережает обычное время окончания приема пищи. В качестве дополнительных рассматриваются такие симптомы, как вздутие в верхних отделах живота, послеобеденная тошнота или чрезмерная отрыжка.

2). Синдром эпигастральной боли, который включает боль, достаточно сильную, чтобы препятствовать занятию повседневными делами. Боль локализуется в эпигастрии или околопупочной области, не распространяясь в другие отделы (за грудину, в боковые или нижние отделы живота), не уменьшается после дефекации или отхождения газов.

3). Смешанный вариант функциональной диспепсии.

4. Этиология и патогенез

4.1. В развитии функциональной диспепсии, как и при других формах функциональных расстройств органов пищеварения, проявляющихся абдоминальной болью, играют роль факторы, нарушающие моторику и регуляцию в системе оси головной мозг – желудочно-кишечный тракт, вызывающие висцеральную гиперчувствительность, нарушение мукозального гомеостаза, а также имеет значение генетическая предрасположенность [2, 6, 12–16].

4.2. Этиологическими факторами функциональной диспепсии являются социальная дезадаптация, психологическое напряжение, стресс, утомление, нарушение режима сна, учебы и отдыха [14, 16].

4.3. К факторам, нарушающим мукозальный гомеостаз, относятся прием лекарственных препаратов (противовоспалительные, антибиотики), пищевая аллергия, инфекция *Helicobacter pylori* [8, 9, 16].

4.4. Около 20% случаев функциональной диспепсии развиваются в исходе острых кишечных инфекций и пищевых токсикоинфекций [11, 16].

4.5. В генезе симптомов функциональной диспепсии принимают участие нарушения моторики гастродуоденальной зоны: гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы, нарушение желудочной аккомодации, замедление эвакуации из желудка и двенадцатиперстной кишки.

Воспаление слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки минимальной степени активности возможно при функциональной диспепсии и не противоречит этому диагнозу. Вследствие комплекса механизмов формируется висцеральная гиперчувствительность стенок желудка и двенадцатиперстной кишки, которая приводит к возникновению и персистированию симптомов под влиянием любых стимулов [14, 15].

4.6. Функциональная диспепсия может выступать как гастроэнтерологическая «маска» синдрома вегетативных дисфункций отдельно или в сочетании с проявлениями дисфункции других отделов пищеварительной системы или других систем организма [мнение экспертов].

4.7. Один из возможных механизмов развития функциональной диспепсии – нарушение секреции гуморального регулятора органов пищеварения грелина – пептида, синтезируемого энтероэндокринными клетками, который активирует моторную активность желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочную секрецию, а также вызывает чувство голода, стимулируя аппетит через прямое воздействие на центральную нервную систему [17]. Кроме того, в развитии моторных нарушений при функциональной диспепсии может иметь значение изменение уровня гастрина и холецистокинина.

4.8. Инфекция *H. pylori* может играть определенную роль в развитии симптомов диспепсии, способствуя изменению желудочной секреции и усилению висцеральной гиперчувствительности. Однако нет доказательств, что ассоциированный с *H. pylori* гастрит вызывает симптомы диспепсии [2, 18].

5. Диагностика

5.1. Функциональная диспепсия – клинико-анамнестический диагноз. Данные клинические признаки должны проявляться с достаточной интенсивностью, чтобы повлиять на повседневную деятельность пациента, т.е. «причинять беспокойство» [2, 18].

5.2. После полного обследования должно быть уточнено, что симптомы не могут объясняться другими патологическими состояниями [2].

5.3. Наличие хотя бы одного из следующих симптомов тревоги у детей требует более углубленного диагностического поиска:

1) семейный анамнез, отягощенный по воспалительным заболеваниям кишечника, целиакии или язвенной болезни;

- 2) дисфагия, одинофагия;
- 3) рецидивирующая рвота;
- 4) признаки желудочно-кишечного кровотечения;
- 5) артрит;
- 6) необъяснимая потеря массы тела;
- 7) замедление линейного роста;
- 8) задержка пубертатного периода;
- 9) необъяснимая лихорадка [2];

10) наличие в крови признаков воспаления (лейкоцитоз, увеличение СОЭ) [14];

11) к симптомам тревоги также следует отнести неэффективность стандартной терапии «функционального расстройства» в течение 2 нед.

6. Лабораторно-инструментальные методы обследования

6.1. К обязательным методам обследования детей с функциональной диспепсией относятся общий анализ крови, анализ мочи; ультразвуковое исследование брюшной полости (позволяет уточнить состояние печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, исключить хирургическую патологию).

6.2. Методы обследования второй линии включают биохимический анализ крови (С-реактивный белок, сывороточное железо), анализ кала на скрытую кровь (fecal immunochemical test), анализ кала на цисты лямблий/ПЦР кала на антигены лямблий, ультразвуковое исследование органов малого таза (девочки-подростки), лактулозный дыхательный тест.

6.3. К проведению эзофагогастродуоденоскопии следует подходить дифференцировано, это исследование не позволяет достоверно судить о наличии хронического гастрита и его форме. Хронический гастрит – морфологический диагноз, а биопсия слизистой оболочки желудка крайне редко проводится детям в широкой клинической практике. Гипердиагностика гастрита способствует полипрагмазии, затрудняет выявление истинной причины диспепсии [2, 18].

Отечественными авторами предлагается следующий алгоритм определения показаний для эзофагогастродуоденоскопии:

- эпидемиологические (мужской пол, подростковый возраст, семейный анамнез, отягощенный по язвенной болезни);
- клинические (ночные боли, голодные боли, редкая сильная боль);
- неэффективность стандартной терапии в течение 2 нед.

6.4. Кроме того, очевидно, что эзофагогастродуоденоскопию необходимо проводить при наличии у ребенка симптомов «тревоги» [2].

6.5. Обследование в целях выявления *H. pylori* детей с функциональной диспепсией показано в случае, если при выявлении возбудителя обоснована эрадикационная терапия (отягощенная по язвенной болезни наследственность, рак желудка, рефрактерная железодефицитная анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, желание пациента

и его родителей после обсуждения с врачом потенциального риска побочных эффектов и пользы от предполагаемого лечения) [19].

7. Дифференциальный диагноз

К основным заболеваниям, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику функциональной диспепсии, относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, эозинофильный эзофагит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнь Крона, инфекции мочевой системы, иные формы функциональных расстройств органов пищеварения, протекающие с абдоминальными болями.

8. Лечение

8.1. Лечение больных с функциональной диспепсией включает общие мероприятия по нормализации образа жизни и характера питания, применение лекарственных препаратов, а в ряде случаев и психотерапевтических методов лечения. Питание должно быть полноценным, но нужно исключать содержащие кофеин, острые, жирные продукты, рекомендуется избегать обильных приемов пищи, ужин – не менее чем за 3 ч до сна. Следует помнить, что прием нестероидных противовоспалительных средств способствует сохранению и усилению симптомов диспепсии. Необходимо устранение психологических факторов, которые могут способствовать усилению симптомов диспепсии [2, 16, 20, 21].

8.2. Важная роль нарушений двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки в патогенезе функциональной диспепсии послужила основанием для применения прокинетики и спазмолитиков. Прокинетик домперидон вызывает блокаду периферических дофаминовых рецепторов, что предотвращает расслабление гладкой мускулатуры желудка и верхних отделов кишечника, в норме вызываемое дофамином. Тем самым повышается тонус сфинктеров пищевода, желудка и верхних отделов кишечника, ускоряется их опорожнение за счет усиления холинергических влияний [22].

8.3. Применение блокатора центральных дофаминовых рецепторов метоклопрамида при функциональной диспепсии нецелесообразно в связи с выраженными побочными эффектами [инструкция к препарату].

8.4. Тримебутин – агонист периферических δ-, μ- и κ-опиоидных рецепторов действует на всем протяжении желудочно-кишечного тракта и оказывает умеренный анальгетический эффект при абдоминальном болевом синдроме за счет нормализации висцеральной чувствительности, а также спазмолитическое или прокинетическое действие в зависимости от исходного состояния моторики желудочно-кишечного тракта. У пациентов с функциональной диспепсией применение тримебутина обосновано его способностью увеличивать давление в нижнем пищеводном сфинктере, нормализовать скорость опорож-

нения желудка, инициировать III фазу мигрирующего моторного комплекса. Тримебутин в таблетках или в виде суспензии принимают внутрь. Детям 3–5 лет – по 25 мг 3 раза в сутки, детям 5–12 лет – по 50 мг 3 раза в сутки, детям с 12 лет – по 100–200 мг 3 раза в сутки или по 1 таблетке с пролонгированным высвобождением действующего вещества, содержащей 300 мг тримебутина, 2 раза в сутки. Курс 4 нед [23–25].

8.5. Положительный эффект от применения ингибиторов протонного насоса в лечении функциональной диспепсии, в основном при синдроме эпигастральной боли, имеет высокий уровень доказательности. Ингибиторы протонного насоса применяют обычно в стандартных дозировках, однако в резистентных случаях могут быть назначены и в более высоких дозах [2, 19]. Следует отметить, что ни у одного из препаратов – ингибиторов протонного насоса, зарегистрированных в России, в перечне показаний нет функциональной диспепсии, поэтому допустимо назначение данных препаратов только при сочетании функциональной диспепсии с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

8.6. Рекомендуется применение антацидов (например, лекарственного средства, содержащего комбинацию магалдрата и симетикона) как препаратов, снижающих периферическую гиперчувствительность за счет кислотонейтрализующих и мукоцитопротективных свойств. Однако эффективность монотерапии антацидами не доказана, в ряде исследований она не отличается от эффекта плацебо [2, 9, 26, 27].

8.7. В случае торпидности к терапии перечисленными средствами рекомендуются низкие дозы трициклических антидепрессантов (амитриптилин и имипрамин) [2]. В качестве седативных более безопасны средства растительного происхождения (на основе валерианы, пустырника).

8.8. Обоснованность антихеликобактерной терапии для купирования симптомов диспепсии сомнительна, в то же время у отдельных больных она способствует стойкому устранению симптомов [18, 22].

8.9. В дополнение к медикаментозной терапии активно используются физические методы лечения: питье гидрокарбонатно-хлоридных натрий-кальциевых вод малой и средней минерализации; интерференц-терапия, электросон, гальванизация воротниковой области по Щербаку, амплипульс-терапия [28].

8.10. Продолжительность основного курса лечения должна составлять в среднем около 4 нед. В последующем в зависимости от самочувствия пациентов, наличия или отсутствия рецидивов функциональной диспепсии выбирается индивидуальная схема поддерживающей терапии (в режиме «по требованию», поддерживающая терапия в половинных дозах) [мнение экспертов].

8.11. При сохранении диспепсических симптомов на фоне гастроэнтерологического лечения необ-

ходимы повторная тщательная оценка имеющихся данных и более углубленное обследование. При подтверждении первоначального диагноза функциональной диспепсии может ставиться вопрос о дополнительной консультации психотерапевта/психиатра и назначении соответствующей терапии [мнение экспертов].

9. Показания к госпитализации

9.1. Наличие «симптомов тревоги».

Синдром раздраженного кишечника

1. Определение

1.1. Синдром раздраженного кишечника (МКБ-10 K58) – симптомокомплекс, характеризующийся ненормальной частотой стула (4 раза в день или более либо 2 в неделю и менее), нарушением формы и консистенции стула (сегментированный/жесткий или разжиженный/водянистый), нарушением акта дефекации (дополнительное усилие, императивность позывов), наличием в кале слизи и вздутия живота [28].

1.2. Обязательными условиями диагноза синдрома раздраженного кишечника является связь указанных симптомов, прежде всего абдоминальной боли, с актом дефекации: улучшение состояния после дефекации, связь болей с изменениями в частоте или консистенции стула.

2. Эпидемиология

2.1. Распространенность синдрома раздраженного кишечника в зависимости от региона мира варьирует от 10 до 25% [29].

2.2. В России этот показатель составляет примерно 15% [30].

2.3. Синдром раздраженного кишечника можно назвать заболеванием молодого и среднего возраста, так как среди пациентов преобладают люди, не достигшие 50 лет [31, 32].

2.4. В детском возрасте синдром раздраженного кишечника встречается у 1/4 детей до 6 лет с функциональными расстройствами органов пищеварения, протекающими с абдоминальными болями. Как правило, в этой возрастной группе синдром раздраженного кишечника развивается в исходе острых кишечных инфекций. Подъем заболеваемости синдромом раздраженного кишечника так же приходится на подростковый возраст [33].

3. Классификация

В зависимости от доли времени, в течение которого наблюдаются изменения стула того или иного характера (запор или диарея), синдром раздраженного кишечника подразделяется на следующие варианты:

А. Синдром раздраженного кишечника с запором (IBS-C, СПК-3),

Б. Синдром раздраженного кишечника с диареей (IBS-D, СПК-Д),

В. Смешанный синдром раздраженного кишечника (IBS-M, СПК-См).

Врачу не всегда удается четко определить клинический вариант, так как симптомы диареи и запора часто неправильно интерпретируются самим больным, поэтому целесообразно выделять подтипы только при проведении исследований.

Кроме того, в последние годы получила распространение классификация синдрома раздраженного кишечника, основанная на этиологических факторах: постинфекционный синдром раздраженного кишечника (ПИ-СРК); вариант, связанный с непереносимостью пищевых продуктов и классический синдром раздраженного кишечника, индуцированный стрессом.

Выделяют синдром раздраженного кишечника легкой, умеренно-тяжелой и тяжелой степени, тяжесть расстройства определяет тактику ведения пациента и в конечном итоге объем медицинских мероприятий.

4. Этиология и патогенез

4.1. Синдром раздраженного кишечника считается расстройством регуляции оси головной мозг – кишечник: нарушения нейрогуморальной регуляции моторики органов пищеварения, связанные с психоэмоциональной сферой, вегетативными расстройствами и повышенной висцеральной чувствительностью [13].

4.2. В последние годы к этим ключевым позициям прибавилось воспаление. С одной стороны, воспаление может быть вторичным, т.е. последствием нарушений моторики, приводящих к изменению состава внутренней среды в просвете кишки и повреждению слизистой оболочки. С другой стороны, оно может входить в структуру самого заболевания, обнаруживая при этом черты, отличающие его от других воспалительных заболеваний кишечника. Данный феномен получил в англоязычной научной литературе обозначение, которое можно перевести как «воспаление в слизистой оболочке низкой степени активности» (Low-grade mucosal inflammation) [34, 35].

4.3. Рассматриваемое воспаление может быть последствием инфекционного процесса (острой кишечной инфекции при так называемом постинфекционном синдроме раздраженного кишечника), но также может быть обусловлено изменениями в составе микрофлоры кишечника, нейрогуморальными механизмами (в том числе стрессом) или пищевой аллергией [2].

5. Диагностика

Согласно Римским критериям IV для постановки диагноза синдрома раздраженного кишечника необходимы следующие условия:

5.1. Абдоминальная боль отмечается по меньшей мере 1 раз в неделю, на протяжении не менее 2 мес и связана с одним из следующих пунктов:

- а) с актом дефекации;
- б) с изменением частоты дефекации;
- в) с изменением формы и консистенции стула.

5.2. У детей с запорами боль не проходит после излечения запоров (дети, у которых боль проходит,

имеют функциональные запоры, это не синдром раздраженного кишечника)

5.3. После полного обследования уточнено, что симптомы не могут быть объяснены другими патологическими состояниями.

6. Лабораторно-инструментальная диагностика

6.1. Исключение симптомов тревоги – общий анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма с целью исключения воспалительных поражений кишечника, ферментативной недостаточности, косвенных признаков синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке; ультразвуковое исследование органов брюшной полости для уточнения состояния печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, исключения хирургической патологии.

6.2. Обследование второй линии включает:

- биохимический анализ крови (С-реактивный белок, общий белок и белковые фракции, диастаза);
- определение уровня фекального кальпротектина;
- эластаза-1 в кале;
- водородный дыхательный тест;
- анализ крови на антитела к гельминтному комплексу, ПЦР кала на антигены лямблий;
- фиброколоноскопия при наличии «симптомов тревоги», торпидности к терапии.

7. Дифференциальный диагноз

К основным заболеваниям, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику синдрома раздраженного кишечника, относят воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), гастроинтестинальную форму пищевой аллергии, глистную инвазию, заболевания поджелудочной железы, целиакию.

8. Лечение

8.1. Коррекция психоневрологического статуса, режима дня. В целом пациентам следует рекомендовать умеренные физические упражнения, снижение психоэмоционального напряжения, сон не менее 7–8 ч в сутки. Такие рекомендации рассматриваются некоторыми специалистами в качестве факторов, способных уменьшить симптомы синдрома раздраженного кишечника. При коррекции образа жизни следует рекомендовать постепенное умеренное повышение физической активности, так как избыточная или непривычная для данного пациента нагрузка может, напротив, стать причиной возникновения болевого абдоминального синдрома [35].

8.2. Диетотерапия – важный элемент лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Необходимо ограничить короткоцепочечные углеводы (диета FODMAP), ферментируемые олигосахариды (фруктаны и галактаны), дисахариды (лактоза), моносахариды (фруктоза) и полиолы (сахарные спирты – изомальтит, мальтит, маннит, ксилит, сорбит), глютенсодержащие продукты.

Для предотвращения избыточного газообразования и вздутия живота при употреблении овощей, бобовых и зерновых (например, белой, красной, цветной и брюссельской капусты, кольраби, брокколи, лука, чеснока, моркови, петрушки, сладкого перца, салатов, огурцов, кукурузы, свеклы, спаржи, муки и мучных изделий (особенно из цельных семян зерновых), фисташек, семян кунжута, сои и соевых продуктов, отрубей) может применяться фермент альфа-галактозидаза (по 1–3 таблетки, содержащих по 5 мг активного компонента альфа-галактозидазы, с первыми порциями пищи).

8.2. Тримебутин – агонист периферических δ -, μ - и κ -опиоидных рецепторов действует на всем протяжении желудочно-кишечного тракта и оказывает умеренный анальгетический эффект при абдоминальном болевом синдроме за счет нормализации висцеральной чувствительности, а также спазмолитическое или прокинетическое действие в зависимости от исходного состояния моторики желудочно-кишечного тракта. Тримебутин в таблетках или в виде суспензии принимают внутрь. Детям 3–5 лет – по 25 мг 3 раза в сутки, детям 5–12 лет – по 50 мг 3 раза в сутки, детям с 12 лет – по 100–200 мг 3 раза в сутки или по 1 таблетке с пролонгированным высвобождением действующего вещества, содержащей 300 мг тримебутина, 2 раза в сутки. Курс 4 нед.

8.3. При спастических состояниях – миотропные (папаверин) или вегетотропные (гиосцина бугрил) спазмолитики.

8.4. Этапная коррекция нарушений микробиоценоза: кишечная деконтаминация при синдроме раздраженного кишечника с диареей – нитрофураны (нифуроксазид, нифуратель), сахаромиды буларди, затем курс мультиштаммовых пробиотиков, например, пробиотический комплекс, содержащий комбинацию штаммов *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus rhamnosus*.

8.5. При синдроме раздраженного кишечника с диареей – энтеросорбенты (смектиты, полисорб).

8.6. При синдроме раздраженного кишечника с запорами – препараты полиэтиленгликоля, лактулозы, лактитола. Лактитол – осмотическое слабительное с пребиотическим эффектом. Попадая в толстую кишку лактитол расщепляется сахаролитическими бактериями толстой кишки с образованием короткоцепочечных жирных кислот, что приводит к повышению осмотического давления в толстой кишке, увеличению объема каловых масс, их размягчению, облегчению дефекации и нормализации работы кишечника. Большое количество масляной кислоты, которое образуется при расщеплении лактитола, оказывает положительное влияние на трофику колоноцитов и способствует восстановлению кишечного барьера [36, 37].

9. Показания к госпитализации.

9.1. Наличие «симптомов тревоги».

Функциональная абдоминальная боль

1. Определение

1.1. Функциональная абдоминальная боль без других специфических проявлений (ФАБ, FAP-NOS) (МКБ-X R10) – продолжительная или часто рецидивирующая боль, локализованная в околопупочной области или в других областях живота, наблюдающаяся на протяжении более 2 мес, при частичном или полном отсутствии связи между болью и физиологическими событиями (прием пищи, дефекация и др.), сопровождающаяся незначительной потерей повседневной активности, отсутствием органических причин боли и диагностических признаков других функциональных гастроэнтерологических нарушений [38].

1.2. Интенсивность, характер боли, частота приступов разнообразны.

2. Эпидемиология

2.1. Распространенность данного симптомокомплекса среди взрослого населения составляет по разным источникам 0,5–2%, чаще страдают женщины [39].

2.3. Функциональная абдоминальная боль без других специфических проявлений отмечается у детей школьного возраста в 2,7% случаев в Колумбии, 4,4% в Шри-Ланке, 1,2% в США и 2% в Германии [40].

2.4. В России у детей в структуре болевого синдрома функциональная абдоминальная боль составляет 40%, преимущественно это дети дошкольного и младшего школьного возраста [14].

3. Классификация

Не разработана.

4. Этиология и патогенез

4.1. Феномен боли при функциональной абдоминальной боли без других специфических проявлений обусловлен усилением ее восприятия в коре головного мозга за счет избыточной восходящей афферентной импульсации (в меньшей степени) и ее недостаточного нисходящего подавления (в большей степени) [39].

4.2. Процессу амплификации болевых ощущений при функциональной абдоминальной боли без других специфических проявлений способствует ряд факторов, к которым относят прежде всего психические стрессы [41]. Существуют доказательства связи между психологическим стрессом и хронической абдоминальной болью в детском и подростковом возрасте. Хроническая абдоминальная боль ассоциируется со стрессовыми жизненными ситуациями, такими как развод родителей, госпитализация, страхи, жестокое обращение, проблемы в школе [42].

4.4. У больных с функциональной абдоминальной болью без других специфических проявлений часто выявляются депрессия и повышенный уровень тревоги [38].

4.5. В патогенезе функциональной абдоминальной боли без других специфических проявлений

отсутствует висцеральная гиперчувствительность и взаимосвязь с характером питания, перенесенной пищевой токсикоинфекцией [39, 41].

5. Диагностика

Для постановки диагноза функциональной абдоминальной боли необходимо наличие следующих критериев:

- эпизодическая или продолжительная абдоминальная боль, преимущественно в околопупочной зоне, которая не связана с физиологическими причинами (прием пищи, дефекация, менструация);
- недостаточно критериев для установления диагноза синдрома раздраженного кишечника, функциональной диспепсии или абдоминальной мигрени;
- после полного обследования уточнено, что симптомы не могут быть объяснены анатомическими, структурными, воспалительными или метаболическими причинами;
- перед постановкой диагноза симптомы должны беспокоить как минимум 2 мес не реже одного раза в неделю.

6. Лабораторно-инструментальное обследование

6.1. Обследования первой линии:

- общий анализ крови, мочи;
- копрограмма, включая обследование на гельминтозы и простейшие;
- ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, почек, органов малого таза.

Наличие симптомов тревоги требует углубленного диагностического поиска (см. раздел «Функциональная диспепсия») [38].

6.2. Обследования второй линии (при неэффективности, проводимой в течение 2 нед терапии болевого синдрома).

- иммуноферментный анализ крови для выявления гельминтов и лямблий/ПЦР кала на антигены лямблий;
- анализ крови на С-реактивный белок, аланин- и аспартаминотрансферазу, билирубин, холестерин, гамма-глутамилтранспептидазу, амилазу, липазу;
- анализ уровня кальпротектина в кале;
- компьютерная томография, магнитно-резонансная томография;
- электроэнцефалография;
- эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия;
- доплерография сосудов брюшной полости (для исключения стеноза чревного ствола);
- диагностическая лапароскопия;
- рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта с барием;
- консультация невролога, психиатра, психолога, хирурга;
- консультация гинеколога с обследованием по профилю.

7. Дифференциальный диагноз

Так как при функциональной абдоминальной боли отсутствует видимая связь с физиологическими про-

цессами (прием пищи, дефекация, менструация) и они не сопровождаются иными гастроэнтерологическими симптомами, указывающими на поражение желудочно-кишечного тракта, диагностический поиск достаточно широкий и охватывает, помимо заболеваний пищеварительной системы, болезни мочеполовой, нервной, костно-мышечной и иммунной системы:

- заболевания мочевой системы;
- запоры и их осложнения;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- воспалительные заболевания кишечника;
- побочное действие лекарственных средств;
- альгодисменорея, другая гинекологическая патология;
- болезни сердца и сосудов;
- грыжи, в том числе межпозвоночные;
- хронический гепатит;
- психогенные причины болей;
- опухоли брюшной полости, головного и спинного мозга;
- вегето-висцеральный синдром при неврологических заболеваниях;
- нарушения обмена веществ (порфирия, периодическая болезнь).

8. Лечение

8.1. Важное место занимает установление правильных взаимоотношений между врачом и ребенком, а также его родителями, включающее обучение больных детей, их переубеждение, преодоление негативизма и повышение ответственности больных за результаты лечения.

8.2. Обучение детей и их родителей предполагает объяснение им (на доступном уровне) механизмов появления у них болевых ощущений, а также анализ факторов, которые способствовали их возникновению или усилению.

8.3. Терапия первой линии включает назначение спазмолитиков (тримебутин, дротаверин, мебеверин, гиосцина бутилбромид).

8.4. При неэффективности терапии спазмолитиками можно дополнить лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (ибупрофен, кетопрофен).

8.5. При устойчивых к лечению болях в животе назначаются психотропные средства (амитриптилин, сертралин, тералиджен), оказывающие положительный эффект за счет влияния на центральные механизмы регуляции восприятия боли; обязательна консультация психотерапевта [43].

8.6. Медикаментозное лечение целесообразно дополнить когнитивной, поведенческой, гипнотерапией и другими видами психотерапии [44].

8.7. Продолжительность лечения функциональной абдоминальной боли может достигать 6–12 мес.

9. Показания к госпитализации

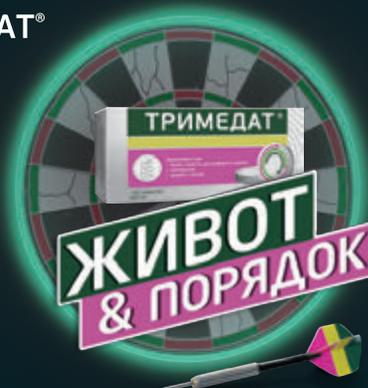
- 9.1. Наличие «симптомов тревоги».

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римские IV рекомендации по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств. Пособие для врачей. М., 2016; 136–137. [Pimanov S.I., Silivonchik N.N. Roman IV recommendations for the diagnosis and treatment of functional gastroenterological disorders. Manual for doctors. Moscow, 2016; 136–137. (in Russ.)]
2. Hyams J.S., Di Lorenzo S., Saps M., Shulman R.J., Staiano A., van Tilburg M. Functional gastrointestinal disorders: child / adolescent. *Gastroenterol* 2016; 150: 1456–1468. DOI: org/10.1053/j.gastro.2016.02.015
3. Koppen I.J., Nurko S., Saps M., Di Lorenzo C., Benninga M.A. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11(3): 193–201. DOI: 10.1080/17474124.2017.1282820
4. Kovacic K., Miranda A., Chelimsky G., Williams S., Simpson P., Li B. Chronic idiopathic nausea of childhood. *J Pediatr* 2014; 164(5): 1104–1109. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.01.046
5. Saps M., Velasco-Benitez C.A., Langshaw A.H., Ramirez-Hernandez C.R. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents: Comparison Between Rome III and Rome IV Criteria. *J Pediatr* 2018; 199: 212–216. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.03.037
6. Singh P., Kuo B. Central Aspects of Nausea and Vomiting in GI Disorders. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2016; 14(4): 444–451. DOI: 10.1007/s11938-016-0107-x
7. Trivić I., Hojsak I. Initial Diagnosis of Functional Gastrointestinal Disorders in Children Increases a Chance for Resolution of Symptoms. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2018; 21(4): 264–270. DOI: 10.5223/pghn.2018.21.4.264
8. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 71–80. DOI: 10.2147/CLEP.S40245
9. Shcherbak V.A. The prevalence of Helicobacter pylori infection in children with the syndrome of dyspepsia in the Trans-Baikal Territory. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2017; 64(Suppl.1): 570.
10. Данные Департамента развития медицинской помощи и курортного дела ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава, 2011. <http://mednet.ru/index.php> [Data from the Department of medical care and resort development of the Federal state University «Central research Institute of health organization and Informatization» of the Ministry of health, 2011. Electronic resource: <http://mednet.ru/index.php> (in Russ.)]
11. Печкуров Д.В., Щербakov П.Л., Каганова Т.И. Синдром диспепсии у детей. М., Медпрактика-М 2007; 143. [Pechkurov D.V., Shcherbakov P.L., Kaganova T.I. Dyspepsia syndrome in children. Moscow, Medpraktika-M, 2007; 143. (in Russ.)]
12. Печкуров Д.В., Алленова Ю.Е., Тяжеева А.А. Содержание интерлейкина-1 в желудочной слизи у детей с функциональной диспепсией. *Вопросы детской диетологии* 2016; 14(2): 29–31. [Pechkurov D.V., Allenova Yu.E., Tyazheva A.A. The content of interleukin-1 in gastric mucus in children with functional dyspepsia. *Voprosy detskoj dietologii* 2016; 14(2): 29–31. (in Russ.)]
13. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterol* 2016; 150(6): 1257–1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
14. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterol* 2006; 130: 1377–1390. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008
15. Chitkara D.K., Camilleri M., Zinsmeister A.R., Burton D., El-Youssef M., Freese D. et al. Gastric sensory and motor dysfunction in adolescents with functional dyspepsia. *J Pediatr* 2005; 146: 500–505. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.11.031
16. Feinle-Bisset C., Vozzo R., Horowitz M., Talley N. Diet, food intake, and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 170–181. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04003.x
17. Akamizu T., Iwakura H., Ariyasu H., Kangawa K. Ghrelin and functional dyspepsia. *Int J Peptides* 2010; 1: 1–6. DOI: 10.1155/2010/548457
18. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Авалуева Е.Б. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2017; 2(138): 3–21. [Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulganieva D.I., Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R., Avalueva E.B. et al. VI National recommendations for the diagnosis and treatment of acid-dependent and Helicobacter pylori-associated diseases (VI Moscow agreements). *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* 2017; 2(138): 3–21. (in Russ.)]
19. Jones N.L., Koletzko S., Goodman K., Bontems P., Cadranet S., Casswall T. et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of Helicobacter pylori in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64(6): 991–1003. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001594
20. Нижевич А.А., Валева Д. С., Сатаев В.У., Гафурова К.А., Ахмадеева Э.Н., Ахметшин Р.З. Современные подходы к лечению функциональной диспепсии в детском возрасте. *Вопросы детской диетологии* 2017; 15(3): 5–11. [Nizhevich A.A., Valeeva D. S., Sataev V.U., Gafurova K.A., Ahmadeeva E.N., Ahmetshin R.Z. Modern approaches to the treatment of functional dyspepsia in childhood. *Voprosy detskoj dietologii* 2017; 15(3): 5–11. (in Russ.)]
21. Browne P.D., Nagelkerke S.C.J., van Etten-Jamaludin F.S., Benninga M.A., Tabbers M.M. Pharmacological treatments for functional nausea and functional dyspepsia in children: a systematic review. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11(12): 1195–1208. DOI: 10.1080/17512433.2018.1540298
22. PRAC recommends restricting use of domperidone Benefits still considered to outweigh risks when given short-term and in low doses to treat nausea or vomiting 07 March 2014 EMA/129231/2014. The way of access: www.ema.europa.eu
23. Xiping Z., Hongpeng X. Cerekinon's effect on esophageal dynamics in patients with endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease through esophageal manometry. *China Medical Equipment* 2007; 8: 16–20.
24. Aktas A., Caner B., Ozturk F., Bayhan H., Narin Y., Menten T. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Nucl Medicine* 1999; 13(4): 231–234. DOI: 10.1007/BF03164897
25. Boige N., Cargill G., Mashako L., Cezard J.P., Navarro J. Trimebutine-induced phase III-like activity in infants with intestinal motility disorders. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1987; 6(4): 548–553. DOI: 10.1097/00005176-198707000-00010
26. Kim B.J., Kuo B. Gastroparesis and Functional Dyspepsia: A Blurring Distinction of Pathophysiology and Treatment. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 25(1): 27–35. DOI: 10.5056/jnm18162
27. Keita A.V., Söderholm J.D. Mucosal permeability and mast cells as targets for functional gastrointestinal disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2018; 43: 66–71. DOI: 10.1016/j.coph.2018.08.011
28. Мельцева Е.М., Кулик Е.И., Олексенко Л.Л., Дусалева Т.М., Ревенко Н.А. Физические методы лечения функциональной диспепсии у детей. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2016; 22(4): 49–57. [Mel'tseva E.M., Kulik E.I., Oleksenko L.L., Dusaleeva T.M., Revenko N.A. Physical methods of treatment of function-

- al dyspepsia in children. Vestnik fizioterapii i kurortologii 2016; 22(4): 49–57. (in Russ.)]
29. Казюлин А.Н., Дичева Д.Т., Русс И.С., Андреев Д.Н., Парцваниа-Виноградова Е.В. Диетотерапия со сниженным содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (fodmap) при синдроме раздраженного кишечника. Consilium Medicum 2016, 18(8): 75–78. [Kazyulin A.N., Dicheva D.T., Russ I.S., Andreev D.N., Parcvania-Vinogradova E.V. Diet therapy with reduced content of fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (fodmap) for irritable bowel syndrome. Consilium Medicum 2016; 18(8): 75–78. (in Russ.)]
 30. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Сенина Ю.С. Синдром раздраженного кишечника в практике гастроэнтеролога. В сб.: Актуальные вопросы ведомственной медицины. М., 2012; 83–88. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Senina Yu.S. Irritable bowel syndrome in the practice of a gastroenterologist. In: Topical issues of departmental medicine. Moscow, 2012; 83–88. (in Russ.)]
 31. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 712–721. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029
 32. Печкуров Д.В., Алленова Ю.Е., Тяжева А.А. Возрастные особенности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, проявляющихся абдоминальными болями, с позиций биопсихосоциальной модели. Вопросы детской диетологии 2015; 13(2): 11–15. [Pechkurov D.V., Allenova Yu.E., Tyazheva A.A. Age-related features of functional disorders of the gastrointestinal tract, manifested by abdominal pain, from the perspective of a biopsychosocial model. Voprosy detskoj dietologii 2015; 13(2): 11–15. (in Russ.)]
 33. Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio R., Cremon C., Cottrell G.S., Santini D. et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. Gastroenterol 2004; 126: 693–702. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.055
 34. Ohman L., Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010; 7: 163–173. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.4
 35. Johannesson E., Simrén M., Strid H., Ringström G. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. Am J Gastroenterol 2011; 106: 915–922. DOI: 10.1038/ajg.2010.480
 36. Nath A., Haktanirlar G., Varga Á., Molnár M.A., Albert K., Galambos I. et al. Biological activities of Lactose-derived Prebiotics and Symbiotic with Probiotics on Gastrointestinal system. Meditsina 2018; 54(2): 18. DOI: 10.3390/medicina54020018
 37. Chen C., Li L., Wu Z., Chen H., Fu S. Effects of lactitol on intestinal microflora and plasma endotoxin in patients with chronic viral hepatitis. J Infect 2007; 54(1): 98–102. DOI: 10.1016/j.jinf.2005.11.013
 38. Sperber A.D., Drossman D.A. Review article: the functional abdominal pain syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2011; 33: 514–524. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04561.x
 39. Devanarayana N.M., Mettananda S., Liyanarachchi C., Nanayakkara N., Mendis N., Perera N., Rajindrajith S. Abdominal pain-predominant functional gastrointestinal diseases in children and adolescents: prevalence, symptomatology, and association with emotional stress. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 53: 659–665. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182296033
 40. Clouse R.E., Mayer E.A., Aziz Q., Drossman D.A., Dumitrascu D.L., Monnikes H., Naliboff B.D. Functional abdominal

ТРИМЕДАТ®



ТРОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ¹:

1. Спазмолитик

Снимает спазмы гладкой мускулатуры ЖКТ

2. Прокинетик

Восстанавливает естественный ритм моторики ЖКТ

3. Обезболивающее

Нормализует висцеральную чувствительность



ТРИМЕДАТ® 200 мг

30 таблеток

Для взрослых и детей с 12 лет

● Таблетку легко делить

x3 3 раза в день



ТРИМЕДАТ® Форте 300 мг

60 таблеток

20 таблеток

Для взрослых и детей с 12 лет

● **Усиленная форма³:**
1 таблетка действует до 12 часов

● **Удобный прием:** 1 таблетка
2 раза в день

● **Экономия до 30%⁴** за полный курс приёма



ТРИМЕДАТ® 100 мг

10 таблеток

3–5 лет:

● 1/4 таблетки 100 мг
3 раза в день

5–12 лет:

● 1/2 таблетки 100 мг
3 раза в день

Рекомендованный 4х-недельный курс*

ТРИМЕДАТ® восстанавливает моторику

ЖКТ и желчевыводящих путей

и способствует достижению ремиссии

при функциональных заболеваниях

ЖКТ, которая сохраняется после

окончания лечения**2

* 4х-недельный курс тримебутину рекомендован в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению желчнокаменной болезни (2016 г.) и по лечению дискинезии желчевыводящих путей (2018 г.); ** Исследование проводилось у пациентов с функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди; 1. Яковенко Э.П. и др. Абдоминальные боли: от патогенеза к лечению // Фарматека - 2015. - № 2. - С. 89-95; ИМП Тримедат® ЛП-002527; 2. Яковенко Э.П. и др. Агонист опиатных рецепторов тримебутину в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди // Журнал «Лечащий Врач» - 2018 - № 2. - 2014. - С. 56; 3. Таблетки с пролонгированным высвобождением, 300 мг тримебутину в 1 таблетке по сравнению с Тримедат®, таблетки, 200 мг тримебутину в 1 таблетке. ИМП Тримедат® Форте 300 мг, ЛП-004600; 4. По сравнению с 3-мя упаковками Тримедат® Форте 300 мг №20. Отчет IMS Health, средняя розничная цена, декабрь 2019 год.

- pain syndrome. *Gastroenterol* 2006; 130: 1492–1497. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.062
41. *Yacob D., Di Lorenzo C., Bridge J.A., Rosenstein P.F., Onorato M., Bravender T., Campo J.V.* Prevalence of pain-predominant functional gastrointestinal disorders and somatic symptoms in patients with anxiety or depressive disorders. *J Pediatr* 2013; 163: 767–770. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.02.033
42. *Drossman D.A.* The physician-patient relationship. In: Approach to the patient with chronic gastrointestinal disorders. E. Corazziari (ed.). Milano, 2000; 133–139.
43. *Saps M., Youssef N., Miranda A., Hyman P., Cocjin J., Di Lorenzo C.* Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol* 2009; 137: 1261–1269. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.060
44. *Levy R.L., Langer S.L., Walker L.S., Romano J.M., Christie D.L., Youssef N. et al.* Cognitive behavioral therapy for children with functional abdominal pain and their parents decreases pain and other symptoms. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 946–956. DOI: 10.1038/ajg.2010.106

Поступила: 15.02.20

Received on: 2020.02.15

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Элевация сегмента ST в педиатрической практике

Н.С. Рагрина¹, Д.С. Мочихин¹, О.В. Хаит², Е.И. Малинина³, О.А. Рычкова³, М.В. Мазалова⁴

¹ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень, Россия;

²Филиал Томского НИМЦ «Тюменский кардиологический научный центр», Тюмень, Россия;

³ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», Тюмень, Россия;

⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Elevation of ST-segment in pediatric practice

N.S. Ragrina¹, D.S. Mochikhin¹, O.V. Hait², E.I. Malinina³, O.A. Rychkova³, M.V. Mazalova⁴

¹Regional Clinical Hospital №1, Tyumen, Russia;

²Tyumen Cardiology Research Center – branch of Tomsk National Research Medical Center, Tyumen, Russia;

³Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

⁴Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Считается, что инфаркт миокарда встречается исключительно во взрослой практике. В связи с этим у педиатров отсутствует должная настороженность к данной проблеме. Следует учитывать, что электрокардиографические изменения у детей, характерные для инфаркта миокарда, в ряде случаев являются признаками другой патологии. В статье приведено описание четырех пациентов с различными нозологиями, сопровождающимися подъемом сегмента ST при регистрации электрокардиограммы: с наличием «миокардиального мостика», синдромом Кавасаки, аномальным отхождением левой коронарной артерии, посттравматическим осложнением радикальной коррекции врожденного порока сердца. Обсуждаются трудности дифференциально-диагностического поиска данных нозологий.

Ключевые слова: дети, элевация сегмента ST, аномальное отхождение левой коронарной артерии синдром Кавасаки, оперативная коррекция врожденного порока сердца, осложнение.

Для цитирования: Рагрина Н.С., Мочихин Д.С., Хаит О.В., Малинина Е.И., Рычкова О.А., Мазалова М.В. Элевация сегмента ST в педиатрической практике. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 112–115. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–112–115

The myocardial infarction is considered to be an adult disease. Therefore, many pediatricians pay little attention to this problem. The electrocardiographic changes in children characteristic of myocardial infarction can be the signs of other pathology. The article describes four clinical cases of various nosologies accompanied by ST-segment elevation: a myocardial bridge, Kawasaki syndrome, abnormal discharge of the left coronary artery, postoperative complication after surgical treatment of congenital heart diseases. The authors discuss the difficulties of differential diagnostic search of those nosologies.

Key words: children, ST-segment elevation, abnormal discharge of the left coronary artery, Kawasaki syndrome, surgical correction of congenital heart disease, complication.

For citation: Ragrina N.S., Mochikhin D.S., Hait O.V., Malinina E.I., Rychkova O.A., Mazalova M.V. Elevation of ST-segment in pediatric practice. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 112–115 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–112–115

Регистрация электрокардиографического феномена – элевации сегмента ST на электрокардиограмме у ребенка – требует дифференциально-диагностического поиска этиологического фактора или триггерного механизма повреждения миокарда, адекватного терапевтического подхода [1, 2]. Ишемия миокарда в детском возрасте не всегда имеет клиническую картину инфаркта миокарда, сравнимую с взрослой симптоматикой, она может быть следствием различной патологии сердечно-сосудистой системы [3]: врожденных аномалий или вос-

палительных изменений коронарных артерий, реж врожденных пороков сердца, первичных кардиомиопатий, опухолей и травмы сердца [4–6].

Клинический случай 1. Пациентка Н., 15 лет, поступила экстренно 03.11.16 с жалобами на давящие боли за грудиной и в эпигастральной области, ощущение инородного тела за грудиной. Из анамнеза заболевания: 02.11.16 во время тренировки ощутила слабость, была однократная рвота. 03.11.16 состояние ухудшилось, появились боли за грудиной и в эпигастрии, нарастала слабость, головокружение,

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Рагрина Наталья Сергеевна – врач–детский кардиолог кардиохирургического отделения №2 Областной клинической больницы №1

Мочихин Дмитрий Сергеевич – врач–кардиохирург кардиохирургического отделения №2 Областной клинической больницы №1

625000 Тюмень, ул. Юрия Семовских, д. 10

Хаит Ольга Владимировна – к.м.н., врач–детский кардиолог Тюменского кардиологического научного центра

625026 Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

Малинина Елена Игоревна – к.м.н., доц. кафедры детских болезней лечеб-

ного факультета с курсом аллергологии и иммунологии Тюменского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9987-4899 e-mail: malininaele@mail.ru

Рычкова Ольга Александровна – д.м.н., зав. кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии Тюменского государственного медицинского университета

625023 Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Мазалова Маргарита Владиславовна – клинический ординатор Научного центра неврологии

125310 Москва, ул. Волоколамское шоссе, д. 80, ст. 1

два эпизода синкопе. При первичном осмотре частота сердечных сокращений 58 в минуту, насыщение артериальной крови кислородом (SatO₂) 99%, артериальное давление 90/60 мм рт.ст. На электрокардиограмме синусовая брадикардия, частота сердечных сокращений 41 в минуту, замедление атриовентрикулярного проведения, элевация сегмента ST преимущественно в отведениях III и aVF. Уровень тропонина Т в крови 630 нг/л. Госпитализирована в отделение с подозрением на инфаркт миокарда.

Из анамнеза жизни: с 5 лет занимается фигурным катанием, тренировки ежедневно по 2–3 ч. Наблюдение у детского кардиолога нерегулярное, в 11 лет выявлены недостаточность митрального клапана, синусовая аритмия, преходящее замедление атриовентрикулярного проведения, умеренные нарушения процессов реполяризации по верхушечно-боковой поверхности, снижение толерантности к нагрузкам. Аллергологический анамнез и наследственность не отягощены.

Объективно: при аускультации сердца тоны приглушены. Частота сердечных сокращений 45 в минуту. Артериальное давление 90/60 мм рт.ст. SatO₂ 99%.

Лабораторно: уровень тропонинов на 2-е сутки 360 нг/мл, на 5-е сутки – 2000 нг/мл; креатинкиназа и креатинкиназа-МВ не определены. На электрокардиограмме синусовая брадикардия 41 в минуту, замедление атриовентрикулярного проведения, элевация ST в отведениях III, aVF; эхокардиография: гипокинезия переднеперегородочно-верхушечных сегментов левого желудочка; коронарография: в среднем сегменте передней нисходящей артерии «мышечный мостик» со стенозом артерии в систолу до 50%; магнитно-резонансная томография сердца: картина острого инфаркта миокарда перегородочно-апикальных отделов и боковой стенки левого желудочка.

Клинический диагноз: Основной: врожденная аномалия развития коронарных артерий (мышечный мостик в передней нисходящей артерии). Инфаркт миокарда II типа заднебоковой, апикальной локализации, без снижения контрактильной функции левого желудочка от 03.11.16. Осложнение основного: постинфарктный кардиосклероз. Ранняя постинфарктная стенокардия. Функциональный класс I.

В отделении получала консервативную терапию: бисопролол, клопидогрел, кардиомагнил и эзомепразол. Состояние стабилизировалось, показатели гемодинамики улучшились (артериальное давление 110/70 мм рт.ст., SatO₂ 98%, частота сердечных сокращений 60 в минуту), уровень тропонина-Т снизился до нормы. После выписки в динамике по данным магнитно-резонансной томографии сердца – уменьшение размеров измененного сигнала на бесконтрастных сериях, отсутствие жидкости в полости перикарда; при сцинтиграфии миокарда выявлено значительное уменьшение площади стойкого дефекта перфузии (до 16%). В настоящее время

состояние стабильно, пациентка состоит на диспансерном учете.

Клинический случай 2. Пациент Л., 5 лет, поступил 05.04.17 с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С, слабость, вялость, отечность пальцев рук и ног, кашель, насморк.

Из анамнеза заболевания: болен с 24.03.17, острое начало с повышения температуры тела до 38 °С, боли в животе перед дефекацией, учащение стула до 5 раз. 26.03.17 (2-е сутки) купирование лихорадки, но сохранение нарушений стула и болевого абдоминального синдрома. В ночь с 29 на 30.03.17 (4–5-е сутки) повторный подъем температуры до 38 °С, самостоятельно начали прием нестероидных противовоспалительных препаратов с кратковременным положительным эффектом. На 5-е сутки болезни обратились в инфекционный стационар, выставлен диагноз: острая респираторная вирусная инфекция, рекомендовано амбулаторное лечение с приемом противовирусных препаратов. 31.03.17 (6-е сутки) присоединился катаральный синдром (заложенность носа, редкий непродуктивный кашель), подъемы температуры до 39 °С сохранялись. Общая продолжительность лихорадочного синдрома составила более 7 дней. 01.04.17 (7-е сутки) появилась пятнистая, мелкоточечная сыпь розового цвета с локализацией на ногах, груди, в межлопаточной области без тенденции к слиянию.

Ребенок осмотрен участковым педиатром амбулаторно, назначены парацетамол, амоксициллин, фенкарбол. К вечеру – сыпь крупнопятнистая, с тенденцией к слиянию, в связи с чем обратились в приемное отделение областной клинической больницы №1. Поставлен диагноз: острая аллергическая крапивница. На фоне введения преднизолона сыпь купировалась, от госпитализации отказались. 02.04.17 (8-е сутки) на фоне сохранения температуры до 39,5 °С возникла инъекция сосудов склер, явления хейлита. 03.04.17 на 9-е сутки болезни сыпь усилилась, вновь обратились в приемное отделение. Проведены дополнительные методы исследования: в общем анализе крови нейтрофильный лейкоцитоз (21,64·10⁹/л), тромбоцитоз (402·10⁹/л); на обзорной рентгенограмме органов грудной полости усиление легочного рисунка в прикорневых отделах; электрокардиограмма: синусовая тахикардия 110 в минуту, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, незначительная элевация сегмента ST в отведениях II, III, aVF, V₄–V₆. Выставлен диагноз: острое респираторное заболевание, аллергическая реакция по типу крапивницы, назначена терапия в амбулаторных условиях. 04.04.17 (10-е сутки) появилась и стала нарастать отечность пальцев стоп, сохранялся катаральный синдром и лихорадка до 39 °С, которая не поддавалась купированию приемом нестероидных противовоспалительных препаратов.

05.04.17 (11-е сутки) обратились в инфекционный стационар повторно. При осмотре состояние тяжелое, субфебрильная лихорадка, на коже пятнисто-па-

пулезная сыпь, отечность коленных и голеностопных суставов, пальцев ног. В гемограмме: нейтрофильный лейкоцитоз ($15,3 \cdot 10^9$ /л), повышение СОЭ до 56 мм/ч, С-реактивный белок 25,1, высокий уровень антистрептолизина-О. Ребенок переведен в детское отделение областной клинической больницы №1.

Из анамнеза жизни: отягощенный перинатальный анамнез (осложненное течение беременности на фоне угрозы прерывания, отслойки плаценты, оперативное родоразрешение). Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность отягощена по материнской линии – бронхиальная астма, сахарный диабет 2-го типа, по отцовской линии – ревматоидный артрит.

Объективно при поступлении: температура тела повышена до 38 °С, инъекция сосудов склер, кожные покровы бледные, диффузная пятнистая сыпь розового цвета. Пальцы кистей и стоп отечны. Коленные и голеностопные суставы увеличены, при пальпации умеренно болезненные. Отмечается хейлит. Пальпируются нижнечелюстные и задние шейные лимфатические узлы (до 1,0 см), безболезненные, не спаяны с кожей и окружающими тканями. Зев гиперемирован, высыпаний нет. Носовое дыхание затруднено. При аускультации сердца тоны ясные, ритм правильный, частота сердечных сокращений 107 в минуту, выслушивается систолический шум на верхушке сердца, акцент II тона. Артериальное давление 100/60 мм рт.ст.

Лабораторно: уровень тропонина Т <50 нг/л (в пределах референтных значений), активность креатинкиназы 49 ед/л, креатинкиназы-МВ 20,7 ед/л, в общем анализе крови: СОЭ более 40 мм/ч, лейкоцитоз ($19,25 \cdot 10^9$ /л), тромбоцитоз ($480 \cdot 10^9$ /л). Инструментальное обследование: электрокардиограмма: синусовый ритм, частота сердечных сокращений 110 в минуту, элевация сегмента ST в отведениях V_1-V_6 , реципрокная депрессия сегмента ST в отведениях II, III, aVF; эхокардиография: правая коронарная артерия 1,7–1,8 мм, стенки повышенной эхоплотности; левая коронарная артерия: устье 2,9 мм, проксимальный отдел 3,5 мм; коронарография не проводилась; мультиспиральная компьютерная томография сердца: патологических изменений коронарных артерий не выявлено.

Клинический диагноз: слизисто-кожный лимфоденит (синдром Кавасаки).

В отделении получал консервативную терапию: иммуноглобулин внутривенно капельно 32 г на курс с 6.04 по 7.04.17, цефтриаксон, ацетилсалициловую кислоту, парацетамол, эзомепразол, хлоропирамин, парацетамол. На фоне лечения отмечена положительная динамика в виде купирования лихорадки, суставного синдрома, хейлита и склерита. Выписан с улучшением общего состояния.

Клинический случай 3. Пациент Е., 2 года, поступил 11.10.16, жалоб при поступлении не было.

Из анамнеза заболевания: при плановой эхокардиографии обнаружены недостаточность митрального клапана II степени, дефект межжелудочковой перегородки, дилатация левых отделов сердца. Электрокардиография: элевация сегмента ST в отведениях V_4-V_6 , глубокий зубец Q в отведениях I, aVL, блокада левой ножки пучка Гиса. В связи с этим был экстренно госпитализирован в отделение для уточнения диагноза и назначения лечения.

Из анамнеза жизни: ребенок от четвертой беременности, протекавшей на фоне токсикоза, анемии легкой степени, многоводия; роды в срок. На 1-м году жизни ребенок наблюдался по поводу перинатального поражения центральной нервной системы, синдрома двигательных нарушений. Из перенесенных заболеваний: аллергический дерматит, ринофарингит, рахит I, анемия (степень тяжести не уточнена), аденовирусная инфекция, ротавирусная инфекция. Аллергия на цитрусовые в виде кожных высыпаний. Наследственной анамнез отягощен по материнской и отцовской линии – артериальная гипертензия.

Объективно: при аускультации сердца – тоны приглушены, ритм правильный, выслушивается систолический шум на верхушке, вдоль левого края грудины, в третьем межреберье слева от грудины. Частота сердечных сокращений 120 в минуту. Артериальное давление 90/55 мм рт.ст. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см, селезенка не пальпируется.

Параклиническое обследование: уровень тропонина Т <50 нг/л (в пределах референтных значений), креатинкиназа 87 ед/л, креатинкиназа-МВ 9,9 ед/л; общий анализ крови без патологии.

Данные электрокардиографии: синусовый ритм 103 в минуту, элевация сегмента ST в отведениях V_2-V_4 , патологический зубец Q в отведениях I, aVL, V_3-V_6 ; эхокардиография: признаки перенесенного кардита, недостаточность митрального клапана, дилатация левых отделов сердца; коронарография: ствол левой коронарной артерии отходит от легочной артерии, дефектов наполнения коронарных артерий не выявлено. Магнитно-резонансная томография/мультиспиральная компьютерная томография сердца не проводились.

Клинический диагноз. Основной: врожденный порок сердца. Аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной. Недостаточность митрального клапана II степени, недостаточность кровообращения I–IIА.

В отделении назначена консервативная терапия: кардиометаболическая (внутривенно капельно полиионная смесь, карнитина хлорид, меглюмина натрия сукцинат, актовегин; внутривенно струйно тиамин, пиридоксин, аскорбиновая кислота); антибактериальная (азитромицин), противовоспалительная (ортофен) терапия. Рекомендовано плановое оперативное лечение врожденного порока сердца – реимплантация коронарной артерии в аорту.

Клинический случай 4. Пациент С., 2 года, поступил 20.07.16, жалоб при поступлении не было.

Из анамнеза заболевания: после рождения был установлен диагноз врожденный порок сердца (полная форма атриовентрикулярной коммуникации) и синдром Дауна. В возрасте 4 мес проведена радикальная коррекция порока в условиях искусственного кровообращения, послеоперационный период протекал без осложнений. В дальнейшем регулярно наблюдался у детского кардиолога. При прохождении очередного диспансерного осмотра на электрокардиограмме зарегистрирована элевация сегмента ST в отведениях V_1-V_6 , блокада правой ножки пучка Гиса, с подозрением на «коронариит» ребенок экстренно госпитализирован.

Из анамнеза жизни: ребенок от четвертой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, дисфункции плаценты, первых срочных родов. На 3-й день жизни переведен на второй этап выхаживания в отделение патологии новорожденных с диагнозом: врожденный порок сердца, дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток, легочная гипертензия, недостаточность кровообращения 0–1, церебральная ишемия, синдром Дауна.

Объективно: грудная клетка деформирована, отмечается патологическая подвижность грудины при дыхании, пальпаторно определяется крепитация, болезненности нет. При аускультации легких выслушивается пуэрильное дыхание без патологических шумов. Число дыхательных движений 24 в минуту. При аускультации сердца тоны ясные, ритм правильный, шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений 150 в минуту. Артериальное давление 88/55 мм рт.ст.

Лабораторно: уровень тропонина Т < 50 нг/л (в пределах референтных значений), креатинкиназа и креатинкиназа-МВ – нет данных, общий анализ крови без признаков воспаления. На электрокардиограмме: синусовый ритм, 150 в минуту, блокада правой ножки пучка Гиса, элевация сегмента ST в отведениях V_1-V_6 ; эхокардиография: состояние после полной формы

атриовентрикулярной коммуникации, открытого аортального порока; мультиспиральная компьютерная томография сердца: состояние после стернотомии, нижние две скобки интимно прилежат к стенке правого желудочка, компрессируя его, гигрома нижней трети грудины; коронарография не проводилась.

Клинический диагноз. Основной: врожденный порок сердца. Оперированное сердце: состояние после радикальной коррекции полной формы атриовентрикулярной коммуникации, перевязки открытого аортального порока (08.06.16). Недостаточность кровообращения 0–1. Осложнения основного: послеоперационная деформация грудной клетки. Деформация проволочной лигатуры. Сопутствующий: синдром Дауна.

Проведено хирургическое лечение: иссечение гигромы нижней трети грудины, удаление деформированной проволочной лигатуры. Консервативно пациент получал цефотаксим, гидрохлоротиазид, спиринолактон, кардиометаболическую и симптоматическую терапию. После лечения состояние с положительной динамикой в виде устранения патологической подвижности грудины, уменьшения элевации ST в грудных отведениях V_1-V_6 .

Заключение

При анализе результатов наблюдения за детьми с элевацией сегмента ST следует обратить внимание на необходимость сопоставления анамнестических и клинических данных с результатами других исследований. При первом контакте с пациентом грудного возраста без кардиологического анамнеза следует исключать врожденную патологию коронарных артерий. Наличие симптомов интоксикации у ребенка любого возраста требует исключения воспалительных заболеваний коронарных артерий различной этиологии. Тактика ведения ребенка подросткового возраста с элевацией сегмента ST соответствует таковой у взрослых пациентов с инфарктом миокарда.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Simoons M.L., Chaitman B.R., White H.D. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2012; 126(16): 2020–2035. DOI: 10.1161/cir.0b013e31826e1058
2. Peris V.B., Picano E. Symptoms and Signs of Myocardial Ischemia. *Stress Echocardiography*. Springer International Publishing, 2015; 37–51. DOI: 10.1007/978-3-319-20958-6_3
3. Suryawanshi S.P., Das B., Patnaik A.N. Myocardial infarction in children: Two interesting cases. *Ann Ped Cardiol* 2011; 4(1): 81–83. DOI: 10.4103/0974-2069.79633
4. Lapointe-Shaw L., Bell C.M. Acute myocardial infarction. *BMJ* 2014; 348(5): 7696. DOI: 10.1136/bmj.f7696
5. Chandra S., Singh V., Nehra M., Agarwal D., Singh N. ST-segment elevation in non-atherosclerotic coronaries: a brief overview. *Intern Emerg Med* 2011; 6(2): 129–139. DOI: 10.1007/s11739-010-0491-5

Поступила: 25.11.20

Received on: 2020.11.25

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции

Ю.С. Карпеева¹, В.П. Новикова¹, А.И. Хавкин², Т.А. Ковтун³, Д.В. Макаркин³, О.Б. Федотова⁴¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;³АО «ПРОГРЕСС», Москва, Россия;⁴ФГАНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности», Москва, Россия

Microbiota and human diseases: dietary correction

Yu.S. Karpeeva¹, V.P. Novikova¹, A.I. Khavkin², T.A. Kovtun³, D.V. Makarkin³, O.B. Fedotova⁴¹Saint Petersburg State Pediatrics Medical University, Saint Petersburg, Russia²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia³Progress JSC, Moscow, Russia;⁴All-Russian Research Institute of the Dairy Industry, Moscow, Russia

В настоящее время микробиота признана новым «экстракорпоральным органом», который участвует в поддержании гомеостаза нашего организма. Если значение некоторых микроорганизмов уже определено, то роль большинства из них еще не понятна. Исследователи считают, что идентифицировано от 81 до 99% всех микроорганизмов у здоровых взрослых. Малоизученным остается механизм взаимодействия микроорганизмов друг с другом и с организмом человека. Не решен вопрос видового состава микробиоты у новорожденных и детей. В современных реалиях клиническое значение нормальной микрофлоры до конца непонятно. Опубликовано множество сообщений о непосредственной роли микробиоты как триггерного механизма различных заболеваний (атеросклероз, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, хроническая обструктивная болезнь легких, атопические заболевания, депрессия, аутизм и др.) и канцерогенеза. Изучение коммуникативных бактериальных связей может быть использовано в разработке новых лекарственных средств и новых стратегических подходов в лечении.

Ключевые слова: дети, кишечная микробиота и болезни, канцерогенез, микробиота, микробиом кишечника.

Для цитирования: Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 116–125. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125

Today, the microbiota is recognized as a new «extracorporeal body» maintaining homeostasis of our body. The value of some microorganisms has already been determined, but the role of most of them is not yet clear. The researchers believe that 81- 99% of all microorganisms in healthy adults have been already identified. The mechanism of interaction of a consortium of microorganisms with each other and with the human body is not fully clarified yet. The species of the microbiota in newborns and children are not completely identified. In modern realities, the clinical significance of normal microflora is not fully understood. There have been published many reports on the direct role of the microbiota as a trigger mechanism for various diseases (atherosclerosis, obesity, type 2 diabetes mellitus, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, atopic diseases, depression, autism etc.) and carcinogenesis. The study of communicative bacterial connections can be used for the development of new drugs and new strategic approaches to treatment.

Key words: children, intestinal microbiota and diseases, carcinogenesis, microbiota, intestinal microbiome.

For citation: Karpeeva Yu.S., Novikova V.P., Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Microbiota and human diseases: dietary correction. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 116–125 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125

Человек служит домом для загадочной экосистемы микробов. В настоящее время микробиота признана новым «экстракорпоральным органом»,

который, бесспорно, участвует в поддержании гомеостаза нашего организма. В последние десятилетия реализован ряд крупных проектов, направленных

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Карпеева Юлия Сергеевна – к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3351-6084 e-mail: povetyevaj@yandex.ru

Новикова Валерия Павловна – д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, зав. лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0992-1709

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

Хавкин Анатолий Ильич – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела гастроэнте-

рологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7308-7280

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Ковтун Татьяна Анатольевна – к.м.н., мед. советник АО «ПРОГРЕСС», ORCID: 0000-0002-0303-6899

Макаркин Дмитрий Васильевич – к.т.н., дир. департамента инноваций и управления изменениями АО «ПРОГРЕСС», ORCID: 0000-0001-8119-5388

115172 Москва, ул. Гончарная, д. 21

Федотова Ольга Борисовна – д.т.н., ученый секретарь Всероссийского научно-исследовательского института молочной промышленности, ORCID: 0000-0002-7348-6019

115093 Москва, ул. Люсиновская, д. 35, корп. 7

на определение характеристик микрофлоры различных биотопов и прояснения ее роли в формировании здоровья человека. Накопленный материал о патогенетически значимой связи между микробиотой и рядом патологических состояний позволяет говорить о микробиоте как о ключевом факторе. Однако понимание механизмов этой взаимосвязи остается практически на зачаточном уровне.

Цель нашей работы — расширение и обобщение знаний о роли микробиоты в формировании различных хронических заболеваний человека, в том числе желудочно-кишечного тракта. С помощью электронных ресурсов и баз PubMed, UpToDate, Гастроскан, а также ключевых слов «микробиота», «микробиом кишечника», «кишечная микробиота» и «болезни» проводился поиск литературы. За последние 10 лет было найдено более 16 тыс. источников, из них за последние 5 лет — около 4000.

Накопленные знания о микробном сообществе человеческого организма, которыми мы обладаем, позволяют опровергнуть крылатую фразу, что «все болезни от нервов» и сказать, что большинство болезней — от дисбиоза. Микробиота человека многообразна, специфична и индивидуальна. Сейчас она однозначно рассматривается как «скрытый орган», «сверхорган», начинающий свое формирование в утробе матери во время беременности. Затем он продолжает видоизменяться в родах и в дальнейшем зависит от состояния человека, а также окружающей его среды (от типа вскармливания с рождения, типа питания в дальнейшем, приема лекарственных средств, воздействия вредных веществ, места проживания, возраста и т.д.). Этот орган наделен огромным количеством важных для человека функций, таких как участие в пищеварении (расщепление пищевых волокон, синтез пищеварительных ферментов), синтезе витаминов, иммунной защите (синтез иммуноглобулина А и интерферонов), нейтрализации вредных/токсичных соединений, регуляции эндокринной и нервной систем (microbiom-gut-hormone-brain axis), а также в одной из жизненно важных — антиканцерогенной [1–3]. Если полезная роль некоторых микроорганизмов определена, то роль большинства из них еще не понятна. Тем не менее взаимодействие микробной экосистемы и хозяина основано на принципах симбиоза, когда удовлетворены оба партнера. Нормальное функционирование микробиоты позволяет сохранять наше здоровье и для этого нам необходимо заботиться о ней [4].

Долгая и еще не до конца завершенная история изучения микроорганизмов начинается с 1676 г., когда Антони ван Левенгук с помощью своего микроскопа увидел первую бактерию. Однако большинство микроорганизмов не поддаются культивированию в лабораторных условиях, что послужило поводом к развитию метагеномики. К 2018 г. реализован и закончен ряд международных проектов, изу-

чающих видовое многообразие бактерий и набор их генов — HMP, MetaHit, Русский метагеном. Это стало возможно с совершенствованием современных молекулярно-генетических технологий и методов секвенирования. В ходе секвенирования определяется нуклеотидная последовательность гена 16S рибосомальной РНК, которая имеется в геномах всех бактерий. Эти исследования открыли более 10 тыс. видов микробов и показали, что набор микробных генов в 100 раз превышает набор генов человеческого организма, а их масса может достигать почти 3% массы тела человека. Исследователи считают, что идентифицировано от 8 до 99% всех микроорганизмов у здоровых взрослых [5]. При этом продолжают поступать новые данные, что создает необходимость пересмотра и реклассификации известных видов [6]. Малоизученным остается механизм взаимодействия микроорганизмов друг с другом и их консорциума с человеческим организмом. И еще один открытый вопрос — видовой состав микробиоты у новорожденных и детей.

Наибольшее количество наиболее важных для человеческого организма бактерий обнаруживается в желудочно-кишечном тракте, а именно в толстой кишке. В ней содержится около 10^{14} КОЕ/мл микроорганизмов, т.е. почти 70% всех микроорганизмов человека. Результаты метагеномных исследований показали, что большая часть микробной популяции кишечника — это бактерии, подразделяющиеся на 4 вида: *Firmicutes* (49–57,2%), *Bacteroidetes* (30%), *Proteobacteria* (2–3%) и *Actinobacteria* (1–2%). Почти 95% *Firmicutes* принадлежит к классу *Clostridia*. Кроме того, в небольшом количестве выделяются *Fusobacteria*, *Spirochaete*, *Verrucomicrobia*. Около 1% микробиоты желудочно-кишечного тракта приходится на грибы (преимущественно *Candida spp.*), вирусы, простейшие, гельминты [3, 7–9].

В тонкой кишке концентрация микроорганизмов меньше, чем в толстой, и составляет 10^3 – 10^5 КОЕ/мл. Основная масса представлена *Actinobacteria*, в небольшом количестве присутствуют *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*. Наименьшая концентрация микроорганизмов — до 10^3 КОЕ/мл — определяется в желудке, что обусловлено агрессивным действием соляной кислоты. Разнообразие видов в большинстве представлено *Lactobacillus*, а также *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia*, *Haemophilus*. Желудок — это среда обитания *Helicobacter pylori*, при обсеменении которым видовой состав меняется. Численность бактерий, особенно *Bacteroidetes*, у позитивных по *H. pylori* пациентов снижается и начинают доминировать *Proteobacteria* [10, 11].

Считается, что пищевод в норме не имеет постоянной (резидентной, облигатной) и разнообразной микрофлоры. Преимущественно это виды, которые попадают со слюной из полости рта: *Firmicutes* (*Clostridium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*,

Peptococcus, *Lactobacillus*), *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* (типы *Enterobacteriaceae*) и *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*). В качестве основного представителя данного биотопа практически всегда описывают *Streptococcus* [12]. В 2009 г. была предложена классификация микробиоты пищевода с подразделением на микробиоту I и II типа. В I типе преобладают *Firmicutes*, и он ассоциирован с нормальным пищеводом. II тип связан с патологией пищевода и включает *Veillonella*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Granulicatella* и *Fusobacterium* [13]. В работе по изучению микробного спектра верхних отделов пищеварительного тракта у подростков и взрослых, проведенной в Тверской государственной медицинской академии с применением бактериологического метода, в 100% случаев в здоровом пищеводе высевались *Staphylococcus*, в 60% – *H. pylori*, в 40% – *Lactobacillus*, в 10–30% – *Bacteroides*, *Enterobacterium*, *Corynebacterium*, *Neisseria* [14]. Ротовая полость – второй биотоп после кишечника по численности и разнообразию микрофлоры. В ней содержатся практически все типы, но преимущество остается за кокками – *Streptococcus*, *Staphylococcus*.

Большое внимание уделяется изучению микробиоты как возможного модулятора различных заболеваний человека. Многие научные работы показали взаимосвязь болезней человека с дисбиотическими процессами в кишечнике как наиболее заселенного (атеросклероз, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, хроническая обструктивная болезнь легких, атопические заболевания, депрессия, аутизм, аутоиммунные заболевания и др.). Для некоторых заболеваний уже определены микробиотные маркеры [15, 16]. Так, ассоциированная с антибиотиками диарея вызвана повышением титра *Clostridium difficile* и *Klebsiella oxytoca*; воспалительные заболевания кишечника – преобладанием *Enterobacteria*, *Proteobacteria*, адгезивной *E. coli* и дефицитом *Clostridium coccoides*, *Faecalibacterium*; синдром раздраженного кишечника – избытком *Cl. coccoides*, *Veillonella*, *Eubacterium rectale* и дефицитом *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*; депрессия ассоциирована с высоким уровнем *Firmicutes* и низким уровнем *Faecalibacterium*; при сахарном диабете происходит уменьшение численности *Firmicutes* (*Clostridiales* spp., *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis*, *Roseburia inulinivorans*) и повышение *Bacteroides caccae*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium symbiosum*, *E. coli*, *Lactobacillus*, а при атопическом дерматите увеличивается численность *Staphylococcus aureus* (см. таблицу). Как видно, происходит дисбаланс между *Bacteroidetes* и *Firmicutes* в пользу последних, которые являются «провоспалительными» бактериями [17–21].

Считалось, что к развитию болезни приводят патогенная и условно-патогенная флора. Однако в современных реалиях клиническое значение нормальной микрофлоры до конца непонятно. Так,

появляются работы, которые подрывают нашу веру в абсолютную пользу нормофлоры и указывают на неоднозначную роль этих бактерий для организма. В исследовании, проведенном в Норвегии, анализировали образцы крови у 15 пациентов. *B. longum* была выделена у пациента с абдоминальным фасциитом и миозитом наряду с *Clostridium clostridioforme*, *Bacteroides thetaiotaomicron* и *Bacteroides fragilis*, а у пациента с некротическим кишечником – вместе с *Clostridium glycolyticum*, *Cl. clostridioforme* и *Prevotella*. В свою очередь *Bifidobacterium breve* выделялась у пациента с инфекцией мочеполовых путей [22].

Исследования последних лет изменили длительно существующую парадигму о «стерильности» матки. В работе, проведенной в Италии, показано, что эндометрий контаминирован *Streptococcus* spp., *E. faecalis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus* spp. и у более 70% женщин при этом доказан хронический эндометрит [40]. Сходные данные получены в российских исследованиях [8]. В свою очередь хронический эндометрит диагностируется в 60% случаев у женщин с «бесплодием» и привычным невынашиванием беременности. В недавней работе турецких ученых была показана взаимосвязь дисбиоза кишечника и эндометриоза, при котором в просвете прямой кишки доминируют *Escherichia/Shigella* [51]. Таким образом, мы можем говорить о еще одной жизненно-важной функции, в которой, возможно, принимает участие микробиота, – репродуктивной функции.

В то же время, как видно из данных, представленных в таблице, нарушения в консорциуме микроорганизмов коррелируют с онкологическими болезнями, нередко сопровождающимися летальным исходом. Во всем мире заболеваемость раком, особенно органов желудочно-кишечного тракта, не снижается, а сохраняет лидирующие позиции в показателях летальности. Так, рак желудка занимает третье место среди причин смерти от раков всех локализаций. Колоректальный рак занимает третье место по распространенности и четвертое – по причине смерти. Рак пищевода является восьмым наиболее распространенным типом рака, но шестым – в структуре смертности [52]. Возникновение онкологических заболеваний органов желудочно-кишечного тракта ассоциировано со множеством бактерий: *S. bovis*, *B. fragilis*, *E. faecalis*, *Cl. septicum*, *Fusobacterium*, *E. coli* и др. Но только *H. pylori* считается единственной признанной бактерией, вызывающей онкологическое заболевание – рак желудка. Нам необходимо принять эту новую парадигму, в которой микроорганизмы вносят свой вклад не только в здоровье, но и в развитие патологий у человека. За последнее время опубликовано множество сообщений о непосредственной роли микробиоты как пускового механизма различных заболеваний и канцерогенеза [51–54], который многогранен и мало изучен. И даже факторы, нашедшие подтверждение, требуют дальнейшего изучения.

Таблица. Некоторые взаимосвязи (ассоциации) между микроорганизмами и болезнями человека
 Table. Some relationships (associations) between microorganisms and human diseases

| Тип | Род | Заболевания | |
|---|---|--|--|
| Actinobacteria | <i>Bifidobacterium spp.</i> | Сниженный титр описан при дефиците витамина К, аутизме, СРК, atopических заболеваниях [6], бронхиальной астме [15], колоректальном раке, хронической болезни почек [23, 24] <i>Bifidobacterium longum</i> – при абдоминальном фасциите [22] <i>B. breve</i> – при инфекции мочеполовых путей [22] | |
| | <i>Collinsella intestinalis</i> <i>Collinsella aerofaciens</i> <i>Atopobium parvulum</i> <i>Eggerthella lenta</i> <i>Slackia spp.</i> | <i>Atopobium parvulum</i> – маркер колоректального рака [25] <i>Collinsella aerofaciens</i> – при колоректальном раке [26] Ассоциируются с атеросклерозом [27] | |
| | <i>Corynebacterium spp.</i> | <i>Corynebacterium diphtheriae</i> – при дифтерии [28] <i>Corynebacterium striatum</i> – при эндокардите, артрите [28] <i>Corynebacterium amycolatium, ulcerans, striatum</i> – при инфекциях кожи и мягких тканей [29] <i>Corynebacterium urealyticum</i> – при больничных инфекциях, циститах, уретритах [30] | |
| | <i>Propionibacterium spp.</i> | Акне, блефарит, эндофтальмит, саркоидоз (<i>Propionibacterium acnes</i>) [31, 32] | |
| | <i>Rhodococcus</i> | При язвенном колите [6, 33] | |
| | <i>Mycobacterium spp.</i> | При язвенном колите [6, 34] | |
| | <i>Rothia</i> | При целиакии [6] | |
| | Firmicutes | <i>Clostridium spp.</i> | При ассоциированной с антибиотиками диарее (<i>Cl. difficile</i>), псевдомембранозном колите (<i>Cl. difficile</i>), язвенном колите [35], колоректальном раке (<i>Clostridium septicum</i>), СРК [18], сахарном диабете; повышение титра <i>Clostridium perfringens</i> ассоциируется с рассеянным склерозом [25] |
| | | <i>Lactobacillus spp.</i> | Коррелирует с ожирением; титр уменьшается при ВЗК [6] и сахарном диабете [33], хронической болезни почек [24]; титр <i>Lactobacillus fermentum</i> увеличивается при аденокарциноме пищевода [12] |
| | | <i>Veillonella</i> | При СРК, эзофагите, пищеводе Барретта, титр уменьшается при аденокарциноме пищевода [12], менингите, остеомиелите, пародонтите [36] |
| <i>Streptococcus spp.</i> | | Ассоциированы с бронхиальной астмой, рассеянным склерозом [37]; титры уменьшаются при болезни Крона и повышаются при колоректальном раке (<i>Streptococcus bovis</i>) [6, 38], атрофическом гастрите, раке желудка, <i>Streptococcus pneumoniae</i> ассоциирован с аденокарциномой пищевода [39] | |
| <i>Enterococcus spp.</i> | | Титры уменьшаются при болезни Крона [38] и повышаются при колоректальном раке [6, 8], бронхиальной астме, ассоциированы с раком легкого, эндометритом [40] <i>Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis</i> участвуют в реакции трансплантат против хозяина [41] | |
| <i>Staphylococcus spp.</i> | | Ассоциируются с целиакией и ВЗК [40–42], сепсисом, ринитом, астмой, atopическим дерматитом (<i>S. aureus</i>) [6], ассоциированной с антибиотиками диареей (<i>S. aureus</i>), угревой сыпью, эндометритом [40] | |
| <i>Dorea spp.</i> | | При синдроме метеоризма, СРК [6] | |
| <i>Lachnospiraceae</i> | | Титр повышается при хронической болезни почек [23]; снижение титра ассоциируются с колоректальным раком, сахарном диабете 2-го типа, язвенным колитом [6, 43], атрофическим гастритом и раком желудка, ЖКБ, рассеянным склерозом [44] | |
| <i>Ruminococcus spp.</i> | | Титр повышается при хронической болезни почек [23], СРК [6]; ассоциируются с триглицеридемией, титр снижается при колоректальном раке и ВЗК [45] | |
| <i>Faecalibacterium</i> <i>Erysipelotrichi</i> <i>Tenericutes</i> | | Снижение титра ассоциируется с болезнью Крона [46] и раком кишечника, СРК, сахарным диабетом [18], ЖКБ При колоректальном раке, ожирении, НАЖБП с дефицитом холина [6, 47] Ассоциированы с болезнью Крона [6] | |

Окончание таблицы

| Тип | Род | Заболевания |
|---------------------------|--|--|
| Bacteroidetes | <i>Bacteroides spp.</i> | Ассоциируются с колоректальным раком [48], бронхиальной астмой (<i>B. fragilis</i>) [15], ВЗК [37], сахарным диабетом, ожирением, НАЖБП (<i>B. thetaiotaomicron</i>) [6]; титр уменьшается при болезни Крона [49] |
| | <i>Prevotella spp.</i> | Снижение титра ассоциировано с атрофическим гастритом и раком желудка, повышение отмечается при эзофагите, пищеводе Барретта, колоректальном раке [26] |
| | <i>Porphyromonas spp.</i> | <i>Porphyromonas gingivalis</i> ассоциируется с колоректальным раком и раком поджелудочной железы [50], раком полости рта [51], с болезнью Альцгеймера [52, 53], неалкогольным стеатогепатитом [54], атеросклерозом [55], обсуждается роль в развитии ревматоидного артрита [56] |
| | <i>Alistipes spp.</i> | Ассоциируются с колоректальным раком [57] |
| Proteobacteria | <i>Escherichia spp.</i> | При диарее [6], сахарном диабете, колоректальном раке [25], эндометрите, титр повышается при хронической болезни почек: пиелонефрите, инфекции мочевых путей, простатите; при холецистите, спонтанном бактериальном перитоните, ВЗК [42] |
| | <i>Acinetobacter spp.</i> | При аллергии [8] |
| | <i>Haemophilus spp.</i> | При СРК с диареей [6], эзофагите, пищеводе Барретта [12], бронхиальной астме; <i>Haemophilus influenzae</i> – при пневмонии, синуситах, менингитах, отитах, артритах [8] |
| | <i>Helicobacter pylori</i> | Биомаркер гастрита, язвенной болезни, рака желудка; возможно, увеличивают риск развития болезни Паркинсона [1] |
| | <i>Klebsiella spp.</i> | Титр повышается при хронической болезни почек; при диарее, ассоциированной с антибиотиками (<i>Klebsiella oxetoca</i>), при ВЗК (<i>Klebsiella pneumoniae</i>) [46], ассоциированы с колоректальным раком [8] |
| | <i>Sutterella, Parrisut-terella</i> | При аутизме, сахарном диабете 2-го типа [6] |
| | <i>Oxalobacter formigenes</i> | Влияет на формирование камней почек [8, 43] |
| | <i>Neisseria spp.</i> | Ассоциирована с синдромом дефицита внимания и гиперактивности [21], эзофагитом, пищеводом Барретта, аденокарциномой пищевода [38] |
| | <i>Pseudomonas spp.</i> | При сепсисе, болезни Крона [6] |
| | <i>Campylobacter spp.</i> | При диарее, ВЗК [6, 38], эзофагите, пищеводе Барретта |
| | <i>Brachyspira spp.</i> | При абдоминальной боли, диарее, ВЗК [1] |
| | <i>Akkermansia muciniphila</i> | Коррелирует с ожирением (отрицательная связь) [6]; при снижении титра ассоциируется с аппендицитом, аутизмом, язвенным колитом, атопией и НАЖБП [6], сахарным диабетом; при повышении титра – с колоректальным раком [47] |
| Fusobacteria | <i>Proteus</i> | Ассоциируются с ВЗК и целиакией (<i>Proteus mirabilis</i>) [42], острым гастроэнтеритом, хронической анальной трещиной, простатитом, циститом, пиелонефритом [8] |
| | <i>Bilophila spp.</i> | Ассоциируется с болезнью Бехчета [8] |
| | <i>Moraxella</i> | Ассоциируется с бронхиальной астмой, ХОБЛ, отитом, синуситом, блефароконъюнктивитом, эндокардитом, артритом [49, 50] |
| | <i>Burkholderia spp.</i> | Ассоциируется с печеночной энцефалопатией [6] |
| <i>Fusobacterium spp.</i> | При аппендиците [6], язвенном колите [37], эзофагите, пищеводе Барретта; <i>Fusobacterium nucleatum</i> – при колоректальном раке [25] | |

Примечание. ВЗК – воспалительные заболевания кишечника; СРК – синдром раздраженного кишечника; ЖКБ – желчнокаменная болезнь; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Микробиота кишечника – естественный защитный барьер для патогенов. Комменсалы ингибируют колонизацию кишечника патогенами, возможно, путем конкуренции за рецепторы адгезии,

за питательные вещества и выработку антимикробных веществ. Смещение равновесия, или дисбиоз, инициирует драматические процессы. Роль ключевого фактора в патогенезе отводится иммунной

системе. Микроорганизмы индуцируют возникновение заболеваний, в частности опухолей в толстой кишке посредством продукции факторов вирулентности (токсинов и генных продуктов), изменения проницаемости кишечного эпителия, а также запущенная хроническое системное воспаление. Это приводит к выработке провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-1, IL-17 и IL-23) и активных форм кислорода, что активно способствует канцерогенезу. Длительное воспаление и онкогенез могут приводить к уменьшению численности видов микробиома, в основном бутиратпродуцирующих, важных для целостности кишечного эпителия и иммунного гомеостаза. В качестве защитного механизма рассматривается ферментация сложных углеводов (клетчатки) в короткоцепочечные жирные кислоты (бутират, пропионат, ацетат), которые формируют слизистый барьер, поддерживают плотные контакты (клаудин-2), обеспечивают энергией колоноциты, вызывают апоптоз раковых клеток [51].

Некоторые адгезивные штаммы *E. coli* имеют «островки патогенности», а именно остров поликетидсинтазы (pks). Его функция заключается в экспрессии гена колибактина, вызывающего развитие опухоли через онкогенные мутации с двухспиральными разрывами ДНК [51, 52]. Энтеротоксигенные штаммы *B. fragilis* обнаруживают ген, который кодирует токсин фрагилизин. Он приводит к усилению пролиферации клеток, индуцирует секрецию IL-8 и повреждает ДНК. Подобный островок имеют *Proteus mirabilis* и *K. pneumoniae* [52]. *Fusobacterium nucleatum* обладает высокой инвазивной способностью (за счет фактора вирулентности FadA) и оказывает провоспалительное действие, что реализуется за счет экспрессии TNF- α , ингибирования функции НК-клеток.

Помимо факторов вирулентности в канцерогенезе рассматривается роль метаболической активности микробов. Это возможно за счет процессов регуляции выработки вторичных желчных кислот, активации проканцерогенных соединений. Вторичные желчные кислоты за счет «санирующего» действия могут видоизменить микробный состав и увеличивать количество видов, которые ассоциированы с колоректальным раком. Они непосредственно участвуют в апоптозе и пролиферации клеток, вызывают повреждения ДНК за счет проокислительных молекул (например, азот). При ферментации белков, в отличие от углеводов (с образованием бутирата и т.д.), происходит выработка проканцерогенных метаболитов (фенолы, этанол, сульфиды, аммиак, нитрозамины), с влиянием которых связано развития рака кишечника [52].

Патогенез ожирения и его осложнения – неалкогольной жировой болезни печени – ассоциируется с *Akkermansia muciniphila*, *B. infantis*, *Erysipelotrichi*. Механизм реализуется посредством повышения

проницаемости кишечника, модуляции метаболизма холина в пище, регуляции метаболизма желчных кислот, продуцирования эндогенных продуктов (этанол и др.), а также через хронический воспалительный процесс с повышенным уровнем интерлейкинов (TNF- α , IL-6, IL-8) и усилением перекисного окисления липидов с выработкой активных форм кислорода. Эндогенные микробные продукты распознаются в организме через «рецепторы распознавания образов». Последние включают мембранные Toll-подобные рецепторы (TLR). Он распознают потенциальные патогены в просвете кишечника и вызывают иммунный ответ. Такие продукты, как липополисахариды, липопептиды, ДНК и РНК, обладают потенциально гепатотоксическим свойством и служат мощными индукторами воспаления. Показано, что роль в развитии неалкогольной жировой болезни печени играют TLR2, TLR4 и TLR9 [53].

Холин играет важную роль в метаболизме жиров в печени и способствует транспорту липидов из печени. Дефицит холина стимулирует стеатоз печени. Кишечная микробиота выделяет ферменты, которые расщепляют пищевой холин до его токсичных метаболитов (иметиламин и триметиламин). Печень поглощает эти токсичные метиламины и превращает их в триметиламин-N-оксид, который и вызывает воспаление в печени [47]. Гепатотоксичные соединения типа этанола, фенолов, аммиака и др. обладают способностью увеличивать кишечную проницаемость, что усиливает прохождение их из просвета кишечника в порталную систему. Таким образом, через активацию TLR запускается окислительный стресс со стимуляцией выработки оксида азота и провоспалительными цитокинами (TNF- α и др.) [53].

Желудочно-кишечный тракт – эндокринный орган, принимающий участие в патогенезе многих заболеваний. В нем в высокой концентрации выявляются нейропептиды (вазоактивный кишечный пептид, вещество P, соматостатин, пептид YY, нейротензин и др.). В научных трудах показано, что нейропептиды принимают непосредственное участие в формировании аллергических заболеваний и бронхиальной астмы (тимусный стромальный лимфопоэтин, вазоактивный кишечный пептид, вещество P), воспалительных заболеваний кишечника, целиакии (пептид YY). Крайне важно понимать, что микробиота – это активный участник нейрофизиологической регуляции, известной как микробиом-кишечно-гормоно-мозговая ось (microbiom-gut-hormone-brain axis) [53].

В 1978 г. была сформулирована общая теория существования биопленок. Биопленка – обладающее пространственной и метаболической структурой сообщество микроорганизмов, располагающихся на поверхности раздела сред путем прочной адгезии или погруженных во внеклеточный полимерный

матрикс (слизь). Считается, что бактериальные биопленки являются формой существования 95–99% всех микроорганизмов. Их формирование происходит посредством коммуникаций между микроорганизмами через сигнальные молекулы, что получило название Quorum Sensing. Сигнальные молекулы позволяют общаться микробам друг с другом и координировать свои действия. К настоящему времени показано, что биопленки образуются на поверхности изделий медицинского назначения, таких как мочевые катетеры, эндотрахеальные трубки, ортопедические и грудные имплантаты, контактные линзы, внутриматочные приспособления и хирургические нити. Биопленки также обнаруживаются на поверхности ран, атеросклеротических бляшек (укрепляя их), на стентах после шунтирования. Активное изучение биопленки привело к накоплению информации о ее роли в инфекционных заболеваниях человека. Способностью к образованию биопленки обладают *Enterococcus*, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. Установлена роль биопленок как минимум в 60% случаев всех хронических и рецидивирующих инфекций. В составе биопленки бактерии ограждены от воздействия стрессовых ситуаций, в том числе действия антибиотиков. В итоге формируется одно из наиболее тревожных последствий для медицины – резистентность к антибиотикам, антимикробным средствам и неэффективность лечения. Очевидно, что изучение данных коммуникативных бактериальных связей может быть использовано в разработке новых лекарственных средств и новых стратегических подходов в лечении. В то же время применение антибактериальных препаратов при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей – важнейшая составляющая терапевтического процесса [54]. Их внедрение в педиатрическую практику позволило в значительной мере решить проблему снижения заболеваемости и смертности от инфекционной патологии. Однако их широкое и зачастую необоснованное применение нередко приводит к осложнениям, среди которых особое место занимает нарушение микроэкологии желудочно-кишечного тракта человека [55]. Особенно это касается применения антибиотиков при острых вирусных заболеваниях, сопровождающихся симптомами поражения желудочно-кишечного тракта: воспаление усугубляется антибиотико-ассоциированным дисбиозом. Тем не менее применение антибактериальных препаратов бывает вынужденным: в случаях затянувшейся лихорадки, присоединения интеркуррентной бактериальной инфекции, активизации условно-патогенной флоры [3].

В 1962 г. Теодор Розбери сформулировал понятие об индигенных (аутохтонных) микроорганизмах [7, 16]. Эти резидентные виды занимают

промежуточную нишу между патогенной и транзитной микрофлорой. Патогенные для человека микробы (антибионты) абсолютно вредны для организма, содружественные микробы (симбионты) составляют с организмом единую систему, в то время как амфибионты (комменсалы) занимают промежуточное положение. Эти микроорганизмы живут в организме хозяина, не причиняя ему явного вреда, но способны вызывать заболевание при нарушении баланса микроб-хозяин или баланса внутри микробных ассоциаций [16]. С общебиологических позиций среди амфибионтов нет четкого разделения на микроорганизмы безусловно- и условно-патогенные, так как все эти бактерии патогенны потенциально и их способность индуцировать болезнь реализуется при ослаблении защитных свойств макроорганизма и нарушении микробного равновесия, вызванного химиопрепаратами (в первую очередь антибиотиками) [56]. Комплекс патологических сдвигов в составе микрофлоры кишечника вследствие применения антибиотиков может привести к развитию ассоциированных с антибиотиками дисбактериоза кишечника или диареи [57, 58].

В связи с этим особую актуальность приобретает изучение эффективности кисломолочных продуктов детского питания, обогащенных пробиотиками, как средства профилактики расстройств пищеварительного тракта. Так, на базе НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтишева (отдел гастроэнтерологии) и детского инфекционного отделения ГБУЗ МО «Дмитровская городская больница» проведено проспективное сравнительное открытое рандомизированное исследование по оценке эффективности, переносимости и безопасности использования в питании продукта «Йогурт питьевой под товарным знаком "ФрутоНяня", обогащенного пребиотиками и пробиотиками, 2,5% у детей от 8 до 18 мес». Результаты исследования показали, что ежедневное употребление детских неадаптированных кисломолочных продуктов – йогуртов питьевых, обогащенных пребиотиками и пробиотиками, улучшали процессы пищеварения, нормализовали состав микрофлоры после антибактериальной терапии, стимулировали синтез секреторного иммуноглобулина А и лизоцима. Авторы исследования рекомендовали включать детские неадаптированные кисломолочные продукты – йогурты питьевые, обогащенные пребиотиками и пробиотиками, в ежедневный рацион здоровых детей старше 8 мес, рацион детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (запорами) и нарушением состава микрофлоры кишечника для профилактики нарушений состава микрофлоры кишечника, в острый период респираторных инфекционных заболеваний, а также на этапе реконвалесценции [58].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кожевников А.А., Раскина К.В., Мартынова Е.Ю., Тяхт А.В., Перфильев А.В., Драпкина О.М. и др. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования. РМЖ 2017; 17(Специальный выпуск): 1244–1247. [Kozhevnikov A.A., Raskina K.V., Martynova E.Yu., Tyakht A.V., Perfil'ev A.V., Drapkina O.M. et al. Intestinal microbiota: modern concepts of the species composition. RMZh 2017; 17(Special issue): 1244–1247. (in Russ.)]
2. Landman C., Qmvrain E. Gut microbiota: Description, role and pathophysiological implications. Rev Med Interne 2016; 37(6): 418–423. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.12.012
3. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 117(5): 13–50. [Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Dobritsa V.P., Zakharenko S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N. et al. Colon dysbacteriosis (Disbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. Eksperimental'nai i klinicheskaia gastroenterologiya (Experimental and clinical gastroenterology) 2015; 117(5): 13–50. (in Russ.)]
4. Harmsen H.J., de Goffau M.C. The Human Gut Microbiota. Adv Exp Med Biol 2016; 902: 95–108. DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4_7
5. Харитонов Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С.Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2019; 161(1): 55–63. [Kharitonov L.A., Grigoriev K.I., Borzakova S.N. Human microbiota: how a new scientific paradigm changes medical practice. Eksperimental'nai i klinicheskaia gastroenterologiya (Experimental and clinical gastroenterology) 2019; 161(1): 55–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-55-63 (in Russ.)]
6. Rajilic-Stojanovic M., de Vos W.M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. FEMS Microbiol Rev 2014; 38: 996–1047. DOI: 10.1111/1574-6976.12075
7. Усенко Д.В. Антибиотик-индуцированные изменения микробиома желудочно-кишечного тракта и их коррекция. РМЖ 2018; 2(II): 96–99. [Usenko D.V. Antibiotic-induced changes in the microbiota of the gastrointestinal tract and their correction. RMJ 2018; 2(II): 96–99. (in Russ.)]
8. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 12 (136): 3–12. [Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T.Ja. Metabolic intestinal dysbiosis and its biomarkers. Eksperimental'nai i klinicheskaia gastroenterologiya (Experimental and clinical gastroenterology) 2016; 12(136): 3–12. (in Russ.)]
9. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M. et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. Science 2005; 308(5728): 1635–1638. DOI: 10.1126/science.1110591
10. Nardone G., Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? United European Gastroenterol J 2015; 3(3): 255–260. DOI: 10.1177/2050640614566846
11. Корниенко Е.А., Паролова Н.И., Иванов С.В., Захарченко М.М., Полев Д.С., Зыкин П.А. и др. Метагеном и заболевания желудка: взаимосвязь и взаимовлияние. РМЖ «Медицинское обозрение» 2018; 11: 37–44. [Kornienko E.A., Parolova N.I., Ivanov S.V., Zakharchenko M.M., Polev D.S., Zykin P.A. et al. Metagenome and stomach diseases: interrelation and mutual influence. RMZh «Meditsinskoe obozrenie» 2018; 11: 37–44. (in Russ.)]
12. Lv J., Guo L., Liu J.J., Zhao H.P., Zhang J., Wang J.H. Alteration of the esophageal microbiota in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. World J Gastroenterol 2019; 25(18): 2149–2161. DOI: 10.3748/wjg.v25.i18.2149
13. Yang L., Lu X., Nossa C.W., Francois F., Peek R.M., Pei Z. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. Gastroenterol 2009; 137(2): 588–597. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.046
14. Иванова И.И., Червинец В.М. Микробиота желудочно-кишечного тракта при хроническом гастрите. Под ред. А.Н. Суворова, В.П. Новиковой, И.Ю. Мельниковой. СПб: ИнформМед, 2014; 94–121. [Ivanova I.I., Chervinets V.M. Microbiota of the gastrointestinal tract in chronic gastritis. A.N. Suvorov, V.P. Novikova, I.Yu. Mel'nikova (eds). SPb: InformMed, 2014; 94–121 (in Russ.)].
15. Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L.A., Cooper M.A., Morrison M., Hugenholtz P. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis. Nat Rev Microbiol 2017; 15(1): 55–63. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.142
16. Хавкин А.И., Косенкова Т.В., Бойцова Е.А., Новикова В.П., Богданова Н.М. Микробиота кишечника как эпигенетический фактор формирования пищевой аллергии. В книге: Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Бельмер С.В., Хавкин А.И., Алешина Е.О., Алешкин А.В., Бехтерева М.К., Богданова Н.М. и др. М.: Медпрактика-М, 2019; 323–336. [Khavkin A.I., Kosenkova T.V., Boitsova E.A., Novikova V.P., Bogdanova N.M. Intestinal microbiota as an epigenetic factor in the formation of food allergies. In: Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction. Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Aleshina E.O., Aleshkin A.V., Bekhtereva M.K., Bogdanova N.M. et al. Moscow: Medpraktika-M, 2019; 323–336. (in Russ.)]
17. Liu R.T., Rowan-Nash A.D., Sheehan A.E., Walsh R.F.L., Szanari C.M., Korry B.J., Belenky P. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. Brain Behav Immun 2020; 88:308–324. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.026. 88:308–324
18. Parkes G.C., Rayment N.B., Hudspeth B.N., Petrovska L., Lomer M.C., Brostoff J. et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome. Neurogastroenterol Motil 2012; 24(1): 31–39. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01803.x
19. Harsch I.A., Konturek P.C. The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into “Old” Diseases. Med Sci (Basel) 2018; 6(2): 32. DOI: 10.3390/medsci6020032
20. Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., Лебедева Е.А., Петрушин А.Е. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в развитии заболеваний внутренних органов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5): 133–139. [Osadchuk A.M., Davydkin I.L., Gricenko T.A., Lebedeva E.A., Petrushin A.E. The role of the microbiota of the gastrointestinal tract in the development of diseases of internal organs. Eksperimental'nai i klinicheskaia gastroenterologiya (Experimental and clinical gastroenterology) 2018; 153(5): 133–139. (in Russ.)]
21. Prehn-Kristensen A., Zimmermann A., Tittmann L., Lieb W., Schreiber S., Baving L., Fischer A. Reduced Microbiome Alpha Diversity in Young Patients With ADHD. PLoS One 2018; 13(7): e0200728. DOI: 10.1371/journal.pone.0200728
22. Esaiassen E., Hjerde E., Cavanagh J.P., Simonsen G.S., Klingenberg C. Norwegian Study Group on Invasive Bifidobacterial Infections. Bifidobacterium Bacteremia: Clinical Characteristics and a Genomic Approach To Assess Pathogenicity. J Clin Microbiol 2017; 55(7): 2234–2248. DOI: 10.1128/JCM.00150-17

23. Chen Y.Y., Chen D.Q., Chen L., Liu J.R., Vaziri N.D., Guo Y. et al. Microbiome–metabolome reveals the contribution of gut–kidney axis on kidney disease. *J Transl Med* 2019; 17: 5. DOI: 10.1186/s12967-018-1756-4
24. Sampaio-Maia B., Simões-Silva L., Pestana M., Araujo R., Soares-Silva I.J. The Role of the Gut Microbiome on Chronic Kidney Disease. *Adv Appl Microbiol* 2016; 96: 65–94. DOI: 10.1016/bs.aambs.2016.06.002
25. Rumah K.R., Linden J., Fischetti V.A., Vartanian T. Isolation of *Clostridium perfringens* type B in an individual at first clinical presentation of multiple sclerosis provides clues for environmental triggers of the disease. *PLoS One* 2013; 8: e76359. DOI: 10.1371/journal.pone.0076359
26. Sheng Q., Du H., Cheng X., Cheng X., Tang Y., Pan L. et al. Characteristics of fecal gut microbiota in patients with colorectal cancer at different stages and different sites. *Oncol Lett* 2019; 18(5): 4834–4844. DOI: 10.3892/ol.2019.10841
27. Karlsson F.H., Fk F., Nookaew I., Tremaroli V., Fagerberg B., Petranovic D. et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun* 2012; 3:1245. DOI: 10.1038/ncomms2266
28. Patey O., Bimet F., Riegel P., Halioua B., Emond J.P., Estrangin E. et al. Clinical and molecular study of *Corynebacterium diphtheriae* systemic infections in France. *Coryne Study Group. J Clin Microbiol* 1997; 35(2): 441–445.
29. Rudresh S.M., Ravi G.S., Alex A.M., Mamatha K.R., Sunitha L., Ramya K.T. Non Diphtheritic *Corynebacteria*: An Emerging Nosocomial Pathogen in Skin and Soft Tissue Infection. *J Clin Diagn Res* 2015; 9(12): DC19–21. DOI: 10.7860/JCDR/2015/15580.6977
30. Famularo G., Minisola G., Nicotra G.C., Parisi G., De Simone C. A case report and literature review of *Corynebacterium urealyticum* infection acquired in the hospital. *Intern Emerg Med* 2008; 3(3): 293–295. DOI: 10.1007/s11739-008-0120-8
31. Nagla S., Lamyaa S., Sally S., Ghada I., Martin H.B. *Corynebacterium urealyticum*: a comprehensive review of an understated organism. *Infect Drug Resist* 2015; 8: 129–145. DOI: 10.2147/IDR.S74795
32. McLaughlin J., Watterson S., Layton A.M., Bjourson A.J., Barnard E., McDowell A. *Propionibacterium acnes* and *Acne Vulgaris*: New Insights from the Integration of Population Genetic, Multi-Omic, Biochemical and Host-Microbe Studies. *Microorganisms* 2019; 7(5): 128. DOI: 10.3390/microorganisms7050128
33. Sowmiya M., Malathi J., Swarnali S., Padma J.P., Therese K.L., Madhavan H.N. A study on the characterization of *Propionibacterium acnes* isolated from ocular clinical specimens. *Indian J Med Res* 2015; 142(4): 438–449. DOI: 10.4103/0971-5916.169209
34. Sasaki M., Klapproth J.-M.A. The Role of Bacteria in the Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *J Signal Transduct* 2012; 2012: 704953. DOI: 10.1155/2012/704953
35. Lidar M., Langevitz P., Shoenfeld Y. The role of infection in inflammatory bowel disease: initiation, exacerbation and protection. *Isr Med Assoc J* 2009; 11(9): 558–563.
36. Allen-Vercoe E., Jobin C. *Fusobacterium* and *Enterobacteriaceae*: Important players for CRC? *Immunol Lett* 2014; 162: 54–61. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.05.014
37. Bhatti M.A., Frank M.O. *Veillonella parvula* meningitis: case report and review of *Veillonella* infections. *Clin Infect Dis* 2000; 31(3): 839–840. DOI: 10.1086/314046
38. Yamamoto E.A., Jørgensen T.N. Relationships Between Vitamin D, Gut Microbiome, and Systemic Autoimmunity. *Front Immunol* 2019; 10: 3141. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03141
39. Burnett-Hartman A.N., Newcomb P.A., Potter J.D. Infectious agents and colorectal cancer: A review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(11): 2970–2979. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0571
40. Gorkiewicz G., Moschen A. Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease. *Virchows Archiv* 2018; 472(1): 159–172. DOI: 10.1007/s00428-017-2277-x
41. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., Colafoglio G., Saliati N., Resta L. et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril* 2008; 89(3): 677–684. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.074
42. Holler E., Butzhammer P., Schmid K., Hundsrucker C., Koestler J., Peter K. et al. Metagenomic Analysis of the Stool Microbiome in Patients Receiving Allogeneic Stem Cell Transplantation: Loss of Diversity Is Associated with Use of Systemic Antibiotics and More Pronounced in Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20(5): 640–645. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.01.030
43. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Авалуева Е.Б. Метаболом сыворотки крови и микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова* 2014; 3(6): 12–22. [Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T. Ja., Oreshko L.S., Zhigalova T.N., Avalueva E.B. Metabolome of blood serum and intestinal microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova* 2014; 3(6): 12–22. (in Russ.)]
44. Frank D.N., Amand A.L.S., Feldman R.A., Boedeker E.C., Harpaz N., Pace N.R. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(34): 13780–13785. DOI: 10.1073/pnas.0706625104
45. Jhangi S., Gandhi R., Glanz B., Cook S., Nejad P., Ward D. et al. Increased Archaea Species and Changes with Therapy in Gut Microbiome of Multiple Sclerosis Subjects. *Neurology* 2014; 82(10 Supplement). https://n.neurology.org/content/82/10_Supplement/S24.001
46. Лоранская И.Д., Халиф И.Л., Болдырева М.Н., Кунаева В.А. Характеристика микробиома при воспалительных заболеваниях кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;(5):104–111. *Loranskaya I.D., Khalif I.L., Boldyeva M.N., Kupaeva V.A.* Characteristic of microbiome in inflammatory bowel disease. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologiiia (Experimental and clinical gastroenterology)* 2018; 153(5): 104–111. (in Russ.)]
47. Шендеров Б.А., Юдин С.М., Загайнова А.В., Шевырева М.П. Роль комменсальных кишечных бактерий в этиопатогенезе воспалительного заболевания кишечника: *Akkermansia muciniphila*. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018; 159(11): 4–13. [Shenderov B.A., Yudin S.M., Zagaynova A.V., Shevyreva M.P. The role of commensal gut bacteria in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease: *Akkermansia muciniphila*. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologiiia (Experimental and clinical gastroenterology)* 2018; 159(11): 4–13. (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-4-13
48. Spencer M.D., Hamp T.J., Reid R.W., Fischer L.M., Zeisel S.H., Fodor A.A. Association between composition of the human gastrointestinal microbiome and development of fatty liver with choline deficiency. *Gastroenterol* 2011; 140: 976–986. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.11.049
49. Gagnière J., Raisch J., Veziat J., Barnich N., Bonnet R., Buc E. et al. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22(2): 501–518. DOI: 10.3748/wjg.v22.i2.501
50. Delday M., Mulder I., Logan E.T., Grant G. *Bacteroides thetaiotaomicron* Ameliorates Colon Inflammation in Preclinical Models of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25(1): 85–96. DOI: 10.1093/ibd/izy281

51. *Atanasova K.R., Yilmaz Ö.* Looking in the Porphyromonas gingivalis cabinet of curiosities: the microbium, the host and cancer association. *Mol Oral Microbiol* 2014; 29(2): 55–66. DOI: 10.1111/omi.12047
52. *Ding H.T., Taur Y., Walkup J.T.* Gut Microbiota and Autism: Key Concepts and Findings. *J Autism Dev Disord* 2017; 47(2): 480–489. DOI: 10.1007/s10803-016-2960-9
53. *Хавкин А.И., Ипполитов Ю.А., Алешина Е.О., Комарова О.Н.* Микробиота и болезни полости рта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 6(118): 78–81. [*Khavkin A.I., Ippolitov Yu.A., Aleshina E.O., Komarova O.N.* Microbiota and diseases of the oral cavity. *Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologiya* (Experimental and clinical gastroenterology) 2015; 6(118): 78–81. (in Russ.)]
54. *Хавкин А.И.* Микробиота пищеварительного тракта. М.: Фонд социальной педиатрии, 2006; 416. [*Khavkin A.I.* The microflora of the digestive tract. Moscow: Fond sotsial'noy pediatrii, 2006; 416. (in Russ.)]
55. *Хавкин А.И., Вольнец Г.В., Никитин А.В.* Взаимосвязь кишечного микробиома и метаболизма желчных кислот. Вопросы практической педиатрии 2020; 15(1): 53–60. [*Khavkin A.I., Volynets G.V., Nikitin A.V.* The relationship of the gut microbiome and metabolism of bile acids. *Vopr prakt pediatr* (Clinical Practice in Pediatrics) 2020; 15(1): 53–60. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-53-60.
56. *Комарова О.Н., Хавкин А.И.* Взаимосвязь стресса, иммунитета и кишечной микробиоты. Педиатрическая фармакология 2020; 17(1): 18–24. [*Komarova O.N., Khavkin A.I.* Correlation Between Stress, Immunity and Intestinal Microbiota. *Pediatricheskaya farmakologiya* (Pediatric pharmacology) 2020; 17(1): 18–24. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v17i1.2078.
57. *Богданова Н.М., Хавкин А.И., Колобова О.Л.* Перспективы использования ферментированных молочных продуктов у детей с первичной гиполактазией взрослого типа. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(3): 160–168. [*Bogdanova N.M., Khavkin A.I., Kolobova O.L.* Prospects of fermented milk products in children with primary hypolactasia of the adult type. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2020; 65(3): 160–168. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-160-168
58. *Хавкин А.И., Федотова О.Б., Вольнец Г.В., Кошкарлова Ю.А., Пенкина Н.А., Комарова О.Н.* Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. Вопросы детской диетологии 2019; 17(1): 29–37. [*Khavkin A.I., Fedotova O.B., Volynets G.V., Koshkarova Yu.A., Penkina N.A., Komarova O.N.* The results of a prospective comparative openlabel randomised study of the effectiveness of a probiotic- and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. *Vopr Det Dietol* (Pediatric Nutrition) 2019; 17(1): 29–37. (in Russ.)] DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37

Поступила: 07.08.20

Received on: 2020.08.07

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Ю.Е. Вельтищев. Выдающийся ученый-педиатр, опередивший свое время*Л.С. Балева*ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия**Yu.E. Veltishev. An outstanding pediatrician ahead of his time***L.S. Baleva*Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

Статья посвящена деятельности выдающегося педиатра – профессора Ю.Е. Вельтищева, в течение многих лет возглавлявшего Московский НИИ педиатрии и детской хирургии (ныне – Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, носящий его имя). Все достижения Юрия Евгеньевича были направлены на будущее: генетика, иммунология, профилактическая медицина, возрастная физиология, молекулярная и клеточная биология, гомеостаз и ферментология, экологическая педиатрия, телемедицина и др. В своих работах Ю.Е. Вельтищев придавал большое значение анатомо-физиологическим особенностям детского возраста, подчеркивал, что объектом педиатрии являются не только больной, но и, прежде всего, здоровый ребенок, его рост и развитие, биологическая и социальная адаптация, состояние иммунитета. Большое внимание Юрий Евгеньевич придавал вопросам этики, деонтологии и биоэтики в педиатрии, указывая, что во время выдающихся достижений биотехнологий крайне актуальной проблемой остается сохранение моральных и нравственных устоев общества, охрана человеческих ценностей, прежде всего культуры, науки, образования.

Ключевые слова: дети, педиатрия, Ю.Е. Вельтищев, достижения.

Для цитирования: Балева Л.С. Выдающийся ученый – педиатр, опередивший свое время. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 126–131. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-126-131

The article is devoted to the outstanding pediatrician – Professor Yu.E. Veltishev, the head of Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery (now – Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics, bearing his name) for many years. All achievements of Yuri Evgenievich were aimed at the future: genetics, immunology, preventive medicine, age physiology, molecular and cellular biology, homeostasis and enzymology, environmental pediatrics, telemedicine etc. Yu.E. Veltishev paid great attention to the anatomical and physiological characteristics of children, he emphasized that the pediatrics should be aimed not only at a sick child, but, above all, at a healthy child, its growth and development, biological and social adaptation, and the state of immunity. Yuri Evgenievich paid great attention to the issues of ethics, deontology and bioethics in pediatrics, pointing out that during the outstanding achievements of biotechnology, the preservation of the moral and ethical foundations of society, the protection of human values, primarily culture, science, education remains the issue of the day.

Key words: children, pediatrics, Yu.E. Veltishev, achievements.

For citation: Baleva L.S. An outstanding pediatrician who was ahead of his time. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 126–131 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-126-131

28 ноября 2020 г. исполняется 90 лет со дня рождения выдающегося ученого-педиатра, академика Российской академии медицинских наук, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора Юрия Евгеньевича Вельтищева.

Наследие, которое оставил Юрий Евгеньевич для мировой и отечественной педиатрии, переоценить невозможно. Все его достижения были направлены на будущее: генетика, иммунология, профилактическая медицина, возрастная физиология, молекулярная и клеточная биология, гомеостаз и ферментология, экологическая педиатрия, телемедицина в педиатрии. И это далеко не полный перечень.

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Балева Лариса Степановна – д.м.н., проф., рук. отдела радиационной экпатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2



Юрий Евгеньевич Вельтищев
Yuri Evgenievich Veltishev

Незаурядный ум, врожденная интеллигентность, бесконечное обаяние, многогранность таланта — все это лишь немногие природные качества, которыми обладал этот необыкновенно скромный, излучающий яркий свет вокруг себя человек. Всей своей жизнью он доказал, что педиатрия — это особое призвание, умение общаться с детьми и родителями, видеть в каждом, даже самом маленьком человечке, личность, а в родителях — друзей и помощников в раскрытии тайны внутреннего состояния ребенка. Юрий Евгеньевич убеждал нас в этом в своей Актowej речи «Достижения и проблемы современной педиатрии» выдержки из которой хотелось бы привести:

«Принято считать, что педиатрия — это вся медицина, смещенная в детский возраст, однако такое определение скрывает специфические особенности, отличающие педиатрию от медицины взрослых. Объектом педиатрии является не только больной, но и, прежде всего, здоровый ребенок, его рост и развитие, биологическая и социальная адаптация, состояние иммунитета. Нарушения нормального хода этих процессов определяют специфику патологии детского возраста и существование таких заболеваний, которые не встречаются у взрослых, т. е. патологию физического роста и интеллектуального развития, болезни возрастной адаптации, инфекционную и неинфекционную иммунопатологию растущего организма. Помимо этого, у детей встречаются почти все заболевания взрослых (т. е. «вся медицина»), однако особенности возрастной и индивидуальной реактивности определяют отличия их симптоматики и течения. Данное обстоятельство вынуждает педиатров значительно чаще, чем терапевтов, использовать инструментальные и лабораторные методы, тем более что субъективные ощущения ребенка врачу часто неизвестны».

После окончания 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова в 1954 г., проработав в Московской области в практическом здравоохранении врачом-педиатром, Ю.Е. Вельтишев поступил в аспирантуру Центрального института усовершенствования врачей. Здесь началась его научная деятельность под руководством выдающегося педиатра Георгия Нестеровича Сперанского, которого Юрий Евгеньевич считал своим учителем.

В 1961 г. Ю.Е. Вельтишев защитил диссертацию, получив ученую степень кандидата медицинских наук. Тема его диссертации была чрезвычайно актуальной для того времени: «Применение нейроплегических препаратов в комплексной терапии токсических состояний у детей раннего возраста». Именно эта возрастная группа детей была наиболее подвержена тяжелым заболеваниям, сопровождавшимся токсико-септическими состояниями, нередко с летальными исходами.

С 1964 по 1968 г. Ю.Е. Вельтишев — доцент, а затем — профессор кафедры госпитальной педиатрии 2-го Московского государственного медицин-

ского института им. Н.И. Пирогова. В этот период им были выполнены работы в области клинической биохимии детского возраста, которая до последних дней жизни являлась сферой его научных интересов. В то же время им были разработаны и модифицированы актуальные для педиатрической практики методики электротермического определения осмотического давления биологических жидкостей, количественного определения инсулина, хроматографии кортикостероидов, количественного определения альдостерона в моче, высоковольтного электрофореза аминокислот, газожидкостной хроматографии высших жирных кислот, количественного определения фосфорорганических соединений и др.

Мне посчастливилось познакомиться с Юрием Евгеньевичем в 1964 г., когда мы, члены научного студенческого кружка при кафедре госпитальной педиатрии под руководством моего учителя, В.А. Таболина, с нескрываемым восхищением наблюдали за работой Юрия Евгеньевича на сконструированном (или, может быть, модифицированном) им пламенном фотометре в ЦНИЛе кафедры, расположенной в старинной церквушке Филатовской больницы. Как вдохновенно он рассказывал о результатах своей работы. Недаром говорят, что студент — это не сосуд, который нужно наполнить, а факел, который надо зажечь. Именно от этих двух выдающихся ученых исходили дух творчества, научного вдохновения и, конечно же, любовь и преданность педиатрии.

Ю.Е. Вельтишев придавал большое значение анатомо-физиологическим особенностям детского возраста, водно-солевому обмену у детей при патологических состояниях. В 1967 г. он защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Физиология и патология водно-солевого обмена в детском возрасте». Его диссертационная работа внесла большой вклад в разработку и внедрение возрастных характеристик водно-солевого обмена, им были определены типы его нарушений при патологии у детей. Данные, изложенные в монографии «Водно-солевой обмен ребенка», легли в основу принципов регидратационной терапии и актуальны до настоящего времени.

В 1969 г. профессор Ю.Е. Вельтишев возглавил Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздрава РСФСР, директором которого был в течение 28 лет. Благодаря организаторскому таланту, умению видеть перспективные научные направления, Юрий Евгеньевич за относительно короткий период создал одно из крупнейших научных учреждений в педиатрии и детской хирургии в нашей стране. Под его руководством были открыты новые научные и клинические подразделения и лаборатории, отдел ЭВМ-диагностики, построено современное здание института.

Следует отметить большой вклад в развитие отечественной педиатрии целого ряда крупнейших работ,

являющихся настольными книгами для педиатров всех времен. Монография «Наследственные болезни у детей», написанная совместно с академиками РАМН Л.О. Бадаляном и В.А. Таболиным, привела к последующему интенсивному изучению наследственных и врожденных заболеваний в нашей стране. Опыт ранней диагностики и лечения наследственных болезней обмена веществ, накопленный в первом в стране отделе клинической генетики (открытом по инициативе Ю.Е. Вельтищева в 1970 г.), получил обобщение в монографии «Наследственные болезни обмена веществ у детей» (в соавторстве с заслуженным деятелем науки РФ профессором Ю.И. Барашневым). Юрий Евгеньевич положил начало клинической мембранологии в педиатрии, большое внимание уделял исследованию структуры и функции биомембран, митохондрий.

В институте впервые в отечественной педиатрии были обособлены методы диагностики и лечения наследственных нефропатий, нарушений почечного канальцевого транспорта, методы прижизненного морфологического исследования почечных биоптатов, в том числе электронной микроскопии. Эти исследования обобщены в совместной с заслуженным деятелем науки РФ профессором М.С. Игнатовой монографии «Врожденные и наследственные болезни почек у детей». Значение врожденной и тканевой гипоплазии в генезе хронических заболеваний почек нашло отражение в монографии «Болезни почек у детей», также написанной в соавторстве с М.С. Игнатовой. Достижения современной иммунологии, важнейшие нарушения гуморального и клеточного иммунитета представлены в монографии «Иммунология детского возраста» (совместно с профессором Д.В. Стефани), что явилось удачным сочетанием опыта иммунолога и педиатра. Статьи Юрия Евгеньевича «Онтогенез иммунной системы и факторы, влияющие на иммунобиологическую реактивность детского организма» («Вопросы охраны материнства и детства», 1989, №10) и «Становление иммунной системы» («Врач», 1991, №12) — настольные для педиатров и специалистов разных направлений медицины.

В статье «Онтогенез иммунной системы...» он писал: «Становление и развитие иммунной системы в процессе роста служит основой возрастной устойчивости и подверженности детского организма определенным заболеваниям бактериальной, вирусной, паразитарной природы, а также вариацией иммунопатологических реакций — от состояний, сходных с классическими формами иммунодефицита, до аллергии с множеством промежуточных форм реагирования».

Чрезвычайно важны исследования Юрия Евгеньевича по развитию и состоянию иммунной системы ребенка в зависимости от факторов окружающей среды: «К сожалению, проведено мало серьезных

исследований в области экопатологии и иммунотоксикологии. Детское здоровье — весьма чувствительный индикатор экологического неблагополучия. Помимо непосредственного воздействия на иммунную систему, иммунотоксины не создают условия для проявления агрессивности инфекционных агентов (вирусов, микобактерий, паразитов), заражение которыми ребенка на фазе подавления иммунного ответа ведет к формированию тяжелых вторичных форм иммунодефицитных синдромов. Этот риск особенно возрастает в критические периоды становления иммунной системы, а также при наличии у ребенка наследуемых аномалий иммунной системы и аллергического диатеза. Кроме того, различные ксенобиотики и радионуклиды вызывают мутации вирусов, микробов и паразитов. Мы должны быть готовы к такому резонансу микромира, к появлению агрессивных иммуотропных живых агентов, как это произошло с вирусом ВИЧ, вызывающим синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). В заключение необходимо подчеркнуть, что иммуногенетическое направление и возрастная иммунология приобретает особую значимость для педиатрической клиники и профилактики заболеваний в детском возрасте. Другое, не менее важное в настоящих условиях направление, педиатрическая экопатология и экогенетика представляет собой нетронутую целину и требует для своего развития значительных усилий иммунологов, генетиков, токсикологов, гигиенистов и педиатров».

Юрий Евгеньевич Вельтищев — основоположник экологической педиатрии; он активно разрабатывал формы медицинского обеспечения и методы лечения экологически обусловленных заболеваний. Он впервые предложил проект рабочей классификации экологически детерминированных болезней:

I. Синдром экологической дезадаптации, или общей экогенной (химической, радиационной) сенсбилизации.

II. Синдром гиперчувствительности к низким дозам (например, низкодозовая радиационная гиперчувствительность).

III. Хроническая ксеногенная интоксикация.

IV. Хронические болезни.

V. Особые социально значимые болезни, состояния и последствия.

Ю.Е. Вельтищев в 1986 г. был председателем межведомственной комиссии Академии медицинских наук, оценивавшей последствия аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Членам комиссии сразу же, буквально в первые недели после аварии, было поручено разрабатывать методики оценки состояния здоровья детей, проживающих в зоне, подвергшейся радиации. В интервью корреспонденту газеты «Российское здоровье и общество» в 2001 г. Юрий Евгеньевич отметил, что «сразу после аварии было сложно сориентироваться — в то время никто не знал действия

малых доз радиации на ребенка, вообще на человека. Были отдельные исследования, но они касались лишь влияния больших доз излучения».

Подчеркивая масштабы Чернобыльской катастрофы как одной из крупнейших экологических техногенных катастроф XX века, он заложил основу первой в Российской Федерации Государственной программы «Дети Чернобыля». Эта программа обеспечила основу мониторинга за состоянием здоровья детей, подвергшихся воздействию радиации, процессом физиологического развития ребенка. Ю.Е. Вельтишев впервые предложил классификацию возможных клинических синдромов и болезней, связанных с последствиями влияния ионизирующей радиации на организм ребенка:

Возможные клинические синдромы и болезни

1. Синдром экологической дизадаптации в зоне Чернобыля (не доказана связь с радиацией).

2. Синдром гиперчувствительности к низким уровням радиации (тоже неспецифический синдром, но связь доказана).

3. Радиационная патология (детерминистические дозы радиации).

4. Хроническая системно-органная патология:

а) аналитическое эпидемиологическое подтверждение;

б) имеются признаки гиперчувствительности – LDRH (low doses radiation hypersensitivity).

Безусловно, это были его первые наброски, но они еще до сих пор требуют подтверждения. Сейчас многие изучают ту или иную формирующуюся патологию, потому что симптомы лежат на поверхности, их легче увидеть. Но Ю.Е. Вельтишев считал, «что нужно смотреть вперед, заниматься профилактикой, риском возникновения и развития этой патологии. А для этого прежде всего нужно внимательно следить за процессами, которые регулируются в организме ребенка на генном уровне».

Проблемы демографии всегда были в центре внимания Ю.Е. Вельтишева. Еще в 1975 г. он впервые в Российской Федерации разрабатывал и возглавил Республиканскую программу по снижению младенческой (в те же годы детской) смертности, которая была реализована в 10 различных экономико-географических регионах России. Тогда же впервые были использованы средства вычислительной техники для реализации этого выдающегося для того времени проекта. Под руководством Юрия Евгеньевича разработана программа по совершенствованию системы профилактических и лечебно-диагностических мероприятий, направленных на снижение смертности детей в возрасте до года жизни.

С 1989 по 2000 г. Ю.Е. Вельтишев – главный редактор журнала «Вопросы охраны материнства и детства» (в 1991 г. переименован в «Российский вестник перинатологии и педиатрии»). По его инициативе в течение

ряда лет издавался цикл лекций в виде приложения к журналу. Это издание вызывает большой интерес у научных сотрудников и практических врачей.

Большое значение Юрий Евгеньевич придавал вопросам этики, деонтологии и биоэтики в педиатрии. Был период в нашей жизни, когда хотели заменить педиатров врачами общей практики. В одной из лекций Ю.Е. Вельтишев подчеркивал: «Обсуждаемая в настоящее время модель общей практики, которая заменит педиатра и терапевта в поликлинике, не может включать всю специфику работы педиатра». В 90-х годах XX века, в период распада СССР, Ю.Е. Вельтишев писал, что «в современных условиях размежевания бывших республик единой страны разобщение людей, ограничений контактов – культурных и научных, но в то же время выдающихся достижений биотехнологий крайне актуальной проблемой является сохранение моральных и нравственных устоев общества, охрана человеческих ценностей, прежде всего культуры, науки, образования». Он подчеркивал, что как в общечеловеческих, так и профессиональных отношениях должно оставаться «такое понятие, как гуманность, доброта, сострадание и милосердие».

Академик Ю.Е. Вельтишев пользовался заслуженным авторитетом среди научных сотрудников НИИ и педиатрических кафедр. Существовавший долгие годы Научный совет по педиатрии при Ученом совете Минздрава России, который возглавлял Юрий Евгеньевич, был высшей школой для ученых и профессорско-преподавательского состава, на заседаниях которого (в том числе выездных) обсуждались поистине актуальные проблемы педиатрии, носящие фундаментальный и прикладной характер.

Выступая в феврале 1997 г. на Ученом совете Министерства здравоохранения Российской Федерации с докладом «О концепции педиатрии и педиатрической науки в современных условиях», Юрий Евгеньевич смотрел далеко вперед, предвосхищая те проблемы и перспективы, которые актуальны для педиатрической науки и практики сегодняшнего дня:

«Теоретической основой современной научной и практической педиатрии должна служить концепция риска болезни – безопасности развития детей, определяющая первостепенную значимость предупреждения болезней и хронических форм патологии, начиная с внутриутробного периода. При этом риск для здоровья детей должен прогнозироваться на популяционном, семейном и индивидуальном уровнях на основе многофакторного анализа (взаимодействие социально-экономических, экологических, эпидемиологических, биологических, наследственных, семейных и медико-организационных факторов).

Для служб здравоохранения такой принцип позволит определить приоритетность мероприятий, направленных на улучшение показателей здоровья детей. Педиатры должны решать многие общие проблемы

здоровья детей и семьи в тесном контакте с другими специалистами медицины — в области гигиены, генетики, эпидемиологии, другими представителями теоретической и клинической медицины.

Профилактика многих болезней взрослых — ранних форм атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, язвенной болезни, мочекаменной болезни, ожирения, диффузных заболеваний соединительной ткани и многих других болезней должна начинаться у детей по крайней мере в школьном возрасте.

Стержневой основой прикладной педиатрической науки должны стать профилактика детской инвалидности, превентивная терапия, функциональная реабилитация детей-инвалидов и интеграция их в общество. В отличие от взрослых, у детей ведущими причинами инвалидизации служат врожденные, наследственные и интранатальные поражения центральной нервной системы и органов чувств, опорно-двигательного аппарата. Это требует смещения усилий в профилактической деятельности педиатров на самые ранние периоды жизни, включая фетальный и перинатальный периоды развития. В современных условиях должна получить также научную поддержку экологическая педиатрия и экогенетика».

Ю.Е. Вельтишев всю жизнь активно передавал свои знания молодым ученым и врачам. Практически во всех странах СНГ, а также в ряде стран дальнего зарубежья есть его ученики. Он заражал своей научной одержимостью и умением уважительно относиться к научному поиску, к формированию и достижению цели научного исследования. Те научные сотрудники, кто работал с Юрием Евгеньевичем, знают, что он не любил слова «изучить», так как изучать можно до бесконечности, не любил заглавие научных статей или диссертационных работ «К вопросу...». Он говорил: «...нужно к ответу, а не к вопросу». Вообще к каждой статье, каждой работе сотрудников он относился очень внимательно, заставляя нас мыслить с позиций врача-педиатра. Многие рукописи Юрия Евгеньевича, рецензии на статьи, замечания, предложения мы храним как напутствие, доброжелательные рекомендации и, наконец, как учебные пособия.

На съездах педиатров Юрия Евгеньевича всегда бурно приветствовала педиатрическая общественность. Его знали, глубоко уважали педиатры во всех, даже самых отдаленных уголках страны. Он критически относился к введению платных услуг в педиатрии, к движению за присвоение звания «Больница, доброжелательная к ребенку». Он всегда с возмущением говорил «Разве может быть детская больница, неблагоприятная к ребенку?»

Его талант многообразен. Обладая энциклопедическими знаниями, Юрий Евгеньевич свободно владел несколькими иностранными языками. Он был блестящий оратор, полемист, внимательный слушатель и отзывчивый человек. Юрий Евгеньевич находился до конца своих дней в постоянном творческом

поиске, генерируя все новые и новые идеи. Близкие люди знают о его увлечении искусством, в частности, живописью, музыкой.

За заслуги в области здравоохранения Юрий Евгеньевич отмечен государственными наградами: орденами «За заслуги перед Отечеством» III и IV степени, «Знак Почета», Дружбы народов, медалью «За доблестный труд». Но самой большой памятью об этом светлом, преданном отечественной педиатрии и мировой науке человеку является присвоение институту имени этого великого ученого-педиатра. Газета «Российское здоровье и общество», поздравляя Ю.Е. Вельтишева с 70-летием, обратилось к юбиляру: «С какими мыслями Вы отмечали недавно свой юбилей?» В ответ Юрий Евгеньевич сказал: «Я подхожу к нему согласно латинской поговорке: «Я сделал все, что мог, пусть другие сделают лучше»».

«Мне казалось, он был всегда. Мне кажется, он будет всегда. Сейчас, сегодня это зависит от нас: учеников, коллег, друзей. Ибо человек жив до тех пор, пока жива память о нем». Эти слова Ольги Ганевой, журналистки.

А от себя хочу обратиться к молодым педиатрам: чаще возвращайтесь и пользуйтесь великими научными трудами и общечеловеческими ценностями, которые оставил нам Юрий Евгеньевич Вельтишев.

Список трудов Ю.Е. Вельтишева, о которых необходимо знать педиатру!

1. *Вельтишев Ю.Е.* Применение нейроплегических препаратов в комплексной терапии токсических состояний у детей раннего возраста. Дисс. на соискание ученой степени кандидата мед. наук. М., 1961 г.
2. *Вельтишев Ю.Е.* Физиология и патология водно-солевого обмена в детском возрасте. Дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук. М., 1967 г.
3. *Вельтишев Ю.Е.* Водно-солевой обмен ребенка. М.: Медицина, 1967.
4. *Бадалян Л.О., Таболин В.А., Вельтишев Ю.Е.* Наследственные болезни у детей. М.: Медицина, 1971.
5. *Игнатова М.С., Вельтишев Ю.Е.* Болезни почек у детей. М.: Медицина, 1973.
6. *Барашнев Ю.И., Вельтишев Ю.Е.* Наследственные болезни обмена веществ у детей. Л.: Медицина, 1978.
7. *Игнатова М.С., Вельтишев Ю.Е.* Наследственные и врожденные нефропатии у детей. Л.: Медицина, 1978.
8. *Стефани Д.В., Вельтишев Ю.Е.* Клиническая иммунология детского возраста. Л.: Медицина, 1979.
9. *Ананенко А.А., Барашнев Ю.И., Вельтишев Ю.Е. и др.* Справочник по функциональной диагностике в педиатрии. Под ред. Ю.Е. Вельтишева, Н.С. Кисляк. М.: Медицина, 1979.
10. *Вельтишев Е.Ю., Ермолаев М.В., Ананенко А.А., Князев Ю.А.* Обмен веществ у детей. М.: Медицина, 1983.

11. Вельтишев Ю.Е., Каганов С.Ю. Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. М.: Медицина, 1986.
12. Вельтишев Ю.Е. Онтогенез иммунной системы и факторы, влияющие на иммунобиологическую реактивность детского организма. Вопросы охраны материнства и детства. 1989, №10.
13. Вельтишев Ю.Е., Балева Л.С. Действие малых доз ионизирующей радиации на иммунную систему детей. Вопросы охраны материнства и детства. 1991, №12.
14. Вельтишев Ю.Е. Становление иммунной системы. Врач. 1991, №12.
15. Наследственная патология человека. Под общей ред. Ю.Е. Вельтишева, Н.П. Бочкова. М.: Медицина, 1992.
16. Стефани Д.В., Вельтишев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1996.
17. Харьковская Р.М., Вельтишев Ю.Е. Ожирение у детей. Моск. НИИ педиатрии и дет. хирургии. АО «Дэ-микон». М.: Б. и., 1997.
18. Наследственные болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Ю.Е. Вельтишева, П.А. Темина. М.: Медицина, 1998.
19. Вельтишев Ю.Е., Белозеров Ю.М., Кобринский Б.А. и др. Неотложные состояния у детей (справочник). Под ред. Ю.Е. Вельтишева, Б.А. Кобринского. М.: Медицина, 1994.
20. Вельтишев Ю.Е., Воробьев А.И. Справочник практического врача. М.: Медицина, 2005.
21. Вельтишев Ю.Е., Шарбаро В.Е. Боль у детей. М.: Медицина, 2007.

Цикл лекций по профилактической и превентивной педиатрии. 1994–2005

1. Вельтишев Ю.Е. Концепция риска болезни и безопасности здоровья ребенка. 1994 г.
2. Вельтишев Ю.Е. Состояние здоровья детей и общая стратегия профилактики болезней. 1994 г.
3. Вельтишев Ю.Е., Фокеева В.В. Экология и здоровье детей. 1996 г.
4. Вельтишев Ю.Е., Игнатова М.С. Профилактическая и превентивная нефрология. 1996 г.
5. Вельтишев Ю.Е. Этика, медицинская деонтология и биоэтика в педиатрии. 1997 г.
6. Вельтишев Ю.Е. Рост ребенка. 2000 г.
7. Вельтишев Ю.Е., Ветров В.П. Объективные показатели нормального развития и состояния здоровья ребенка. 2000 г.
8. Вельтишев Ю.Е., Зелинская Д.И. Детская инвалидность. 2000 г.
9. Дементьева Г.М., Вельтишев Ю.Е. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных. 2000 г.
10. Новиков П.В., Вельтишев Ю.Е. Роль наследственности в патологии детского возраста. 2002 г.
11. Вельтишев Ю.Е., Длин В.В. Развитие иммунной системы. 2005 г.

Поступила: 10.09.20

Received on: 2020.09.10

Конфликт интересов:

Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

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

23–25 ноября, 2020

ONLINE



Бесплатное участие

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Ассоциация анестезиологов-реаниматологов
- Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов»



XIII ВСЕРОССИЙСКИЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС

АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ



Руководители конгресса:

Е.Н. Байбарина

директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, профессор, д.м.н.

Д.Н. Дегтярев

зам. директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор, д.м.н.



Г.Т. Сухих

директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, академик РАН

А.В. Пырегов

директор Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор, д.м.н.

В основе научной программы мероприятия лежит решение задач по оказанию своевременной и качественной медицинской помощи женщинам во время беременности и в процессе родов, а также детям – в период новорожденности.

На конгресс приглашаются врачи анестезиологи-реаниматологи, неонатологи, акушеры-гинекологи, трансфузиологи, заведующие отделениями и руководители учреждений родовспоможения, перинатальных центров, организаторы здравоохранения, ординаторы, аспиранты, студенты и другие специалисты, работающие в области перинатальной медицины. Также приглашаем принять участие в работе конгресса сотрудников профессиональных сообществ и благотворительных фондов, и просто неравнодушных к тематике мероприятия.

Конгресс мультидисциплинарный – на одной площадке имеют возможность встретиться эксперты различных и в то же время связанных между собой медицинских направлений в области здоровья матери и ребёнка.

За годы существования конгресс стал своего рода катализатором развития перинатальной медицины.

Контакты

По вопросам участия

Неонатология:

Дегтярев Дмитрий Николаевич

d_degtiarev@oparina4.ru

Ионов Олег Вадимович

o_ionov@oparina4.ru

Анестезиология-реаниматология:

Пырегов Алексей Викторович

a_pyregov@oparina4.ru

По вопросам участия

в конкурсе молодых ученых:

Зубков Виктор Васильевич

v_zubkov@oparina4.ru

По вопросам регистрации

участников и получения тезисов:

Скибин Николай

reg@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)

моб.: +7 (929) 646-51-66

По вопросам участия

в выставке:

Князева Анастасия

Менеджер проекта

knyazeva@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 112)

моб.: +7 (926) 611-23-94

Аккредитация СМИ:

Ольга Еремеева

pr@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 125)

моб.: +7 (926) 611-23-59

МЭДИА ЭКСПО

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»



XVII РОССИЙСКИЙ ОНЛАЙН КОНГРЕСС
**«ПЕДИАТРИЯ
И ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ
В ПРИВОЛЖСКОМ
ФЕДЕРАЛЬНОМ
ОКРУГЕ»**

2-3 ДЕКАБРЯ 2020Г.

PEDIATRIA-KZN.RU



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

XVII Российский конгресс с международным участием
«Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе»
состоится 2 и 3 декабря 2020 г. в Казани
Мероприятие, ставшее традиционным, проводится в 17-й раз и впервые
в on-line режиме с центром трансляции из Казани.

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

- Министерство здравоохранения Республики Татарстан;
- ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России;
- ГБОУ ДПО Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ РМАНПО Минздрава России;
- ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница Минздрава Татарстана;
- РОО «Землячество Татарстана в Москве» при посредстве Республики Татарстан

ОНЛАЙН ПЛОЩАДКА КОНГРЕССА:

Платформа для участия: pediatria-kzn.ru

Платформа для спикеров: webinar.ru

Штаб конгресса и студии для лекторов в г. Казань
в дни проведения мероприятия будут располагаться по адресу:
«Гранд Отель Казань», ул. Петербургская, д.1

КОНТАКТЫ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ОРГКОМИТЕТА:

Анохин Владимир Алексеевич

Заведующий кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России, главный внештатный специалист по инфекционным
заболеваниям у детей МЗ РТ, д.м.н., профессор, (г. Казань)
anokhin56@mail.ru

Яшанин Дмитрий Анатольевич

Представитель тех.организатора по вопросам участия
+7 917 274 37 44
dir@mfmt.ru

Шарафутдинова Чулпан Ильдаровна

Представитель тех.организатора по вопросам партнерского и спонсорского
взаимодействия
+7 927 035 53 25
chulpan-reklama@yandex.ru

Опухоли центральной нервной системы у детей: тренды последнего десятилетия

Х.М. Вахитов¹, А.Р. Волкова¹, Р.З. Шаммасов², Е.И. Низамутдинова², Э.В. Кумирова³,
И.В. Осипова²

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

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

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Central nervous system tumors in children: trends of the past decade

Kh.M. Vakhitov¹, A.R. Volkova¹, R.Z. Shammassov², E.I. Nizamutdinova², E.V. Kumirova³,
I.V. Osipova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

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

³Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

В статье представлены данные о современном состоянии отечественной детской нейроонкологической службы и освещены основные тенденции ее развития за последнее десятилетие. Авторы обобщили и проанализировали сведения о распространенности злокачественных новообразований центральной нервной системы у детей в Республике Татарстан в сравнительном аспекте с данными крупных многоцентровых исследований. Представлена возрастно-половая, гистомолекулярная структура опухолей центральной нервной системы через призму новой классификации Всемирной организации здравоохранения от 2016 г., определившей особенности направлений развития будущих систем учета, диагностики, лечения и реабилитации детей с опухолями головного и спинного мозга.

Ключевые слова: дети, злокачественные новообразования центральной нервной системы, структура, классификация.

Для цитирования: Вахитов Х.М., Волкова А.Р., Шаммасов Р.З., Низамутдинова Е.И., Кумирова Э.В., Осипова И.В. Опухоли центральной нервной системы у детей: тренды последнего десятилетия. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 135–138. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-135-138

The article presents the current state of the domestic children's neuro-oncological system; also it highlights the main development trends over the past decade. The authors summarize, analyze and compare data on the prevalence of malignant neoplasms of the central nervous system in children in the Republic of Tatarstan with the data of large-scale multicenter studies. The article presents the age-sex, histological and molecular structure of the central nervous system tumors through the prism of the new World Health Organization classification dd 2016, which determines the trends in the development of future systems for recording, diagnosis, treatment and rehabilitation of children with brain and spinal tumors.

Key words: children, malignant neoplasms of the central nervous system, structure, classification.

For citation: Vakhitov Kh.M., Volkova A.R., Shammassov R.Z., Nizamutdinova E.I., Kumirova E.V., Osipova I.V. Central nervous system tumors in children: trends of the past decade. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 135–138 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-135-138

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Вахитов Хаким Муратович – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-3643-2300

e-mail: vhakim@mail.ru

Волкова Алина Рамиловна – асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-5323-3586

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Шаммасов Рафаэль Закариевич – онколог Детской республиканской клинической больницы,

ORCID: 0000-0001-8982-8637

Низамутдинова Елена Игоревна – врач-гематолог Детской республиканской клинической больницы,

ORCID: 0000-0002-4859-8342

Осипова Илья Вагизовна – врач-гематолог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9833-5156

420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Кумирова Элла Вячеславовна – д.м.н., врач-детский онколог, зав. отделом нейроонкологии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: 0000-0001-6125-2410

117997 Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

Несмотря на появление новых возможностей в области диагностики и лечения злокачественных новообразований, сохраняется тенденция к росту онкологической заболеваемости. Так, за период с 2007 по 2017 г. число случаев онкологических заболеваний у взрослых выросло более чем на 30%. Аналогичная тенденция прослеживается и в детском возрасте. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. общая заболеваемость раком увеличится еще на 20% [1].

По данным многочисленных многоцентровых клинических исследований, детские злокачественные новообразования составляют почти 17 на 100 тыс. детского населения [2–4]. Анализ заболеваемости в Республике Татарстан (РТ) с 2008 по 2018 г. показал, что в последние годы имеется тенденция к росту общего числа детей со злокачественными новообразованиями: заболеваемость составляла 12,9 и 15,8 на 100 тыс. населения в 2008 и 2018 гг. соответственно.

Среди солидных злокачественных образований у детей наиболее часто встречаются опухоли центральной нервной системы (ЦНС). Их частота составляет от 2,6 до 5,6 на 100 тыс. детского населения [5–7]. В структуре онкологической заболеваемости детского возраста на их долю приходится около 18% [2]. В РТ первичные злокачественные опухоли ЦНС занимают второе место среди всех детских онкологических заболеваний, следуя за злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственной им тканей. По данным нашего анализа за 2008–2018 гг., злокачественные новообразования ЦНС составляли от 8,6 до 26% всех случаев детского рака в РТ, а общая заболеваемость варьирует от 1,4 до 3,7 случая на 100 тыс. детского населения. При этом в разные годы у мальчиков она составляла от 1 до 3, а у девочек – от 0,8 до 4,5 случая на 100 тыс. Пик заболеваемости с небольшим преобладанием мальчиков отмечался в возрасте до 6 лет. Таким образом, наши данные в целом сопоставимы с данными зарубежных и отечественных эпидемиологических исследований [3, 4]. По нашему мнению, это результат совершенствования региональных систем учета детских злокачественных новообразований, цель таких систем – отражение современных международных критериев.

Среди злокачественных новообразований ЦНС у детей наиболее распространены супратенториальные опухоли (25% случаев), затем следуют опухоли мозжечка – 20%, ствола мозга – 12%, супраселлярной области – 8%, черепных нервов – 6,4%, желудочков – 6,4%, спинного мозга – 4,3% [8, 9]. По нашим данным, опухоли ЦНС у детей в РТ (2008–2018 гг.) в 40% случаев были расположены супратенториально, в 46% – инфратенториально, в 5% – в спинном мозге, в 8% случаев наблюдалось поражение головного мозга выше и ниже намета мозжечка.

Благодаря внедрению в широкую клиническую практику новых молекулярно-генетических методов и иммуногистохимии удалось разделить злокачественные новообразования ЦНС на разнообразные гистомолекулярные группы. В детском возрасте чаще всего диагностируются глиомы (50%) и эмбриональные новообразования (12%), большинство из которых представлены медуллобластомами, особенно часто встречающимися у детей младше 4 лет. Известно, что до 15 лет преобладают эмбриональные опухоли и астроцитомы различной степени дифференцировки, остальные варианты встречаются редко. У подростков частота эмбриональных опухолей уменьшается, и возрастает число новообразований, характерных для взрослых [10]. Данная тенденция также подтверждается результатами собственных исследований по ретроспективному анализу случаев возникновения злокачественных новообразований ЦНС у детей от 0 до 17 лет включительно в РТ за период с 2008 по 2018 г.

Важным шагом в совершенствовании диагностических и лечебных подходов к опухолям ЦНС стала принятая ВОЗ в 2016 г. «Классификация опухолей центральной нервной системы», в основу которой легли не только гистологическое строение того или иного новообразования, но и его наиболее важная молекулярно-генетическая характеристика, или хромосомная aberrация, что изменило схему постановки диагноза глиом, медуллобластом и других эмбриональных опухолей [11]. Проведенная структуризация первичных новообразований ЦНС у детей в РТ, выявленных за период с 2008 по 2018 г., позволила сгруппировать отдельные случаи в соответствии с новой классификацией ВОЗ от 2016 г., что может стать основой для унификации дальнейших клинических и эпидемиологических исследований. Эмбриональные опухоли составили 28% всех проанализированных эпизодов, диффузные астроцитарные и олигодендроглиальные – 16,5%, другие астроцитарные – 16%, эпендимарные – 13%, герминовые опухоли – 4,8%, опухоли черепных и спинных нервов – 1,6%, менингиомы – 1%, нейрональные и смешанные нейронально-глиальные опухоли – 0,5%, метастатические – 0,5%. В оставшихся 17% оказались неуточненные виды новообразований ЦНС.

Детальный и стратифицированный статистический анализ заболеваемости, выживаемости и смертности при опухолях ЦНС стал возможен благодаря реализации проектов по созданию федеральных и региональных канцер-регистров, которые также позволяют оценить уровни риска развития того или иного злокачественного новообразования в различных группах населения. В последнее десятилетие в работу популяционных канцер-регистров активно внедряются международные стандарты и рекомендации. Представляя собой специальные программы сбора, хранения и анализа информации о раке в определенной популяции, они позволяют оценить выживаемость в регионах в зависимости от вида лечения и своевременности проведения диагностических мероприятий в каждом конкретном случае и в регионе в целом. Трендом последнего десятилетия является анализ объединенных данных канцер-регистров, при котором оцениваются популяционные показатели заболеваемости, смертности, выживаемости и их тенденции. Так, программа SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) обрабатывает данные восемнадцати регистров США, характеризуя распределение во времени заболеваемости, распространенности и смертности при всех видах злокачественных новообразований в соответствующих регионах. В программе SEER показатель заболеваемости раком стандартизирован по возрасту, что корректирует распределение случаев рака внутри или среди групп населения и позволяет сравнивать показатели заболеваемости между группами различных рас и гео-

графических местоположений [12, 13]. Важно отметить отсутствие единого методологического подхода по учету распространенности и структуры новообразований у детей, что создает трудности во взаимодействии канцер-регистров не только экономически развитых, но и развивающихся стран.

В последние 20 лет в Российской Федерации функционирует канцер-регистр, который состоит из двух звеньев. Первое представляет собой территориальные системы учета, функционирующие на базе онкодиспансеров, второе звено — федеральный регистр, аккумулирующий все сведения субъектов РФ, в том числе по детскому населению. К сожалению, в настоящее время отдельный детский канцер-регистр не сформирован как на федеральном, так и на региональном уровнях. Его создание — актуальная задача современной онкологической службы, в том числе в РТ [13].

Современная тенденция онкологии в целом и нейроонкологии в частности состоит в стремлении к ранней диагностике новообразований, что позволяет значительно улучшить прогноз и повысить выживаемость пациентов. Важное направление отечественной нейроонкологии — внедрение в практику передовых молекулярно-генетических методов диагностики. В настоящее время представляет большой интерес разработка стратегий прогнозирования тяжести течения, ответа на терапию и исходов опухолей ЦНС. Перспективным считается изучение различных молекулярно-генетических маркеров, например гена *APEX*, участвующего в формировании рефрактерности к радиотерапии у пациентов с эмбриональными опухолями ЦНС. Этот ген кодирует апуриновую эндонуклеазу — фермент, представляющий собой мультифункциональный протеин, который вовлечен в процессы репарации ДНК. Он инициирует удаление фрагментированной дезоксирибозы и интактных участков и имеет большое значение в формировании резистентности к лучевой терапии. Таким образом, исследование гена *APEX* может стать важным в детской онкологии с целью прогнозирования ответа на программную терапию у детей с эмбриональными опухолями ЦНС.

Совершенствование методов лучевой диагностики в нейроонкологии и внедрение новых анестезиологических пособий определили тенденцию к увеличению количества радикальных операций с тотальным удалением опухоли [14]. В течение последнего десятилетия в программном лечении детских опухолей головного мозга все большее значение приобретает высокодозная терапия с поддержкой собственными стволовыми клетками — аутотрансплантацией.

Основная задача онкологической службы в настоящее время состоит в индивидуализации терапии. Это нашло отражение и в разработке новых подходов в лечении, например, терапия медуллобластом учитывает группу риска и возраст пациента, напрямую зависит от М-стадии, гистологического варианта, объема операции, а также строится с учетом различных молекулярно-генетических факторов [8].

Одной из новых тенденций в детской нейроонкологии остается широкое использование такого критерия оценки эффективности лечения, как качество жизни больного. В связи с этим важную роль играет реабилитация пациентов. В последнее время она стала важнейшим компонентом, отражающим общие тенденции к индивидуализации тактики восстановительных мероприятий [14]. Следует отметить, что современная качественная нейроонкологическая помощь требует мультидисциплинарного подхода с участием нейрохирургов, онкологов, педиатров, неврологов, ортопедов, врачей-реабилитологов, а также врачей функциональной, лучевой и лабораторной диагностики.

Таким образом, современная детская онкология находится на важном этапе своего развития, позволяющем индивидуализировать диагностическую и лечебную тактику у детей с опухолями ЦНС. Командный подход, совершенствование нейровизуализации, внедрение молекулярно-генетического анализа и таргетного воздействия на злокачественное новообразование у детей различных возрастных групп, на наш взгляд, позволяют улучшать исходы и прогноз раковых заболеваний. Описанные тренды определяют дальнейшие перспективы развития детской нейроонкологии и соответствуют общим мировым тенденциям.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Fitzmaurice C., Abate D., Abbasi N., Abbastabar H., Abd-Allah F., Abdel-Rahman O. et al.; Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2019; 5(12): 1749–1768. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.2996
2. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. *Онкопедиатрия* 2014; 1: 7–12. [Men T.Kh., Polyakov V.G., Aliyev M.D. Epidemiology of malignant neoplasms in children in Russia. *Onkopediatriya (Oncopediatrics)* 2014; 1: 7–12. (in Russ.)]
3. Ward E., De Santis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(2): 83–103. DOI: 10.3322/caac.21219
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2019; 222–223. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: MSROI named after P.A. Herzen, 2019; 222–223. (in Russ.)]. http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2018.pdf
5. Arora R.S., Alston R.D., Eden T.O., Estlin E.J., Moran A., Jillian M. Birch. Age-incidence patterns of primary CNS tu-

- mors in children, adolescents, and adults in England. *Neuro-Oncol* 2009; 11(4): 403–413. DOI: 10.1215/15228517-2008-097
6. *Kaatsch P., Rickert C.H., Kuhl J. Schüz J., Michaelis J.* Population – based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer* 2001; 92(12): 3155.
 7. *Ostrom Q.T., Gittleman H., Fulop J., Liu M., Blanda R., Kromer C., Wolinsky Y. et al.* Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neuro-Oncol* 2016; 18(1 Suppl): i1–i50. DOI: 10.1093/neuonc/nov189
 8. *Кумирова Э.В.* Новые подходы в диагностике опухолей центральной нервной системы у детей. *Российский журнал детской онкологии и гематологии* 2017; 4: 37–45. [*Kumirova E.V.* New approaches in the diagnosis of tumors of the central nervous system in children. *Rossiiskii zhurnal detskoi onkologii i gematologii* 2017; 4: 37–45. (in Russ.)]
 9. *Chiang J.S., Ellison D.W.* Molecular pathology of pediatric central nervous system tumours. *J Pathol* 2017; 241(2): 159–172. DOI: 10.1002/path.4813
 10. *Желудкова О.Г.* Лечение опухолей головного мозга у детей. *Врач* 2011; 12: 22–27. [*Zheludkova O.G.* Treatment of brain tumors in children. *Vrach* 2011; 12: 22–27. (in Russ.)]
 11. *Мацко Д.Е., Мацко М.В., Имянитов Е.Н.* Нейроонкология. *Практическая онкология* 2017; 18(1): 103–113. [*Matsko D.E., Matsko M.V., Imyanitov E.N.* Neuro-oncology. *Prakticheskaya onkologiya* (Practical Oncology) 2017; 18(1): 103–113. (in Russ.)]
 12. *Duggan M.A., Anderson W.F., Altekruze S., Penberthy L., Sherman M.E.* The Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program and pathology. *Am J Surg Pathol* 2016; 40(12): e94–102. DOI: 10.1097/pas.0000000000000749
 13. *Минаков С.Н., Левина Ю.В., Простов М.Ю.* Популяционный раковый регистр. Функциональные возможности, задачи и существующие проблемы. *Злокачественные опухоли* 2019; 9(1): 6–9. [*Minakov S.N., Levina Yu.V., Prostov M.Yu.* Population based cancer register. Functionality, challenges, and existing problems. *Zlokachestvennye opukholi* (Malignant tumours) 2019; 9(1): 6–9. (in Russ.)] DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-1-6-9
 14. *Рябов С.Ю., Мидленко А.И., Машин В.В., Горбунов В.И., Ишматов Р.Ф., Червонный Д.С. и др.* Возможности и результаты лечения опухолей головного мозга у детей. *Современные проблемы науки и образования* 2015; 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17339> (дата обращения: 26.06.2020) [*Ryabov S.Yu., Midlenko A.I., Mashin V.V., Gorbunov V.I., Ishmatov R.F., Chervonny D.S. et al.* Possibilities and results of treatment of brain tumors in children. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* (Modern problems of science and education) 2015; 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=17339> (date of request: 26.06.2020) (in Russ.)]

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Применение статинов при семейной гиперхолестеринемии у детей

Д.И. Садыкова¹, М.А. Школьникова², Л.Ф. Галимова^{1,3}, Е.С. Слестникова^{1,3}

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

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

³ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», Казань, Россия

Use of statins in children with familial hypercholesterolemia

D.I. Sadykova¹, M.A. Shkolnikova², L.F. Galimova^{1,3}, E.S. Slastnikova^{1,3}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

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

³Republican Children's Clinical Hospital, Kazan, Russia

Семейная гиперхолестеринемия — самое распространенное генетическое заболевание в мире. Характеризуется повышением в организме уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности с детства. Оптимальными признаны диагностика и начало терапии заболевания в детском возрасте до появления осложнений, таких как аортальный стеноз, атеросклеротические изменения стенок артерий. Для лечения в качестве препаратов первой линии рекомендованы статины. Однако ввиду немногочисленного опыта мнения среди клиницистов относительно возраста начала липидснижающей терапии различаются. В настоящем обзоре предпринята попытка критически изучить имеющиеся данные мировой литературы, касающиеся применения статинов у детей с семейной гиперхолестеринемией, их эффективности и безопасности.

Ключевые слова: дети, семейная гиперхолестеринемия, общий холестерин, липопротеины низкой плотности, лечение, статины, эффективность, побочное действие.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Школьникова М.А., Галимова Л.Ф., Слестникова Е.С. Применение статинов при семейной гиперхолестеринемии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(5): 139–144. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-139-144

Familial hypercholesterolemia is the most common genetic disease in the world. It is characterized by an increase in the level of total cholesterol and low-density lipoproteins since childhood. It is desired to diagnose and start treatment in childhood prior to development of complications, such as aortic stenosis, atherosclerotic changes in the artery walls. Statins are recommended as the first-line medications. However, due to limited experience, the clinicians have different opinions regarding the age of initiation of hypolipidemic therapy. The article is aimed to critically examine the data on the use of statins in children with familial hypercholesterolemia, their effectiveness and safety available in the world literature.

Key words: children, familial hypercholesterolemia, total cholesterol, low density lipoproteins, treatment, statins, efficacy, side effects.

For citation: Sadykova D.I., Shkolnikova M.A., Galimova L.F., Slastnikova E.S. Use of statins in children with familial hypercholesterolemia. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65(5): 139–144 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-139-144

Гиперхолестеринемия занимает важное место среди факторов сердечно-сосудистой смертности [1]. Известно, что уровень липидов в 40–60% случаев обусловлен генетическими причинами [2]. Семейная гиперхолестеринемия — одно из самых

распространенных наследственных заболеваний: его распространенность составляет 1:200–1:500 в общей популяции [3]. Предположительное число лиц с гетерозиготной формой болезни в России должно составлять около 1 млн [4]. Несмотря на высокую актуальность раннего выявления заболевания, в нашей стране оно диагностируется менее чем у 1% от ожидаемого числа больных. Оптимальными считаются диагностика и начало терапии заболевания в детском возрасте до появления осложнений, таких как аортальный стеноз, атеросклеротические изменения стенок артерий. Для лечения в качестве препаратов первой линии рекомендованы статины, однако опыт их применений у детей немногочислен и требует специального анализа.

Статины представляют собой ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилового кофермента А, ограничивающие скорость синтеза эндогенного холестерина. Это приводит к снижению содержания внутриклеточного холестерина и уровня циркулирующих липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 000-0002-6662-3548
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Школьникова Мария Александровна — д.м.н., проф., науч. рук. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7115-0186.

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Галимова Лилия Фаридовна — к.м.н., врач Детской республиканской клинической больницы, асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5576-5279
e-mail: lilul1@inbox.ru

Слестникова Евгения Сергеевна — врач Детской республиканской клинической больницы, асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-1732-7443

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

в крови. Помимо гиполипидемического действия, статины оказывают влияние на атеросклеротическую бляшку (уменьшают ее размер, стабилизируют поверхность, тем самым снижая риск разрыва и изъязвления), а также на факторы воспаления и функцию эндотелия (плейотропные эффекты) [5]. Основная цель назначения статинов при семейной гиперхолестеринемии – снижение риска и темпов развития атеросклероза и ишемической болезни сердца, чтобы максимально отсрочить наступление сердечно-сосудистых катастроф. Следует отметить, что применение статинов среди взрослого населения, как правило, не вызывает сомнений, тогда как фармакотерапия гиперхолестеринемии в педиатрии вызывает вопросы у врачей и родителей относительно ее эффективности, долгосрочной перспективы и возможных осложнений.

Об эффективности статинов при семейной гиперхолестеринемии в первую очередь можно судить по степени снижения уровня ЛПНП в сыворотке крови. Европейским и Международным обществами атеросклероза было заявлено, что исходя из имеющихся данных гипотеза атерогенеза, связанная с высоким уровнем ЛПНП, более не является гипотезой и может считаться доказанным фактом [6]. Рандомизированные исследования показывают, что влияние ЛПНП на развитие атеросклеротических заболеваний сосудов определяется не только абсолютным уровнем холестерина ЛПНП, но и его кумулятивным воздействием на артериальную стенку [6–8]. Известно, что накопительный эффект ЛПНП увеличивается с возрастом и составляет у здорового человека к 55 годам 160 ммоль. В отсутствие лечения пациенты с семейной гиперхолестеринемией достигают этого значения уже с 35 лет. Было показано, что начало терапии статинами с 18 лет позволяет отсрочить данную кумулятивную нагрузку к 48 годам жизни. При приеме статинов с 10 лет накопление ЛПНП 160 ммоль достигается лишь к 53 годам, что приближается к показателям здоровых людей [9].

Продемонстрировано клинически значимое снижение уровня холестерина ЛПНП у детей с семейной гиперхолестеринемией, принимающих статины, по сравнению с детьми, получавшими плацебо. При этом степень снижения варьировала в зависимости от дозы и применяемого препарата. В работе S.V. Clauss и соавт. (2005) [10] описан опыт применения ловастатина у девочек с семейной гиперхолестеринемией в дозе 20/40 мг/сут в течение 24 нед. Авторы пришли к выводу, что в группе ловастатина наблюдалось достоверное снижение уровня холестерина ЛПНП от исходного на 23–27%, общего холестерина – на 17–22% и аполипопротеина В – на 20–23%. В другом исследовании применение правастатина по сравнению с плацебо у детей с семейной гиперхолестеринемией младше 14 лет в дозе 20 мг/сут

и старше 14 лет – в дозе 40 мг/сут при длительности терапии 104 нед снижение уровня холестерина ЛПНП достигало 24,1% [11]. Ряд работ был посвящен опыту применения аторвастатина в детском возрасте. Было показано, что назначение аторвастатина в дозе 20/40 мг/сут по сравнению с плацебо в течение 6–48 мес привело к достоверному снижению холестерина ЛПНП в среднем на 32–39%, общего холестерина на 32%, триглицеридов на 12% и аполипопротеина В на 34% [12–14]. При этом следует отметить, что в одном из исследований констатировали статистически значимое повышение уровня холестерина ЛПВП на 2,8% [12]. В исследовании H.J. Avis и соавт. (2010) [15], изучавших эффективность применения розувастатина у детей с семейной гиперхолестеринемией по сравнению с плацебо, выявлено снижение уровней холестерина ЛПНП, общего холестерина и аполипопротеина В для всех трех доз (5 мг, 10 мг и 20 мг) при длительности приема 12 нед. Таким образом, в целом результаты исследований по оценке результатов применения статинов при семейной гиперхолестеринемии демонстрируют эффективность статинов для снижения уровней холестерина ЛПНП и общего холестерина у детей.

Другой важной конечной точкой определения эффективности статинов считается толщина комплекса интима-медиа – клинически значимого маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Отмечается, что толщина комплекса интима-медиа у детей зависит от возраста, пола и уровня холестерина ЛПНП [16]. У детей с семейной гиперхолестеринемией выявлено гораздо более быстрое, чем у здоровых братьев и сестер, увеличение этого параметра с возрастом [17]. В настоящее время существует ряд исследований, демонстрирующих влияние статинов на уменьшение толщины комплекса интима-медиа. M.J. Braamskamp и соавт. [18] установили, что в случае начала терапии статинами при семейной гиперхолестеринемии с возраста 12 лет утолщение комплекса интима-медиа у детей происходит медленнее, чем у сверстников с семейной гиперхолестеринемией, не принимающих статины. Авторы пришли к выводу, что раннее начало лечения статинами способно задерживать атеросклеротические изменения в сосудах у подростков и молодых людей [18]. Терапия статинами также положительно влияет на такие маркеры атеросклероза, как потокзависимая вазодилатация. В исследовании S. De Jongh и соавт. (2002) [19] выявлено, что на фоне 28-недельного лечения симвастатином потокозависимая вазодилатация достоверно улучшилась в среднем на 4% у детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией по сравнению с таковой у здоровых сверстников, получавших плацебо.

Необходимость длительных исследований по оценке эффективности статинов в детском возрасте неоднократно подчеркивалась. В октябре 2019 г.

группой ученых опубликованы результаты самого длительного на сегодняшний день наблюдения за детьми с семейной гиперхолестеринемией, принимающими статины [8]. Под наблюдением в течение 20 лет находились 214 пациентов с этим заболеванием и их 95 здоровых братьев и сестер. Выявлено, что больные, принимающие статины, достоверно не отличались от их здоровых сиблингов по увеличению толщины комплекса интима-медиа. При этом частота развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от них в возрасте 39 лет среди пациентов с семейной гиперхолестеринемией была ниже, чем среди их родителей, страдающих этим заболеванием, и составила 1% против 26% и 0 против 7% соответственно. Данные исследования позволяют обосновать необходимость применения статинов с целью первичной профилактики осложнений и увеличения продолжительности жизни у детей с семейной гиперхолестеринемией. Эффективность лечения зависит от дозы препаратов и возраста начала терапии. Авторы этих и ряда других клинических исследований подчеркивают необходимость начала терапии статинами в возрасте 8–10 лет [9, 20–23].

В клинической практике наряду с ростом частоты применения статинов все чаще предметом исследования служат их побочные эффекты. У взрослых к побочным эффектам, связанным со статинами, относятся повышение уровня печеночных трансаминаз, креатинкиназы и рабдомиолиз [24]. Основные опасения в педиатрической популяции вызывают риск развития миалгий, а также возможное влияние статинов на функцию печени [13, 19], холестерин-зависимую выработку стероидных гормонов в половых железах и надпочечниках [24] и энергетический обмен [25], а также рост ребенка [26].

В ряде исследований при применении статинов у детей с семейной гиперхолестеринемией отмечают возникновение мышечных болей: при приеме правастатина они развивались в течение 3 мес в 9,3% случаев [18], а при приеме правастатина и аторвастатина – на протяжении 48 мес в 12,2% случаев [12]. Такая распространенность побочных эффектов в виде поражения мышц выше, чем у взрослых, которые испытывают миалгию только в 1,5–5% случаев [27]. В связи с этим авторы сделали выводы, что большинство представленных случаев побочного действия статинов на скелетную мускулатуру у детей могут быть не миалгиями, напрямую связанными с приемом статинов, а «болями роста» и субъективными ощущениями ребенка. Метаанализ 6 исследований по оценке эффективности и безопасности статинов у детей с семейной гиперхолестеринемией с общим числом участников исследований 798 при длительности лечения статинами от 12 до 104 нед не выявил статистически значимого увеличения числа побочных эффектов, в том числе миалгий, при назначении статинов по сравнению с плацебо [28]. Европейское

общество атеросклероза рекомендует измерять уровень креатинфосфокиназы (КФК) до лечения и через 1–3 мес после начала терапии статинами [29] с целью контроля возможного возникновения миалгий.

К изучаемым побочным явлениям, в отношении которых сохраняется настороженность, относится гепатотоксичность. В нескольких исследованиях с общим числом участников 943 ребенка с семейной гиперхолестеринемией, принимающих статины, изучалось влияние статинов на функцию печени [30, 31]. Авторы подчеркивают отсутствие достоверных различий по частоте нарушений активности печеночных трансаминаз при лечении статинами и приеме плацебо. Это подтверждает хорошую переносимость препаратов. Европейское общество атеросклероза рекомендует измерять уровни аланин- и аспартатаминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) до начала терапии статинами, а затем каждые 3 мес на фоне лечения, если в анамнезе имеются заболевания печени или отмечалось увеличение уровня печеночных трансаминаз более чем в 3 раза от верхней границы нормы [32].

К не менее обсуждаемым среди возможных побочных действий статинов относятся расстройства полового созревания. Рандомизированные исследования по оценке эффективности и безопасности применения статинов у детей с семейной гиперхолестеринемией не обнаружили признаков нарушения полового созревания при применении правастатина в дозе 20/40 мг/сут длительностью 104 нед [9] и питавастатина в дозе 1 мг/2 мг/4 мг/сут в течение 12 нед [18]. S.V. Clauss (2005) [10] в своей статье выразил теоретические опасения относительно использования у девочек-подростков статинов с потенциальным воздействием на гормоны гипофиза (лютеинизирующий гормон и фолликулостимулирующий гормон), менструальный цикл и физическое развитие. Однако в 24-недельном исследовании, в ходе которого девочки-подростки с семейной гиперхолестеринемией принимали ловастатин в дозе 20/40 мг/сут, эти побочные эффекты не зарегистрированы [33]. Ряд исследователей также продемонстрировали безопасность применения препаратов (правастатин, аторвастатин, розувастатин) у детей в течение аналогичного 2-летнего периода [10, 19, 34].

В последние годы активно обсуждается вероятность увеличения риска развития сахарного диабета 2-го типа при длительном приеме статинов у взрослых в общей популяции. В исследовании J. Besseling и соавт. (2015), включающем более 63 тыс. пациентов с семейной гиперхолестеринемией, принимающих статины, показано, что распространенность сахарного диабета 2-го типа в этой группе была значительно ниже, чем у их родственников (1,75% против 2,93%; $p < 0,05$) [35]. Проспективное 10-летнее наблюдение за 194 детьми с семейной гиперхолестеринемией, получавшими статины, выявило один новый случай

сахарного диабета 2-го типа без достоверных различий по заболеваемости у их 83 сиблингов без семейной гиперхолестеринемии [36]. N. Joусе и соавт. (2017) [37] также показали отсутствие достоверных различий по частоте развития сахарного диабета 2-го типа среди детей, принимающих статины, в сравнении с детьми, не получающими препараты этой группы.

Таким образом, следует отметить, что возникновение побочных эффектов при применении статинов у детей полностью исключить невозможно. Однако анализ исследований, проведенных в этом направлении, подчеркивает низкую вероятность их появления. Ключевым при назначении ребенку с семейной гиперхолестеринемией статинов является тщательный мониторинг жалоб, клинического состояния и ряда биохимических маркеров в крови (АлАТ, АсАТ, КФК). Необходима также возможность мониторинга состояния пациента с оперативной коррекцией препарата и получаемой ребенком дозы.

Отдельные разделы, посвященные применению статинов в детском возрасте, представлены в наиболее часто цитируемых клинических рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий: американских [38], японских [20] и австралийских [21]. В 2019 г. опубликованы результаты исследования, проведенного в 8 европейских странах (Норвегия, Великобритания, Чехия, Португалия, Греция, Австрия, Нидерланды, Бельгия), посвященного сравнению тактики и результатов лечения семейной гиперхолестеринемии в общей выборке из 3064 детей. Показано, что доля детей, принимающих статины, увеличивается с возрастом и к 15-летнему возрасту уже 79% пациентов в этих странах принимают статины [39]. Цели для детей старше 10 лет состоят в достижении уровня ЛПНП <3,5 ммоль/л (<135 мг/дл), в младшем возрасте – снижении этого показателя на $\geq 50\%$. В США и Европе для применения у детей с семейной гиперхолестеринемией одобрены симвастатин, ловастатин, аторвастатин, правастатин, флувастатин и розувастатин. В США все перечисленные статины разрешены с 10 лет, за исключением правастатина, который рекомендован с 8 лет. В Европе розувастатин одобрен с 6 лет, в Австралии аторвастатин разрешен у детей с 6 лет. Терапию статинами рекомендовано начинать с малых доз и увеличивать ее до достижения

поставленных целей [29] с возможным увеличением до максимально допустимой дозы в детском возрасте, установленной для каждого из препаратов. Эта доза составляет для правастатина 20 мг для детей младше 13 лет и 40 мг – до 18 лет; для розувастатина – 10 мг до 9 лет и 20 мг – до 18 лет; для аторвастатина – 40 мг независимо от возраста [12].

Результаты проведенных в последние годы рандомизированных исследований, посвященных эффективности и безопасности применения статинов у детей с семейной гиперхолестеринемией, легли в основу совместных рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза [29]. В 2018 г. были опубликованы российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии [40]. Данные рекомендации служат основным документом в работе детского кардиолога и педиатра при наблюдении за детьми с семейной гиперхолестеринемией. Согласно этим рекомендациям лечение статинами должно рассматриваться у детей с возраста 8–10 лет при гетерозиготной форме заболевания.

Особая осторожность должна быть проявлена в отношении детей с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии, при которой гиполипидемическую терапию необходимо начинать как можно раньше, сразу после постановки диагноза. Рекомендуется назначать терапию максимально переносимыми дозами статинов в комбинации с другими липидснижающими препаратами с целью наибольшего снижения уровня холестерина ЛПНП [40].

Таким образом, начало липидснижающей терапии при семейной гиперхолестеринемии с детства имеет большое значение для снижения кумулятивного эффекта ЛПНП и увеличения продолжительности жизни пациента. Отвечая на вопросы, касающиеся терапии детей с дислипидемиями, следует учитывать веские основания следовать международным рекомендациям и применять статины при семейной гиперхолестеринемии с возраста 8–10 лет с мониторингом рекомендованных клинических и биохимических маркеров под наблюдением врача. В настоящее время существует необходимость продолжения рандомизированных исследований для доказательства пользы низкого уровня холестерина ЛПНП в течение *всей жизни* у пациентов с семейной гиперхолестеринемией.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Mathers C.D., Iburg B.K., Fat M.D., Shibuya K., Inoue M., Stein C. et al. Global Burden of Disease in 2002: data sources, methods and results. Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper No. 54 World Health Organization December 2003. <https://www.who.int/healthinfo/paper54.pdf>.
- Weiss L.A., Pan L., Abney M., Ober C. The sex-specific genetic architecture of quantitative traits in humans. *Nature Genetics* 2006; 38(2): 218–222. DOI: 10.1038/ng1726
- Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A., Buroker A.B., Goldberger Z.D., Hahn E.J. et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 140(11): e596–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000678
- Ежов М.В., Близнюк С.А., Тмоян Н.А., Рожкова Т.А., Дуляков Д.В., Сальченко В.А. и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень

- высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гипоплипидемической терапии (РЕНЕССАНС). Российский кардиологический журнал 2019; 5: 7–13. [Yezhov M.V., Bliznyuk S.A., Tmoyan N.A. Rozhkova T.A., Duplyakov D.V., Salchenko V.A. et al. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal (Russian Journal of Cardiology) 2019; 5: 7–13. (in Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2019-5-7-13
5. Классификация и эффекты статинов. [Электронный ресурс]. <https://noatero.ru/ru/klassifikaciya-i-effekty-statinov> [Classification and effects of statins. [Electronic resource]. <https://noatero.ru/ru/klassifikaciya-i-effekty-statinov> (in Russ.)]
 6. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckner E. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–2472. DOI:10.1093/eurheartj/ehx144
 7. Grundy S.M., Arai H., Barter P., Bersot T.P., Betteridge D.J., Carmena R. et al. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia – full report. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 29–60. DOI: 10.1016/j.jacl.2013.12.005
 8. Luirink I.K., Wiegman A., Kusters D.M., Hof M.H., Groothoff J.W., de Groot E. et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 2019; 381(16): 1547–1556. DOI: 10.1056/nejmoa1816454
 9. Wiegman A., Gidding S.S., Watts G.F., Chapman M.J., Ginsberg H.N., Cuchel M. et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 36(36): 2425–2437. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv157
 10. Clauss S.B., Holmes K.W., Hopkins P., Stein E., Cho M., Tate A.C. et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 2005; 116: 682–688. DOI: 10.1542/peds.2004-2090
 11. Wiegman A., Hutten B.A., de Groot E., Rodenburg J., Baccar H., Buller H. R. et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2014; 292: 331–337. DOI: 10.1001/jama.292.3.331
 12. Mamann N., Lemale J., Karsenty A., Dubern B., Girardet J.-P., Tounian P. Intermediate-Term Efficacy and Tolerance of Statins in Children. *J Pediatr* 2019; 210: 161–165. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.03.032
 13. McCrindle B.W., Ose L., Marais A.D. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2013; 142: 74–80. DOI: 10.1016/j.accreview.2003.09.056
 14. Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P.T., Humphries S.E., Tonstad S., Wiegman A. et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2019; 11: CD006401. DOI: 10.1002/14651858.cd006401.pub5
 15. Avis H.J., Hutten B.A., Gagné C., Langslet G., McCrindle B.W., Wiegman A. et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin Therapy for Children With Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(11): 1121–1126. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.042
 16. Raitakari O.T., Juonala M., Kahonen M., Taittonen L., Laihtinen T., Maki-Torkko N. et al. Cardiovascular risk factors in children and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003; 290: 2277–2283. DOI: 10.1001/jama.290.17.2277
 17. Kusters D.M., Wiegman A., Kastelein J.J.P., Hutten B.A. Carotid Intima-Media Thickness in Children With Familial Hypercholesterolemia. *Circulation Res* 2013; 114(2): 307–310. DOI: 10.1161/circresaha.114.301430
 18. Braamskamp M.J., Hutten B.A., Wiegman A. Early initiation of statin treatment in children with familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26(3): 236–239. DOI: 10.1097/mol.0000000000000177
 19. De Jongh S., Lilien M.R., op't Roodt J., Stroes E.S., Bakker H.D., Kastelein J.J. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(12): 2117–2121. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02593-7
 20. Harada-Shiba M., Ohta T., Ohtake A., Ogura M., Dobashi K., Nohara A. et al. Guidance for Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25(6): 539–553. DOI: 10.5551/jat.14621
 21. Watts G., Gidding S., Wierzbicki A., Toth P. P., Alonso R., Brown W.V. et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Inter J Cardiol* 2014; 171: 309–325. DOI: 1016/j.ijcard.2013.11.025
 22. Goldberg A.C., Hopkins P.N., Toth P.P., Ballantyne C.M., Rader D.J., Robinson J.G. et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5(3 Suppl): S1–8. DOI: 10.1016/j.jacl.2011.03.001
 23. Descamps O.S., Tenoutasse S., Stephenne X., Gies I., Beauloye V., Lebrethon M.C. et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis* 2011; 218(2): 272–280. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.016
 24. Kennedy M.J., Jellerson K.D., Snow M.Z., Zaccetti M.L. Challenges in the pharmacologic management of obesity and secondary dyslipidemia in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2013; 15: 335–342. DOI: 10.1007/s40272-013-0028-2
 25. De Ferranti S., Ludwig D.S. Storm over statins—the controversy surrounding pharmacologic treatment of children. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1309–1312. DOI: 10.1056/NEJMp0805953
 26. Wagner J.B. Children Are Not Small Adults: Specific Findings in Statin Exposure and Response in a Growing Population. *Clin Pharmacol Therap* 2019; 106(2): 278–280. DOI: 10.1002/cpt.1431
 27. Thompson P.D. Statin-Associated Myopathy. *JAMA* 2003; 289: 1681. DOI: 10.1001/jama.289.13.1681
 28. Avis H.J., Vissers M.N., Stein E.A. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1803–1810. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.145151
 29. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
 30. Desai N.K., Mendelson M.M., Baker A., Ryan H.H., Griggs S., Boghani M. et al. Hepatotoxicity of Statins as Determined by Serum Alanine Aminotransferase in a Pediatric Cohort With Dyslipidemia. *JPGN* 2019; 68; 2: 175–181. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002174
 31. Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P.T., Humphries S. E., Tonstad S., Wiegman A. et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2019(11): CD006401. DOI: 10.1002/14651858.CD006401.pub5

32. Wiegman A., Gidding S.S., Watts G.F., Chapman M.J., Ginsberg H.N., Cuchel M. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 36(36): 2425–2437. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv157
33. Shafiq N., Bhasin B., Pattanaik S., Pandhi P., Venkateshan S.P., Singh M. et al. A meta-analysis to evaluate the efficacy of statins in children with familial hypercholesterolemia. *Int J Clin Pharmacol Therap* 2007; 45: 548–555. DOI: 10.5414/CPP45548
34. Carreau V., Girardet J.P., Bruckert E. Long-term follow-up of statin treatment in a cohort of children with familial hypercholesterolemia. Efficacy and tolerability. *Pediatr Drugs*. 2011; 13: 267–275. DOI: 10.2165/11591650-000000000-00000
35. Besseling J., Kastelein J.J., Defesche J.C., Hutten B.A., Hovingh G.K. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2015; 313(10): 358–361. DOI: 10.1001/jama.2015.1206
36. Kusters D.M., Wiegman A., Kastelein J.J.P., Hutten B.A. Carotid Intima-Media Thickness in Children With Familial Hypercholesterolemia. *Circulation Res* 2013, 114(2): 307–310. DOI: 10.1161/circresaha.114.301430
37. Joyce N., Zachariah J.P., Eaton C.B., Trivedi A.N., Wellenius G.A. Statin Use and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. *Acad Pediatr* 2017; 17(5): 515–522. DOI: 10.1016/j.acap.2017.02.006
38. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139(25): e1082–e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
39. Ramaswami U., Futema M., Bogsrud M.P., Holven K.B., Roeters van Lennep J., Wiegman A. et al. Comparison of the characteristics at diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries. *Atherosclerosis* 2020; 292: 178–187. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.012
40. Клинические рекомендации. Семейная гиперхолестеринемия. 2018 г. https://noatero.ru/sites/default/files/proekt_klinicheskie_rekomendacii_sghs_mz_rf_18.01.pdf. [Clinical guidelines. Familial hypercholesterolemia. 2018 (in Russ.)]

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Питание при воспалительных заболеваниях кишечника у детей

А.А. Камалова¹, Э.Р. Сафина¹, Р.А. Низамова², М.Ш. Зайнетдинова², Э.М. Квитко²

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

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

Nutrition of children with inflammatory bowel disease

A.A. Kamalova¹, E.R. Safina¹, R.A. Nizamova², M.Sh. Zaynetdinova², E.M. Kvitko²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

В статье представлен обзор литературы, посвященный роли питания в развитии воспалительных заболеваний кишечника и современным методам диетотерапии при язвенном колите и болезни Крона.

Питание при воспалительных заболеваниях кишечника, язвенном колите и болезни Крона рассматривается в двух аспектах: в качестве возможного триггера заболевания и в качестве метода терапии. Питание, богатое фруктами, овощами, рацион с соотношением не более 5:1 ω -6: ω -3 жирных кислот и продолжительность грудного вскармливания 6–12 мес ассоциированы с уменьшением риска развития воспалительных заболеваний кишечника. Высокое содержание в рационе трансжиров, рафинированного сахара, муки высшего сорта, а также некоторых пищевых добавок и дефицит витамина D рассматриваются как факторы, предрасполагающие к развитию воспалительных заболеваний кишечника. Эффективность полного энтерального питания при болезни Крона служит весомым аргументом в пользу связи питания и воспалительных заболеваний кишечника.

Ключевые слова: дети, воспалительные заболевания кишечника, питание, язвенный колит, болезнь Крона.

Для цитирования: Камалова А.А., Сафина Э.Р., Низамова Р.А., Зайнетдинова М.Ш., Квитко Э.М. Питание при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 145–151. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-145-151

The article reviews the role of nutrition in the development of inflammatory bowel diseases and modern methods of diet therapy of the patients with ulcerative colitis and Crohn's disease.

Nutrition of the patients with inflammatory bowel disease, ulcerative colitis and Crohn's disease is considered in two aspects – as a possible trigger and as a method of therapy. On the one hand, a diet rich in fruits, vegetables with a ratio not more than 5:1 ω -6: ω -3 of fatty acids and a 6–12 months breastfeeding are associated with a reduced risk of developing IBD. On the other hand, a high content of trans fats, sugar, higher grade flour, as well as some dietary supplements and vitamin D deficiency are considered as predisposing factors for the development of inflammatory bowel disease. The effectiveness of complete enteral nutrition of the patients with Crohn's disease is a weighty argument in favor of the interconnection of nutrition and inflammatory bowel disease.

Key words: children, inflammatory bowel disease, nutrition, ulcerative colitis, Crohn's disease.

For citation: Kamalova A.A., Safina E.R., Nizamova R.A., Zaynetdinova M.Sh., Kvitko E.M. Nutrition of children with inflammatory bowel disease. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 145–151 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-145-151

Роль питания в развитии воспалительных заболеваний кишечника

Этиология воспалительных заболеваний кишечника до настоящего времени неизвестна. В их развитии имеет значение взаимодействие генетических, иммунных, микробных и других факторов окружающей среды [1]. Особенности питания являются одним из активно изучаемых факторов риска у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в последние годы. Роль питания рассматривается в двух аспектах – профилактическом и терапевтическом.

Воспалительные заболевания кишечника гораздо чаще встречаются у жителей индустриально развитых стран, что косвенно подтверждает гипотезу о том, что «вестернизация» образа жизни, в частности, питания (избыточное употребление трансжиров, животного белка, сахара наряду с низким содержанием в рационе фруктов и овощей), привела к росту заболеваемости. Изменения диеты могут влиять на облигатную микрофлору, вызывая дисбиоз, уменьшая или повреждая слизистый слой, что ведет к повышенной проницаемости кишечника или увеличению способности патологической микробиоты фикси-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Камалова Аэлига Асхатовна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-2957-680X

e-mail: aelitakamalova@gmail.com

Сафина Эльнара Равиловна – асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-6426-4484

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Низамова Раиля Альбертовна – врач-гастроэнтеролог, зав. диагностическим отделением Детской республиканской клинической больницы,

ORCID: 0000-0002-7761-3046

Зайнетдинова Мадина Шигаповна – врач-гастроэнтеролог диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы,

ORCID: 0000-0002-0767-541X

Квитко Эльмира Маратовна – врач-педиатр диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы,

ORCID: 0000-0003-0803-7249

420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

роваться к эпителиальным клеткам или транслоцироваться через эпителиальный барьер. Так, в одном экспериментальном исследовании было показано, что «западная» диета изменяет состав микробиоты кишечника и способствует неблагоприятной колонизации кишечника, сопровождающейся увеличением популяции *Escherichia coli*, у генетически восприимчивых мышей [2].

Предполагается, что нерациональное питание может выступать в роли триггера воспалительного процесса при болезни Крона и язвенном колите. С целью выявления возможных провоцирующих факторов активно изучается фактическое питание пациентов до манифестации заболевания, его количественные и качественные характеристики. Исследуют также потенциальные пищевые триггеры, способствующие поддержанию воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника [3]. «Западная» диета (фастфуд и сладкие напитки) богата эмульгаторами. Согласно экспериментальным данным пищевые добавки, такие как эмульгаторы или пищевые загустители (карбоксиметилцеллюлоза, каррагинан, полисорбат Р60 или Р80, ксантановая камедь) могут неблагоприятно влиять на гомеостаз кишечника. Данные пищевые добавки часто используют при изготовлении маргарина, колбасных и кондитерских изделий, газированных напитков, мороженого, молочной продукции, майонеза, кетчупов. Исследования *in vitro* и *in vivo* с использованием карбоксиметилцеллюлозы, Р60 или Р80 показали, что эти эмульгаторы повышают проницаемость эпителиального барьера слизистой оболочки, вследствие изменения разнообразия микробиоты кишечника [3]. Таким образом, было показано, что потребление продуктов питания с добавлением эмульгаторов и трансжиров повышает риск развития воспалительных заболеваний кишечника [4–6].

Дефицит витамина D также был признан экологическим фактором риска развития болезни Крона [7]. Помимо дефицита витамина D была обнаружена связь между активностью воспалительного заболевания кишечника и степенью дефицита витамина D у пациентов. Известно, что витамин D и его рецептор (VDR) взаимодействуют с различными участниками иммунного гомеостаза, контролируя пролиферацию клеток, передачу сигналов антигенного рецептора и функцию кишечного барьера. Кроме того, 1,25-дигидроксивитамин D участвует в NOD₂-опосредованной экспрессии дефенсина-β₂. Последний играет решающую роль в патогенезе болезни Крона (ген *IBD1*). Несколько генетических вариантов рецептора витамина D были идентифицированы как факторы восприимчивости к болезни Крона.

Появляется все больше данных о терапевтической роли агонистов рецептора витамина D/синтетического витамина D в клинических и экспериментальных моделях воспалительных заболеваний кишечника, выходящих далеко за рамки гомеостаза кальция

и метаболизма костей [7]. Поскольку витамин D₃ влияет на баланс Th1/Th2, обуславливая преобладание Th2-клеток путем ингибирования продукции IL-12, он способен снижать активность воспаления при аутоиммунных заболеваниях, в том числе кишечника. Витамин D поддерживает целостность эпителиального барьера путем увеличения экспрессии белков, отвечающих за плотное соединение эпителиальных клеток, включая окклюдин, клаудин, винкулин, зонулин (ZO-1 и ZO-2) [8–11]. Поэтому дефицит витамина D приводит к повышенной восприимчивости слизистой оболочки кишечника к повреждению и значительно увеличивает риск развития воспалительных заболеваний кишечника [10].

Согласно международным согласительным документам, рекомендовано контролировать уровень витамина D у всех детей с воспалительными заболеваниями кишечника и принимать витамин D при его дефиците (при концентрации в крови 25 (ОН) D ниже 50 нмоль/л или 20 нг/мл). В настоящее время не установлена стандартная доза для коррекции дефицита витамина D у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Считается, что прием высоких доз (≥2000 МЕ в день или 50 тыс. МЕ в неделю) допустим для длительного применения и достаточен для нормализации уровня 25 (ОН) D [3].

Сравнительная оценка фактического питания детей младше 15 лет с воспалительными заболеваниями кишечника и здоровых сверстников показала, что возможным фактором риска развития заболевания служит избыточное употребление сахара с пищей, а ежедневное употребление овощей и хлеба из непросеянной муки обладает протективным свойством [12]. Кроме того, было обнаружено, что дети, рацион питания которых состоял в основном из фруктов, рыбы, оливкового масла, орехов, богатых длинноцепочечными ω-3-жирными кислотами (докозагексаеновая кислота, эйкозапентаеновая кислота и докозапентаеновая кислота), имели более низкий риск развития болезни Крона [13, 14]. Риск развития болезни Крона у детей возрастает при значительном увеличении доли ω-6-жирных кислот по сравнению с ω-3-полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) и при преобладании в рационе мяса, жирной пищи и кондитерских изделий [14, 15]. Тем не менее в настоящее время недостаточно доказательств в пользу применения высоких доз ω-3-жирных кислот у больных с воспалительными заболеваниями кишечника, и, согласно обзорам Кокрейновского общества, при болезни Крона и язвенном колите рекомендуется принимать биологически активные добавки с ω-3 ПНЖК в возрастной дозировке [16, 17].

По мнению экспертов Европейского общества по клиническому питанию и метаболизму (ESPEN), грудное вскармливание, общепризнанное оптимальное питание для детей грудного возраста также снижает риск развития воспалительных заболеваний

кишечника [18]. Так, по данным датского когортного исследования, лица, находившиеся на грудном вскармливании более 6 мес, имели меньший риск развития воспалительных заболеваний кишечника [19]. В другом азиатском исследовании участницы, получавшие грудное вскармливание более 12 мес, также продемонстрировали наименьший риск развития болезни Крона [20].

Таким образом, в настоящее время считается, что диета, богатая фруктами, овощами при соотношении ω -6: ω -3 жирных кислот не более 5:1, и грудное вскармливание продолжительностью 6–12 мес ассоциированы с уменьшением риска развития воспалительных заболеваний кишечника. Высокое содержание в рационе трансжиров, рафинированного сахара, муки высшего сорта, а также некоторых пищевых добавок и дефицит витамина D можно рассматривать в качестве факторов, предрасполагающих, к развитию указанных заболеваний.

Роль питания в развитии воспалительных заболеваний кишечника изучалась в исследованиях случай–контроль. Для получения более убедительных доказательств необходимы строгие рандомизированные контролируемые исследования [20].

Питание при воспалительных заболеваниях кишечника

Воспалительные заболевания кишечника часто сопровождаются нарушениями нутритивного статуса. По данным литературы, до 85% больных с болезнью Крона имеют белково-энергетическую недостаточность. При воспалительных заболеваниях развивается эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки кишечника, для заживления которого требуется механическое, химическое и термическое щажение. Согласно приказу Минздрава РФ от 5 августа 2003 г. №330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» при активном заболевании назначается механически и химически щадящая диета, с физиологическим содержанием белков, жиров и углеводов, обогащенная минеральными веществами и витаминами, с умеренным ограничением механических и химических раздражителей слизистой оболочки и рецепторного аппарата желудочно-кишечного тракта. Исключаются острые закуски, приправы, пряности; ограничивается поваренная соль (6–8 г/сут). Блюда готовятся в отварном виде или на пару, в зависимости от тяжести поражения слизистой оболочки используются протертые и непротертые блюда. Температура пищи должна составлять от 15 до 60–65 °С. Общее количество свободной жидкости должно достигать 1,5–2 л. Рекомендуется дробное питание 5–6 раз в день [21].

Европейские эксперты определили общие позиции, касающиеся питания при воспалительных заболеваниях кишечника [3, 20]. Так, при недостаточности

питания рекомендуется консультация диетолога; коррекция гипокалорийного рациона проводится путем назначения питания, соответствующего возрастным потребностям (см. таблицу), за счет увеличения объема питания и/или нутритивной поддержки. Минимальное потребление углеводов должно обеспечивать от 45 до 60% суточной калорийности. В активную фазу заболевания при наличии нутритивных нарушений (потеря массы и/или задержка роста) может быть рекомендовано увеличение потребления белка до 25% от суточной калорийности. Потребность в белке у больных детей в стадии ремиссии аналогична потребности здоровых детей [19, 22]. При подозрении на лактазную недостаточность рекомендуется уменьшить в рационе количество продуктов с высоким содержанием лактозы и/или использовать эти продукты, наряду с препаратами лактазы. Молочные продукты исключают только в случае непереносимости. При недостаточном поступлении кальция с продуктами питания необходимо назначить препараты кальция согласно возрастным дозировкам [23]. Не рекомендуется применение элиминационных или ограничительных (рестриктивных) диет у детей/подростков с воспалительными заболеваниями кишечника, если возможные риски выше потенциальной пользы диеты. Несмотря на последнюю рекомендацию, эффективность альтернативных диет активно изучается, некоторые из них представлены ниже [24].

FODMAP-диета не рекомендуется для индукции ремиссии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, хотя и может улучшить симптомы у взрослых пациентов без признаков воспаления. FODMAP-диета может сопровождаться развитием дефицита некоторых нутриентов (кальций, фолаты, тиамин, витамин B₆) и поэтому не рекомендуется для поддержания в течение длительного периода времени.

Специфическая углеводная диета (Specific Carbohydrate Diet – SCD) применялась в основном при болезни Крона. В питании ограничивают употребление дисахаридов (сахароза, мальтоза, изомальтоза и лактоза) и большинство полисахаридов; все зерновые и крахмалы, включая пшеницу, ячмень, кукурузу, рис, ямс и картофель. Это диета состоит преимущественно из белка (мясо, птица, рыба и сыр без лактозы), фруктов, овощей (кроме кукурузы, картофеля), бобовых (кроме нута и соевых бобов), орехов, муки, полученной из орехов, кокосовой муки и меда [26]. Разрешено употребление простых сахаров (глюкоза, фруктоза и галактоза), содержащихся во фруктах, орехах, меде и полностью ферментированном йогурте [27]. Предполагается, что эта диета уменьшает воспаление кишечника путем изменения кишечного микробиома [28].

Персонализированный подход к диетотерапии предполагает учет формы воспалительного заболевания кишечника (язвенный колит или болезнь Крона),

локализации, тяжести (степень обструкции, кишечные стриктуры) и осложнений. Пациентам с рентгенологически подтвержденным, но бессимптомным стенозом обычно назначают модифицированную диету с низким содержанием нерастворимой клетчатки, которая содержится в сырых овощах и фруктах, хотя в настоящее время нет надежных доказательств, поддерживающих данную рекомендацию [18].

Активно изучается эффективность некоторых диетических компонентов для поддержания ремиссии при воспалительных заболеваниях кишечника. К наиболее изученным относится диферулойметан, также известный как куркумин. Он содержится в растении *Curcuma longa*, или куркума, произрастающем в Индии, Китае и на Шри-Ланке [29], используется в индийской и китайской народной медицине и оказывает противовоспалительное, антиоксидантное, противоопухолевое, антиагрегантное, антибакте-

риальное и противогрибковое действия. Согласно результатам рандомизированного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования куркумин может использоваться в качестве дополнительной терапии для поддержания ремиссии при воспалительных заболеваниях кишечника, в частности, язвенном колите. У больных в возрасте 11–65 лет с язвенным колитом на фоне применения 2 г куркумина в день в течение 6 мес, наряду с базисной терапией препаратами 5-аминосалициловой кислоты, реже возникали рецидивы, уменьшался индекс клинической и эндоскопической активности [30]. Куркумин хорошо переносится и не дает клинически значимых побочных эффектов при применении у детей [31].

Перспективным направлением терапии считается поиск эффективных пробиотиков. Если при язвенном колите некоторые пробиотические штаммы зарекомендовали себя в качестве дополне-

Таблица. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации [25]

Table. Norms of physiological needs in energy and food substances for various groups of the population of the Russian Federation [25]

| Показатель (в сутки) | Возрастные группы | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|-------------------|------------|-------------|-----------------------|------------------|------------------|-------------------|-----------------|---------|-----------------|---------|------|
| | 0–3 мес | 4–6 мес | 7–12 мес | от 1 года до 2 лет | от 2 до 3 лет | от 3 до 7 лет | от 7 до 11 лет | от 11 до 14 лет | | от 14 до 18 лет | | |
| | | | | | | | | мальчики | девочки | юноши | девушки | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| Энергия и пищевые вещества | | | | | | | | | | | | |
| 1 Энергия, ккал | 115* | 115* | 110* | 1 200 | 1 400 | 1 800 | 2 100 | 2 500 | 2 300 | 2 900 | 2 500 | |
| 2 Белок, г | – | – | – | 36 | 42 | 54 | 63 | 75 | 69 | 87 | 75 | |
| *в том числе животный, % | – | – | – | | 70 | | 65 | | | 60 | | |
| ** г/кг массы тела | 2,2 | 2,6 | 2,9 | – | – | – | – | – | – | – | – | – |
| % по ккал | – | – | – | | | | | 12 | | | | |
| 3 Жиры, г | 6,5* | 6* | 5,5* | 40 | 47 | 60 | 70 | 83 | 77 | 97 | 83 | |
| Жир, % по ккал | – | – | – | | | | | 30 | | | | |
| ПНЖК, % по ккал | – | – | – | | | | 5–10 | | | | 6–10 | |
| Омега-6, % по ккал | – | – | – | | | | 4–9 | | | | 5–8 | |
| Омега-3, % по ккал | – | – | – | | | | 0,8–1 | | | | 1–2 | |
| Холестерин, мг | | | | | | | | | | | | <300 |
| 4 Углеводы, г | 13* | 13* | 13* | 174 | 203 | 261 | 305 | 363 | 334 | 421 | 363 | |
| Углеводы, % по ккал | – | – | – | | | | | 58 | | | | |
| в том числе сахар, % по ккал | | | | | | | | <10 | | | | |
| Пищевые волокна, г | – | – | – | 8 | 10 | 15 | | | | 20 | | |

Примечание. ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

ния к стандартной терапии для индукции и поддержания ремиссии [32], то эффективность пробиотиков при болезни Крона остается недоказанной [33]. Более того, согласно данным метаанализа применение *Lactobacillus GG* может увеличить частоту рецидивов у детей [34]. Таким образом, в настоящее время имеются ограниченные доказательства эффективности пробиотиков при язвенном колите: VSL # 3 или *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 в дополнение к стандартной терапии для индукции ремиссии при легкой и умеренной степени заболевания; VSL # 3 или *Escherichia coli* Nissle в качестве альтернативы приема препаратов 5-аминосалициловой кислоты для поддержания ремиссии при язвенном колите легкой и умеренной степени тяжести, особенно при непереносимости месалазина; VSL # 3 для поддержания ремиссии при паучите (резервуарном илеите). При болезни Крона у детей не рекомендуется использовать пробиотики для индукции или для поддержания ремиссии.

Наряду с общими принципами, питание при язвенном колите и болезни Крона имеет свои особенности.

Рекомендации по питанию детей с язвенным колитом [3]. Детям при язвенном колите рекомендуется дробное питание с обеспечением химического и механического щажения слизистой оболочки, исключением продуктов, усиливающих перистальтику и оказывающих аллергенное и раздражающее действие (кофе, шоколад, жирная и острая пища). Специальные элиминационные/ограничительные диеты или пищевые добавки неэффективны и не рекомендованы к использованию для индукции и поддержания ремиссии при язвенном колите у детей. Для определения индивидуальной непереносимости продуктов питания рекомендовано заполнение дневника фактического питания (от 3 до 5 дней) с подробным описанием рациона пациента и фиксацией симптомов непереносимости.

Рекомендации по питанию детей с болезнью Крона [3]. У детей с болезнью Крона полное энтеральное питание так же эффективно, как и пероральные глюкокортикостероиды, и рекомендуется в качестве терапии первой линии для индукции ремиссии при активной воспалительной форме болезни. Полное энтеральное питание может повторно применяться в случае рецидива заболевания и назначается на срок не менее 8 нед. Используется стандартная полимерная формула с умеренным содержанием жира, если нет других противопоказаний (например, аллергия на белок коровьего молока). Не рекомендуется применять полное энтеральное питание в качестве поддерживающей терапии. Не рекомендуется применять только частичное энтеральное питание для индукции ремиссии. Частичное энтеральное питание относится к вариантам лечения для поддержания ремиссии у отдельных пациентов с легкой

формой болезни Крона и низким риском рецидива. Не рекомендуется диета с высоким содержанием клетчатки (пищевых волокон) или низким содержанием клетчатки для индукции и поддержания ремиссии при болезни Крона. Содержание пищевых волокон в рационе ребенка должно соответствовать возрастным потребностям (см. таблицу), их потребление не следует ограничивать, за исключением стриктурирующих форм болезни Крона. Не рекомендуется применение элиминационных или ограничительных диет у детей/подростков с болезнью Крона, если потенциальные риски выше потенциальной пользы диеты.

Полное энтеральное питание не получило широкого применения на практике ввиду высоких экономических затрат и низкого комплаенса пациентов и родителей. В связи с этим ведется поиск альтернативных диетологических подходов. Предложенный новый метод диетотерапии – элиминационная диета при болезни Крона (Crohn's Disease Exclusion Diet – CDED), продемонстрировал свою эффективность в достижении индукции ремиссии у детей с легкой и умеренной активностью болезни. Но пока этот метод диетотерапии не включен в клинические рекомендации [35]. CDED основана на элиминации молочных продуктов (за исключением разрешенной формулы), маргарина, глютена, обработанного и копченого мяса и рыбы, консервов, дрожжей, сои, картофеля или кукурузной муки, безалкогольных напитков, фруктовых соков, алкогольных напитков, кофе, шоколада, пирожных, печенья, жевательных резинок. Первое многонациональное рандомизированное контролируемое исследование с использованием CDED + частичное энтеральное питание по сравнению со стандартным лечением с применением полного энтерального питания при болезни Крона легкой и умеренной степени продемонстрировало высокие результаты обоих вариантов диеты в отношении клинической ремиссии и уменьшения признаков воспаления к 6-й неделе. Однако пациенты, получавшие CDED + частичное энтеральное питание, имели ряд преимуществ. В частности, нормализовались такие показатели, как фекальный кальпротектин, С-реактивный белок, состав микробиоты к концу 12-й недели приема этого варианта диеты [36].

У детей с воспалительными заболеваниями кишечника часто встречается дефицит витаминов и микронутриентов (витамины А, Е, К, D, фолиевая кислота, железо, цинк, селен, магний, β-каротин), обычно наблюдающийся при болезни Крона. Поэтому всем пациентам с железodefицитной анемией следует назначать препараты железа. Детям, получающим лечение метотрексатом, рекомендуется прием фолиевой кислоты (1 мг в день или 5 мг в неделю) в течение 2–3 нед, что обычно достаточно для восполнения дефицита этого витамина. Несмотря на то

что клинически значимый дефицит фолата редко встречается у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, но, с учетом повышенного риска, по сравнению с таковым у здоровых детей рекомендовано измерять его уровень в сыворотке крови/эритроцитах по крайней мере раз в год или при наличии макроцитоза (в отсутствие применения тиопуринов). Необходимо определять сывороточный уровень кобаламина или уровень метилмалоновой кислоты в крови или моче у детей с активной болезнью Крона с поражением подвздошной кишки, у детей с резекцией подвздошной кишки >20 см и при операциях на подвздошной кишке у детей с язвенным колитом не реже одного раза в год. Исследование содержания магния в крови следует проводить у детей с длительной диареей (>4 нед). Пациенты с обширной дистальной резекцией подвздошной кишки или с проявлениями дефицита витамина В₁₂ должны получать этот витамин в дозе 1000 мкг внутримышечно через день в течение 1 нед, а затем еженедельно до клинического улучшения с последующими периодическими инъекциями в соответствии с уровнем метилмалоновой кислоты. Пациенты с болезнью Крона с терминальной резекцией подвздошной кишки >20 см имеют наибольший риск дефицита витамина В₁₂. Пациентам с резекцией дистального отдела подвздошной кишки >60 см потребуются пожизненные добавки витамина В₁₂ [3].

Таким образом, роль питания как в развитии, так и в терапии рассматриваемых заболеваний бес-

спорна. Представленные данные подчеркивают роль рационального, сбалансированного, ориентированного на возраст питания детей с ограничением в рационе трансжиров, достаточным количеством пищевых волокон, витаминов в профилактике воспалительных заболеваний кишечника. Кроме того, диета — неотъемлемая часть терапии язвенного колита и болезни Крона. Варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника многочисленны и включают медикаментозное, оперативное лечение и диетотерапию. Диетотерапия, включая полное энтеральное питание, специфическую углеводную диету SCD и элиминационную диету при болезни Крона CDED, дает многообещающие результаты, хотя необходимы дальнейшие исследования в этой области. Знание особенностей диетотерапии при каждом из заболеваний позволит не только корригировать недостаточность питания, но и в некоторых случаях избежать назначения гормональной терапии, а также достичь ремиссии и предупредить развитие рецидивов. Недопустимо назначение строгих необоснованных ограничительных диет в активную фазу заболевания и тем более в период ремиссии. Куркумин, ω-3-жирные кислоты, витамин D, пробиотики в ряде исследований продемонстрировали положительный эффект при воспалительных заболеваниях кишечника, однако для уточнения четких показаний, дозы, продолжительности применения требуются крупные рандомизированные контролируемые клинические испытания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Корниенко Е.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей. М.: Прима Принт, 2014; 280. [Kornienko E.A. Inflammatory bowel disease in children. Moscow: Prima Print, 2014; 280. (in Russ.)]
2. Martinez-Medina M., Denizot J., Dreux N., Robin F., Billard E., Bonnet R. et al. Western diet induces dysbiosis with increased E coli in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation. Gut 2014; 63(1): 116–124. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304119
3. Miele E., Shamir R., Aloï M., Assa A., Braegger C., Bronsky J. et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2018; 66(4): 687–708. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001896
4. Cashman K.D., Shanahan F. Is nutrition an aetiological factor for inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15(6): 607–613. DOI: 10.1097/00042737-200306000-00005
5. Maconi G., Ardizzone S., Cucino C., Bezzio C., Russo A.G., Porro G.B. Pre-illness changes in dietary habits and diet as a risk factor for inflammatory bowel disease: a case-control study. World J Gastroenterol 2010; 16(34): 4297–4304. DOI: 10.3748/wjg.v16.i34.4297
6. Roberts C.L., Rushworth S.L., Richman E., Rhodes J.M. Hypothesis: increased consumption of emulsifiers as an explanation for the rising incidence of Crohn's disease. J Crohns Colitis 2013; 7(4): 338–341. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.01.004
7. Ardesia M., Ferlazzo G., Fries W. Vitamin D and Inflammatory Bowel Disease. BioMed Res Int 2015; 2015: 470805. DOI: 10.1155/2015/470805
8. Meeker S., Seamons A., Maggio-Price L., Paik J. Protective links between vitamin D, inflammatory bowel disease and colon cancer. World J Gastroenterol 2016; 22(3): 933–948. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.933
9. Nicholson I., Dalzell A.M., El-Matary W. Vitamin D as a therapy for colitis: a systematic review. J Crohns Colitis 2012; 6(4): 405–411. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.01.007
10. Kong J., Zhang Z., Musch M.W., Ning G., Sun J., Hart J. et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008; 294(1): 208–216. DOI: 10.1152/ajpgi.00398.2007
11. Cantorna M.T., McDaniel K., Bora S., Chen J., James J. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and inflammatory bowel disease. Exp Biol Med (Maywood) 2014; 239(11): 1524–1530. DOI: 10.1177/1535370214523890
12. Jakobsen C., Paerregaard A., Munkholm P., Wewer V. Environmental factors and risk of developing paediatric inflammatory bowel disease — A population based study 2007–2009. J. Crohn's Colitis 2013; 7(1): 79–88. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.05.024
13. Amre D.K., D'Souza S., Morgan K., Seidman G., Lambrette P., Grimard G. et al. Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. Am J Gastroenterol 2007; 102(9): 2016–2025. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01411.x

14. D'Souza S., Levy E., Mack D., Israel D., Lambrette P., Ghadirian P. et al. Dietary patterns and risk for Crohn's disease in children. *Inflamm. Bowel Dis* 2008; 14(3): 367–373. DOI: 10.1002/ibd.20333
15. Costea I., Mack, D.R., Lemaitre R.N., Israel D., Marcil V., Ahmad A. et al. Interactions between the dietary polyunsaturated fatty acid ratio and genetic factors determine susceptibility to pediatric Crohn's disease. *Gastroenterol* 2014; 146(4): 929–931. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.12.034
16. Lev-Tzion R., Griffiths A.M., Leder O., Turner D. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 28(2): CD006320. DOI: 10.1002/14651858.CD006320.pub4
17. Turner D., Steinhart A.H., Griffiths A.M. Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18(3): CD006443. DOI: 10.1002/14651858.CD006443.pub2
18. Forbes A., Escher J. Hébuterne X., Kł k S., Krznicar Z., Schneideret S. et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2017; 36(2): 321–347. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.12.027
19. Hansen T.S., Jess T., Vind I., Elkjaer M., Nielsen M.F., Gamborg M. et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. *J Crohns Colitis* 2011; 5(6): 577–584. DOI: 10.1016/j.crohns.2011.05.010
20. Ng S.C., Tang W., Leong R.W., Chen M., Ko Y., Studd C. et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut* 2015; 64(7): 1063–1071. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307410
21. Приказ Минздрава РФ от 5 августа 2003 г. №330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями Система ГАРАНТ: <http://base.garant.ru/12132439/#ixzz6QmrgbamP> [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of August 5, 2003 N330 “On measures to improve medical nutrition in medical institutions of the Russian Federation” (with amendments and additions GARANT system: <http://base.garant.ru/12132439/#ixzz6QmrgbamP> (in Russ.)])
22. Guo A.Y., Stevens B.W., Wilson R.G., Russell C.N., Cohen M.A., Sturgeon H.C. et al. Early life environment and natural history of inflammatory bowel diseases. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 216. DOI: 10.1186/s12876-014-0216-8
23. Vernia P., Loizos P., Di Giuseppantonio I., Amore B., Chiappini A., Cannizzaro S. Dietary calcium intake in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8(4): 312–317. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.09.008
24. Kaenkumchorn T., Kesavan A. Dietary Management of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Med Food* 2019; 22(11): 1092–1099. DOI: 10.1089/jmf.2019.0063
25. МР 2.3.1.2432–08 Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583. [MR 2.3.1.2432–08 Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583 (in Russ.)]
26. Lewis J.D., Albenberg L., Lee D., Kratz M., Gottlieb K., Reinisch W. The importance and challenges of dietary intervention trials for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23(2): 181–191. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001009
27. Burgis J.C., Nguyen K., Park K.T., Cox K. Response to strict and liberalized specific carbohydrate diet in pediatric Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22(6): 2111–2117. DOI: 10.3748/wjg.v22.i6.2111
28. Obih C., Wahbeh G., Lee D., Braly K., Giefer M., Shaffer M.L. et al. Specific carbohydrate diet for pediatric inflammatory bowel disease in clinical practice within an academic IBD center. *Nutrition* 2016; 32(4): 418–425. DOI: 10.1016/j.nut.2015.08.025
29. Goel A., Kunnumakkara A.B., Aggarwal B.B. Curcumin as “curcumin”: From kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol* 2008; 75(4): 787–809. DOI: 10.1016/j.bcp.2007.08.016
30. Hanai H., Iida T., Takeuchi K., Watanabe F., Maruyama Y., Andoh A. et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(12): 1502–1506. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.08.008
31. Suskind D.L., Wahbeh G., Burpee T., Cohen M., Christie D., Weber W. Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: A forced-dose titration study. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(3): 277–279. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318276977d
32. Miele E., Pascarella F., Giannetti E., Quaglietta L., Baldassano R.N., Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(2): 437–443. DOI: 10.1038/ajg.2008.118
33. Bousvaros A., Guandalini S., Baldassano R.N., Botelho C., Evans J., Ferry G.D. et al. A randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11(9): 833–839. DOI: 10.1097/01.mib.0000175905.00212.2c
34. Shen J., Ran H.Z., Yin M.H., Zhou T.X., Xiao D.S. Meta-analysis: the effect and adverse events of Lactobacilli versus placebo in maintenance therapy for Crohn disease. *Intern Med J* 2009; 39(2): 103–109. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2008.01791.x
35. Sigall-Boneh R., Pfeffer-Gik T., Segal I., Zangen T., Boaz M., Levine A. Partial enteral nutrition with a Crohn's disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(8): 1353–1360. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000110
36. Levine A., Wine E., Assa A., Boneh R.S., Shaoul R., Kori M. et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterol* 2019; 157(2): 440–450. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.021

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Оценка высших психических функций при идиопатических (генетических) генерализованных эпилепсиях

Р.Г. Гамирова^{1,2}, Е.А. Горобец¹, Р.Г. Есин^{1,2}, Р.Р. Гамирова¹, С.Я. Волгина³

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

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

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Assessment of higher mental functions in patients with idiopathic (genetic) generalized epilepsies

R.G. Gamirova^{1,2}, E.A. Gorobets¹, R.G. Esin^{1,2}, R.R. Gamirova¹, S.Ja. Volgina³

¹Kazan (Volga) Federal University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia;

³Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

В статье представлен обзор литературы, посвященной влиянию идиопатических (генетических) генерализованных форм эпилепсии на высшие психические функции. Традиционно считается, что такие формы оказывают наименьшее воздействие на созревание когнитивных функций у детей и подростков и в наименьшей степени влияют на нейропсихологический статус взрослых пациентов. Результаты оценки динамики высших психических функций при идиопатических генерализованных эпилепсиях неоднородны по ряду причин, которые анализируются в статье (к наиболее важным причинам относятся отсутствие единой методологии оценки когнитивных функций, отсутствие разделения влияния самой эпилепсии и противоэпилептических препаратов, отсутствие дифференциации форм генерализованных генетических эпилепсий при обработке данных). Выявлен перечень когнитивных функций, которые, по данным исследований, страдают в большей степени: память, управляющие функции, зрительно-пространственный гнозис, речь.

Ключевые слова: дети, эпилепсия, идиопатические генерализованные эпилепсии, когнитивные функции, высшие психические функции, память, управляющие функции, гнозис, речь.

Для цитирования: Гамирова Р.Г., Горобец Е.А., Есин Р.Г., Гамирова Р.Р., Волгина С.Я. Оценка высших психических функций при идиопатических (генетических) генерализованных эпилепсиях. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 2020; 65:(5): 152–157. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–152–157

The article reviews the influence of idiopathic (genetic) generalized forms of epilepsy on higher mental functions. It is a common view that those forms have the least impact on the maturation of mental functions in children and adolescents and on the neuropsychological status of adult patients. The results of the higher mental functions dynamics assessment in patients with idiopathic generalized epilepsies are heterogeneous for a number of reasons that are analyzed in the article (the most important reasons are the lack of a unified methodology for cognitive functions evaluation, the lack of separation of the effects of epilepsy and antiepileptic drugs, the lack of differentiation of genetic generalized forms of epilepsy when processing the results). According to the authors, the following mental functions decrease to a greater extent: memory, executive functions, visual-spatial gnosis and speech.

Key words: children, epilepsy, idiopathic generalized epilepsy, cognitive functions, higher mental functions, memory, executive functions, gnosis, speech.

For citation: Gamirova R.G., Gorobets E.A., Esin R.G., Gamirova R.R., Volgina S.Ja. Assessment of higher mental functions in patients with idiopathic (genetic) generalized epilepsies. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 152–157 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–152–157

Идиопатические генерализованные эпилепсии – группа эпилепсий генетического происхождения, при которых возникают только первично-ге-

нерализованные припадки. Согласно современной классификации Международной противоэпилептической лиги к ним относятся 4 формы: детская

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Гамирова Римма Габдульбаровна – к.м.н., доц. кафедры фундаментальных основ клинической медицины, ст. науч. сотр. НИЛ «Клиническая лингвистика» Казанского (Приволжского) федерального университета, доц. кафедры детской неврологии Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-8582-592X e-mail: r-gamirov@mail.ru

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Горобец Елена Анатольевна – к.филол.н., доц., зав. кафедрой прикладной и экспериментальной лингвистики, руководитель НИЛ «Клиническая лингвистика» Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-3859-5543

Есин Радий Германович – д.м.н., проф., проф. кафедры фундаментальных основ клинической медицины, вед. науч. сотр. НИЛ «Клиническая лингвистика» Казанского (Приволжского) федерального университета, проф. кафедры неврологии Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0001-6762-8845

Гамирова Регина Ринатовна – науч. сотр. НИЛ «Клиническая лингвистика» Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0003-0441-9418

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

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

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

абсансная, юношеская абсансная, юношеская мио-клоническая эпилепсия и эпилепсия с изолированными генерализованными судорожными припадками [1]. Идиопатические генерализованные эпилепсии – формы эпилепсии, распространенные в популяции (15–20% всех случаев согласно эпидемиологическим данным).

В последние годы оценка состояния высших психических функций при идиопатических эпилепсиях привлекает особое внимание исследователей. С одной стороны, это важно для понимания точной клинической картины указанных форм эпилепсий и фенотипических особенностей больных, с другой стороны, осведомленность о наличии проблем с высшими психическими функциями необходима для выстраивания траектории в образовании и профессиональной ориентации пациентов. Традиционно считается, что влияние самого заболевания на когнитивные способности при идиопатических формах минимально [2]. Тем не менее сообщается о страдании высших психических функций при данных видах эпилепсии. Например, М.Н. Jeong и соавт. [3] приводят данные, согласно которым слухоречевая память у детей с идиопатическими генерализованными эпилепсиями страдает в большей степени, чем у детей с фокальными эпилепсиями, причем эти показатели существенно хуже в группе детей, у которых дополнительно выявлен синдром дефицита внимания. О дефиците кратковременной слухоречевой памяти у детей с идиопатическими формами генерализованных эпилепсий по сравнению с детьми с фокальными формами и снижением скорости психомоторных реакций сообщают также V.V. Bhise и соавт. [4], S.J. You и соавт. [5] и др.

Вместе с тем результаты подобных исследований часто неоднозначны, так как характер и степень дисфункции варьируют в зависимости от выборки пациентов (она обычно либо мала, например, [4] либо неравномерна, например, [3]) и методологии, используемой в отдельных исследованиях [6]. Кроме того, в опубликованных трудах часто отсутствуют контрольные группы; авторы не пытаются разделять действие самой эпилепсии и влияние противоэпилептических препаратов [7]. Практически не представлены сравнительные исследования по формам идиопатических генерализованных эпилепсий.

Причины возникновения дефицита высших психических функций при идиопатических генерализованных эпилепсиях

Считается, что когнитивная дисфункция при идиопатических эпилепсиях имеет мультифакторный характер, при этом ее происхождение остается не до конца изученным [8]. К причинам возникновения когнитивного дефицита относят такие нейробиологические факторы, как длительность заболевания, влияние перенесенных эпилептических припадков,

кумулятивный характер повторных припадков; сюда же можно отнести побочные эффекты противоэпилептических препаратов, эпилептиформные изменения и сопутствующие психопатологические заболевания [4, 9, 10]. Анализ показал, что наиболее весомым фактором, влияющим на высшие психические функции пациентов с эпилепсией, являются повторные генерализованные тонико-клонические припадки [11, 12].

Оценка сохранности интеллекта у пациентов с идиопатическими генерализованными эпилепсиями

Согласно метаанализу А. Loughman и соавт. [6] у пациентов с идиопатическими генерализованными эпилепсиями IQ менее 70 ед. наблюдается приблизительно у 9% по сравнению с общей популяцией, где такой показатель имеется у 2%. Уровень IQ в «пограничном» диапазоне (70–80) отмечается в среднем у 16% пациентов по сравнению с 7% у населения [6]. Следовательно, совокупный показатель интеллектуальных нарушений вместе с «пограничными» когнитивными способностями у больных с этими формами эпилепсий составляет 25% (это более чем в 2 раза превышает подобные проблемы среди населения в целом), что иллюстрирует потребность в образовательном вмешательстве в данной группе пациентов. Недостатки в образовательном процессе могут привести к увеличению риска вторичных расстройств психологической адаптации с присоединением последующих социальных и профессиональных сложностей.

Оценка когнитивных функций при идиопатических генерализованных эпилепсиях

Анализ существующих источников позволяет выделить наиболее часто упоминаемые виды когнитивного снижения при идиопатических генерализованных эпилепсиях: нарушения памяти, нарушения управляющих функций, дефицит зрительно-пространственного гнозиса, речевые расстройства. При этом необходимо отметить, что имеющаяся информация по памяти и зрительно-пространственному гнозису более чем противоречива.

Речевые расстройства у пациентов данной категории упоминаются практически во всех исследованиях, но системного характера описываемый дефицит, как правило, не носит. Упоминаются в основном слабость слухоречевого гнозиса, проблемы с вербальным мышлением при необходимости обработки сложных категорий (категориальные обобщения, родовидовая систематизация, нарушение формирования причинно-следственных связей), наличие парафазий, нарушения письма и чтения) [4, 5, 9, 13, 14]. Спектр специфических нарушений речи, рассматриваемых в статьях, настолько широк и неоднороден, что заслу-

живает отдельного подробного обзора, равно как и инструментарий, который используется для оценки речевого статуса.

Нарушения памяти представляют собой наиболее распространенные клинические жалобы у пациентов с эпилепсией. Тем не менее исследования как у взрослых [15, 16], так и у детей [17] с идиопатическими генерализованными эпилепсиями часто демонстрируют парадоксальное явление, когда клинические жалобы на нарушение памяти не коррелируют с результатами нейрокогнитивного тестирования. Возможно, это связано с различиями в методологии исследования, а также с невозможностью в ходе консультации оценить долговременную память. Обычно нарушение памяти ассоциируется с фокальной височной эпилепсией, так как она часто связана с поражением гиппокампа. Предполагается, что формирование долговременной памяти требует процесса консолидации, который может занять не только несколько часов или дней, но даже месяцев. Установлено, что формирование долговременной памяти требует взаимодействия между медиальной височной и неокортикальной сетями, которое может быть нарушено повторными припадками [18]. Из этого следует, что не только структурное поражение гиппокампа может влиять на нарушение долговременной памяти у больных эпилепсией, но и, например, повторные генерализованные тонико-клонические припадки, которые возникают у пациентов с генетическими генерализованными эпилепсиями, вызывая функциональное нарушение связей гиппокампальной зоны с неокортикальными сетями.

Е. Tulving [19], вслед за ним М.С. Duff и соавт. [18] подчеркивают важность разделения вербальной и невербальной памяти. Отдельно необходимо выделить оперативную память – систему, которая обеспечивает кратковременное хранение недавно полученной информации и управление ею. Модель рабочей памяти А. Baddeley [20] подразумевает две отдельные подсистемы для начальной обработки и кратковременного хранения информации: визуально-пространственная фиксация невербальной информации и фонологическое восприятие вербальной информации. Это временный буфер, куда добавляется новый элемент для запоминания; информация хранится в многомерном коде и имеет решающее значение для долгосрочного обучения. Оперативная память тесно связана с *управляющими функциями*, к которым – по совокупным данным разных классификаций – относятся контроль внимания, программирование и регуляция произвольных действий и движений, когнитивное торможение, скорость обработки информации, адекватность окружающей обстановке, когнитивная гибкость [21]. Эффективность управляющих функций зависит от работы префронтальных зон

коры головного мозга. Наблюдаемый у пациентов с идиопатическими генерализованными эпилепсиями стойкий дефицит скорости обработки информации свидетельствует о диффузном когнитивном снижении, которое с точки зрения патофизиологии можно ожидать от этих эпилепсий ввиду генерализованного характера эпилептиформной активности. Кроме того, индивидуальный профиль развития личности, сопутствующие расстройства настроения или тревожные расстройства [22] и терапия противосудорожными препаратами [7, 23] вместе с образовательными и социальными возможностями также могут влиять на формирование когнитивного дефицита.

Взгляды на особенности *зрительно-пространственного гнозиса* у пациентов с идиопатическими генерализованными эпилепсиями различны. Зрительно-пространственное мышление обеспечивает создание пространственных образов, использование их для решения практических и творческих задач. Согласно анализу исследований, проведенных у детей и подростков с различными формами данной группы эпилепсий, зрительно-пространственное мышление чаще всего у пациентов не страдает. В частности, в работах Е. D'Agati и соавт. [24], D. Cheng и соавт. [25] не обнаружены различия в результатах тестов на визуально-пространственный гнозис у детей с детской абсансной эпилепсией в сравнении со здоровыми детьми. Однако в других исследованиях снижение зрительно-пространственного гнозиса при идиопатических эпилепсиях все же фиксируется [5, 26].

Особенности развития высших психических функций при отдельных формах идиопатических генерализованных эпилепсий

Из всех форм данной группы наиболее изучена юношеская миоклоническая эпилепсия, поскольку она распространена в наибольшей степени [27]. Обнаруженные специфические нарушения при ювенильной миоклонической эпилепсии чаще касаются возникающего дефицита управляющих функций (программирования, регуляции и контроля), снижения эффективности абстрактного вербального мышления (способностей к категориальному обобщению) и скорости извлечения единиц из пассивного словарного запаса [28], наличия персевераций и снижения скорости когнитивной обработки [5], дефицита вербальной и зрительной памяти и проблем с номинацией [26].

Анализ исследований, посвященных оценке высших психических функций у пациентов с детской абсансной эпилепсией, показал наличие дефицита во всех когнитивных сферах этих пациентов, за исключением долговременной памяти, где не было значительного различия с контрольными группами. Это свидетельствует о том, что детская абсансная эпилепсия не является когнитивно-доброкачествен-

ным синдромом, как считалось ранее [29]. Однако необходимо учитывать, что эта форма абсансной эпилепсии переходит в ремиссию в период полового созревания; таким образом, в отсутствие продолженных проспективных обсервационных исследований прогноз динамики когнитивных функций во взрослой жизни остается неопределенным, так как пациенты уходят из поля наблюдения врача. Не исключено, что наблюдаемый дефицит вызван последствием частых ежедневных абсансов, побочными эффектами противоэпилептических лекарственных средств или базовыми функциональными изменениями в мозговых сетях.

J. Weglage и соавт. отмечают у этих пациентов сохранность речевых навыков при дефиците памяти, функций программирования и контроля [30]. D. Cheng и соавт. в своем исследовании также подчеркивают, что у детей с пикнолепсией имеется паттерн нейрокогнитивных нарушений, связанный с лобными функциями (дефицит управляющих функций, интеллектуальной гибкости, нарушения внимания), что в результате формирует типичный нейропсихологический профиль пациентов с детской абсансной эпилепсией [25]. Проблемы с иными функциями (пространственное восприятие, обработка речевой информации, кинестетический гнозис) либо вовсе не выявляются [25, 31], либо же, напротив, выявляются системно, причем значительные [2, 32], из чего можно сделать вывод о крайней неоднородности результатов и необходимости продолжения исследований в указанной области с более однотипными методологическими подходами к оценке.

Метаанализ, проведенный A. Loughman и соавт. [6], демонстрирует более низкие оценки показателей развития когнитивных функций у пациентов с идиопатическими формами генерализованных эпилепсий по сравнению со здоровыми участниками исследования по всем критериям, кроме зрительно-пространственного гнозиса, хотя вне данного метаанализа имеются отдельные разрозненные данные и о его дефиците при указанных формах. Неоднородность результатов может быть обусловлена неотъемлемой гетерогенностью клинической выраженности симптоматики либо различием в методологических подходах и выбором недостаточно чувствительного нейропсихологического инструментария для тестирования пациентов этой группы.

Память по результатам метаанализа получилась не самой страдающей функцией, хотя в ряде исследо-

ваний (например, R.S. Fisher и соавт. [33]) сообщалось, что это наиболее распространенный когнитивный симптом у пациентов с эпилепсией. Вероятно, несоответствие связано с тем, что нарушения рабочей памяти переносятся хуже и более заметны, чем снижение в других когнитивных областях [34]. Кроме того, субъективные ощущения пациентов, выражаемые в жалобах на расстройства памяти, могут быть тесно связаны с настроением, с проявлением тревоги и депрессии, а не быть объективной когнитивной дисфункцией [35, 36]. Можно предположить, что сообщения о субъективных трудностях с памятью отражают не совсем верную оценку когнитивного дефицита и под проблемами с памятью пациенты имеют в виду иные расстройства, которые затрудняются определить.

Заключение

Анализ исследований, посвященных оценке когнитивных функций пациентов с идиопатическими генерализованными эпилепсиями, свидетельствует о том, что их большинство сосредоточено на юношеской миоклонической эпилепсии, имеются частичные противоречивые данные по детской абсансной форме (от характеристик из разряда «доброкачественная форма» до «страдают все функции, кроме долговременной памяти»). Наименее изученными остаются высшие психические функции у пациентов с юношеской абсансной эпилепсией и эпилепсией с изолированными судорожными припадками. Возможно, это связано с тем, что критерии диагностики указанных форм уточнялись только в последние годы и Международная противоэпилептическая лига в последние десятилетия неоднократно их пересматривала.

Таким образом, при анализе существующих исследований наибольшая степень снижения наблюдалась в следующих показателях: 1) скорость когнитивной обработки (значительный эффект); 2) скорость актуализации словарного запаса; 3) кратковременная / рабочая память (средний и значительный эффекты) и долговременная память (малый и средний эффекты). Суммарная оценка когнитивного статуса больных выявила средний и значительный эффекты идиопатических генерализованных форм эпилепсии. Наличие указанных изменений когнитивных способностей свидетельствует о необходимости развернутой и тонкой оценки нейрокогнитивного статуса у пациентов и последующего их динамического контроля.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Scheffer I.E., Berkovich S., Capovilla G., Connolly M.B., French J., Guilhoto L. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4): 512–521. DOI: 10.1111/epi.13709
2. Ratcliffe C., Wandschneider B., Baxendale S., Thompson P., Koepp M.J., Caciagli L. Cognitive Function in Genetic Generalized Epilepsies: Insights From Neuropsychology and Neuroimaging. *Front Neurol* 2020; 11: 144. DOI: 10.3389/fneur.2020.00144

3. Jeong M.H., Yum M.-S., Ko T.-S., You S.J., Lee E.H., Yoo H.K. Neuropsychological status of children with newly diagnosed idiopathic childhood epilepsy. *Brain Dev* 2011; 33(8): 666–671. DOI: 10.3988/jcn.2015.11.1.20
4. Bhise V.V., Burack G.D., Mandelbaum D.E. Baseline cognition, behavior, and motor skills in children with new-onset, idiopathic epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 22–26. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03404.x
5. You S.J. Cognitive function of idiopathic childhood epilepsy. *Korean J Pediatr* 2012; 55(5): 159–163. DOI: 10.3345/kjp.2012.55.5.159
6. Loughman A., Bowden S.C., D'Souza W.J. A comprehensive assessment of cognitive function in the common genetic generalized epilepsy syndromes. *Eur J Neurol* 2016; 24(3): 453–460. DOI: 10.1111/ene.13232
7. Гамирова П.Г., Горобец Е.А., Ахутина Т.В., Есин Р.Г. Влияние противэпилептических средств на когнитивные функции у детей и подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(5): 130–134. [Gamirova R.G., Gorobets E.A., Ahutina T.V., Esin R.G. Impact of Antiepileptic Drugs on Cognitive Functions in Children and Adolescents. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(5): 130–134. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-130-134.
8. Hommet C., Sauerwein H.C., De Toffol B., Lasseonde M. Idiopathic epileptic syndromes and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30(1): 85–96. DOI: 10.5505/epilepsi.2014.70894
9. Caplan R., Siddarth P., Stahl L., Lanphier E., Vona P., Gurbani S. et al. Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia* 2008; 49: 1838–1846. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01680.x
10. Dlugos D., Shinnar S., Cnaan A., Hu F., Moshé S., Mizrahi E. et al. Pretreatment EEG in childhood absence epilepsy. Associations with attention and treatment outcome. *Neurol* 2013; 81: 150–156. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829a3373
11. Dodrill C.B. Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual, neuropsychological, emotional, and social function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27: 399–411. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1986.tb03559.x
12. Thompson P.J., Duncan J.S. Cognitive decline in severe intractable epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1780–1787. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.00279.x
13. Caplan R., Siddarth P., Bailey C.E., Lanphier E.K., Gurbani S., Shields W.D. et al. Thought disorder: A developmental disability in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 8(4): 726–735. DOI: 10.1016/j.yebeh.2006.03.009
14. Germanò E., Gagliano A., Arena C., Marotta R., Roccella M. Reading–writing disorder in children with idiopathic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2020; 111: 107118. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107118
15. Elixhauser A., Leidy N.K., Meador K., Means E., William M.K. The relationship between memory performance, perceived cognitive function, and mood in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 1999; 37(1): 13–24. DOI: 10.1016/S0920-1211(99)00036-4
16. Piazzini A., Canevini M.P., Maggiori G., Canger. The perception of memory failures in patients with epilepsy. *Eur J Neurol* 2001; 8(6): 613–620. DOI: 10.1046/j.1468-1331.2001.00287.x
17. Kadis D.S., Stollstorff M., Elliott I., Lach L., Smith M.L. Cognitive and psychological predictors of everyday memory in children with intractable epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 37–43. DOI: 10.1016/j.yebeh.2003.10.008
18. Duff M.C., Covington N.V., Hilverman C., Cohen N.J. Semantic Memory and the Hippocampus: Revisiting, Reaffirming, and Extending the Reach of Their Critical Relationship. *Front Hum Neurosci* 2020; 13: 471. DOI: 10.3389/fnhum.2019.00471
19. Tulving E. Multiple memory systems and consciousness. *Hum Neurobiol* 1987; 6(2): 67–80.
20. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 2000; 4: 417–423. DOI: 10.1016/S1364-6613(00)01538-2
21. Abarrategui B., Parejo-Carbonell B., García M.E. The cognitive phenotype of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 2018; 89: 99–104. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.10.007
22. Hingray C., McGonigal A., Kotwas I., Micoulaud-Franchi J.A. The Relationship Between Epilepsy and Anxiety Disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2019; 21(6): 40. DOI: 10.1007/s11920-019-1029-9
23. Ziganshina L., Gamirova R., Abakumova T. Gabapentin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD012710. DOI: 10.1002/14651858.CD012710
24. D'Agati E., Cerminara C., Casarelli L., Pitzianti M., Curatolo P. Attention and executive functions profile in childhood absence epilepsy. *Brain Dev* 2012; 34(10): 812–817. DOI: 10.1016/j.braindev.2012.03.001
25. Cheng D., Yan X., Gao Z., Xu K., Zhou X., Chen Q. Neurocognitive Profiles in Childhood Absence Epilepsy. *Journal of Child Neurology* 2016; 32(1): 46–52. DOI: 10.1177/0883073816668465
26. Pascalicchio T.F., de Araujo Filho G.M., da Silva Noffs M.H., Lin K., Caboclo L.O., Vidal-Dourado M. et al. Neuropsychological profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy: a controlled study of 50 patients. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 263–267. DOI: 10.1016/j.yebeh.2006.11.012
27. Гамирова П.Г., Шаймарданова Р.М., Гамирова Р.Р., Прусаков В.Ф. Обновленный взгляд на клинические и терапевтические аспекты юношеской миоклонической эпилепсии. *Практическая медицина* 2019; 17(7): 33–37. [Gamirova R.G., Shaimardanova R.M., Gamirova R.R., Prusakov V.F. New view at clinical and therapeutic aspects of juvenile myoclonic epilepsy. *Prakticheskaya meditsina* (Practical Medicine) 2019; 17(7): 33–37. (in Russ.)] DOI: 10.32000/2072-1757-2019-7-33-37
28. Roebeling R., Scheerer N., Uttner I., Gruber O., Kraft E., Lerche H. Evaluation of cognition, structural, and functional MRI in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50 (11): 2456–2465. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02127.x
29. Wirrell E., Camfield C., Camfield P., Gordon K., Dooley J. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy. *Neurology* 1997; 49(4): 1187–1187. DOI: 10.1212/WNL.49.4.1187-a
30. Weglage J., Demsky A., Pietsch M., Kurlmann G. Neuropsychological, intellectual, and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 646–651. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07357.x
31. Pinel P., Piazza M., Le Bihan D., Dehaene S. Distributed and overlapping cerebral representations of number, size, and luminance during comparative judgments. *Neuron* 2004; 41: 983–993. DOI: 10.1016/s0896-6273(04)00107-2
32. Jackson D.C., Jones J.E., Hsu D.A., Stafstrom C.E., Lin J.J., Almane D. et al. Language function in childhood idiopathic epilepsy syndromes. *Brain Language* 2019; 193: 4–9. DOI: 10.1016/j.bandl.2017.12.005
33. Gesche J., Christensen J., Hjalgrim H., Rubboli G., Beier C.P. Epidemiology and outcome of idiopathic generalized epilepsy in adults. *Eur J Neurol* 2020; 27(4): 676–684. DOI: 10.1111/ene.14142
34. Fisher R.S., Vickrey B.G., Gibson P., Hermann B., Penovich P., Scherer A. et al. The impact of epilepsy from the patient's perspective. I. Descriptions and subjective perceptions. *Epilepsy Res* 2000; 41(1): 39–51. DOI: 10.1016/S0920-1211(00)00126-1

35. Hall K.E., Isaac C.L., Harris P. Memory complaints in epilepsy: an accurate reflection of memory impairment or an indicator of poor adjustment? A review of the literature. Clin Psychol Rev 2009; 29(4): 354–367. DOI: 10.1016/j.cpr.2009.03.001
36. Marino S.E., Meador K.J., Loring D.W., Okun M.S., Fernandez H.H., Fessler A.J. et al. Subjective perception of cognition is related to mood and not performance. Epilepsy Behav 2009; 14(3): 459–464. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.11.017

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-29-09096.

The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research (RFBR) according to the research project №17-29-09096.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и иной 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.

Частота колонизации «гипервирулентными» штаммами *Klebsiella pneumoniae* новорожденных и грудных детей с внебольничной и нозокомиальной клебсиеллезной инфекцией

Д.Р. Семенова¹, И.В. Николаева¹, С.В. Фиалкина², Х.С. Хаертынов¹, В.А. Анохин¹, И.Р. Валиуллина³

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

²ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Frequency of colonization with “hypervirulent” *Klebsiella pneumoniae* strains of newborns and infants with community-acquired and nosocomial klebsiella infection

D.R. Semenova¹, I.V. Nikolaeva¹, S.V. Fialkina², Kh.S. Khaertynov¹, V.A. Anohin¹, I.R. Valiullina³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

³Children’s Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

В настоящее время наметилась тенденция роста числа инвазивных форм инфекции (абсцесс печени, менингит, эндофтальмит и др.), вызванных «гипервирулентными» штаммами *Klebsiella pneumoniae* (англ. hvKP) у взрослых. Нами изучена частота выделения hvKP у новорожденных и грудных детей с различными формами внебольничной и нозокомиальной клебсиеллезной инфекции. «Гипервирулентными» считали штаммы клебсиелл, обладающие геном *rmpA*, который ассоциируется с «гипермукоидным фенотипом» клебсиелл. Детекция гена проводилась методом полимеразной цепной реакции. Всего исследовано 85 штаммов. Ген *rmpA* обнаружен у 20 (23%) клинических штаммов *Kl. pneumoniae*, в том числе у 14 (33,3%) кишечных штаммов, у 3 (25%) штаммов, выделенных из мочи, и 3 (15,7%) штаммов из мазков со слизистой оболочки зева. У штаммов клебсиелл, выделенных из крови ($n=5$), эндотрахеальной трубки ($n=6$), спинномозговой жидкости ($n=1$), ген не обнаружен. hvKP достоверно чаще выделялись у детей с внебольничной инфекцией (32%), чем у детей с нозокомиальной инфекцией (11,4%; отношение шансов 3,647; 95% доверительный интервал 1,100–12,096). Из 20 детей, инфицированных hvKP, 12 (60%) были бессимптомными носителями, у 3 (15%) имелись симптомы инфекции мочевых путей и у 5 (25%) – симптомы кишечной инфекции. Инфицированные дети имеют потенциальный риск эндогенной диссеминации возбудителя, а также могут представлять эпидемиологическую опасность для окружающих.

Ключевые слова: дети, грудной возраст, «гипервирулентная» *Klebsiella pneumoniae*, колонизация, нозокомиальная инфекция, ген *rmpA*.

Для цитирования: 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. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 158–163. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-158-163

Currently, there is a trend towards the increase in invasive forms of infection (liver abscess, meningitis, endophthalmitis, etc.) caused by “hypervirulent” strains of *Klebsiella pneumoniae* (hvKP) in adults. We have studied the frequency of hvKP release in newborns and infants with various forms of community-acquired and nosocomial klebsiella infection. Strains of *Klebsiella* possessing the *rmpA* gene, which is associated with hypermucoid phenotype, were considered “hypervirulent”. *Klebsiella* strains with the “hypermucoid phenotype”-associated *rmpA* gene were considered “hypervirulent”. The gene was detected by polymerase chain reaction. The authors studied a total of 85 strains. The *rmpA* gene was found in 20 (23%) *Kl. pneumoniae* strains, including 14 (33.3%) intestinal strains, 3 (25%) urine strains, 3 (15.7%) pharyngeal mucosa strains. The *Klebsiella* strains isolated from blood ($n=5$), endotracheal tube ($n=6$), cerebrospinal fluid ($n=1$) did not contain the gene. hvKP were significantly more often isolated in children with community-acquired infection (32%) than in children with nosocomial infection (11.4%; OR 3.647; 95% CI 1.100–12.096). Out of 20 children infected with hvKP, 12 (60%) patients were asymptomatic carriers, 3 (15%) children had symptoms of a urinary tract infection, and 5 (25%) children had symptoms of an intestinal infection. Infected children have both a potential risk of endogenous dissemination of the pathogen, and they are an epidemiologically dangerous to others.

Key words: children, infancy, “hypervirulent” *Klebsiella pneumoniae*, colonization, nosocomial infection, *rmpA* gene.

For citation: Semenova D.R., Nikolaeva I.V., Fialkina S.V., Khaertynov Kh.S., Anohin V.A., Valiullina I.R. Frequency of colonization with “hypervirulent” *Klebsiella pneumoniae* strains of newborns and infants with community-acquired and nosocomial klebsiella infection. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 158–163 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-158-163

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Семенова Дина Рашидовна – асп. кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9651-2307
e-mail: nadgy@bk.ru

Николаева Ирина Венедиктовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета
Фиалкина Светлана Викторовна – Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи
123098 Москва, ул. Гамалеи, д. 18

Хаертынов Халит Саубанович – к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета
Анохин Владимир Алексеевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Казанского государственного медицинского университета
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49
Валиуллина Инна Робертовна – зав. лабораторией клинической бактериологии Детской республиканской клинической больницы
420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

В последнее время в мировой практике наметилась явная тенденция роста числа необычных по своим проявлениям инфекционных заболеваний, вызванных ранее неизвестными возбудителями. Характерным примером такого рода патологии (re-emerging infection) стали заболевания, вызванные так называемыми гипервирулентными штаммами *Klebsiella pneumoniae*, проявляющиеся у взрослых пациентов бактериемией, первичными абсцессами печени с одновременным метастазированием бактериального процесса в другие органы [1].

Общеизвестно, что *Kl. pneumoniae* — частый сапрофит человеческого организма, входящий в состав микробиоценозов желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей здорового человека [2, 3]. В то же время клебсиеллы — типичные возбудители «оппортунистических инфекций», формирующих манифестные варианты болезни у пациентов групп риска: недоношенных детей, ВИЧ-инфицированных, больных сахарным диабетом, алкоголизмом, пациентов хирургических отделений и отделений интенсивной терапии [4, 5]. Полирезистентные штаммы *Kl. pneumoniae* относятся к группе «ESKAPE-патогенов» (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Kl. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*), ответственных за развитие угрожающих жизни нозокомиальных инфекций. Для «ESKAPE-патогенов» характерна множественная лекарственная устойчивость, что представляет одну из самых серьезных проблем в клинической практике [6, 7]. Наличие β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) резко снижает чувствительность микроба к β-лактамам антибиотикам, что существенно усложняет лечение таких больных. Кроме того, биология самого микроорганизма, как известно, включает широкий спектр факторов устойчивости, способствующих его выживанию в окружающей среде.

Отечественная и зарубежная практика работы с клебсиеллезной инфекцией показала, что развитие заболевания и тяжесть ее клинических проявлений зависят не только от полноты и эффективности иммунных реакций хозяина, но и от патогенности клинических штаммов возбудителя. Среди различных факторов патогенности *Kl. pneumoniae*, помимо капсулы, наиболее клинически значимыми являются фимбрии 1-го, 3-го типов и сидерофоры [8]. В середине 80-х годов XX века появились первые сообщения о распространении среди здоровых взрослых людей полирезистентных и в то же время «гипервирулентных» внебольничных штаммов *Kl. pneumoniae*, вызывающих инвазивные формы инфекционных процессов: абсцессы печени, головного мозга, селезенки, пневмонию, менингит, эндофтальмит, субдуральную эмпиему, некротический фасциит, сепсис с летальностью до 42% [9, 10]. Первые случаи абсцессов печени, вызванных «гипервирулентными»

штаммами *Kl. pneumoniae*, у здоровых людей были зарегистрированы в Азии (Тайвань, Корея, Вьетнам и Япония), в последующем подобные случаи появились в Китае, Южной Америке, США, Канаде, Европе и др. [11].

Отличительная особенность «гипервирулентных» штаммов *Kl. pneumoniae* (англ. hvKP) заключается в их «гипермукоидном фенотипе», для которого характерно повышенное производство полисахаридов, обеспечивающих высокую устойчивость клебсиелл к фагоцитозу. «Гипермукоидные» штаммы клебсиелл устойчивы к действию бактерицидных факторов крови (комplementу и антимикробным пептидам) и способны к диссеминации в организме хозяина с участием нейтрофилов при незавершенном фагоцитозе. У hvKP имеется крупная 200–220 кб вирулентная плазида, несущая гены регулятора мукоидного фенотипа (*rmpA*). Колонии hvKP при росте на искусственных средах дают положительный стринг-тест, что не характерно для «классических» штаммов микробов [11, 12]. В литературе описаны единичные случаи заболеваний у детей, вызванных hvKP, однако как распространенность возбудителя в больничных и внебольничных условиях, так и формирование различных вариантов клебсиеллезной инфекции не изучены.

Целью исследования стало изучение частоты колонизации «гипервирулентными штаммами» *Kl. pneumoniae* новорожденных и грудных детей в больничных и внебольничных условиях.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось в 2015–2016 гг. на базе отделений патологии новорожденных, реанимации и интенсивной терапии Детской республиканской клинической больницы, Республиканской клинической инфекционной больницы Минздрава РТ Казани. Изучены биологические характеристики 85 штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных из различных биологических материалов (кровь, кал, спинномозговая жидкость, моча и др.) у новорожденных и грудных детей, получавших стационарное и амбулаторное лечение по поводу различных заболеваний (табл. 1). Среди обследованных пациентов было 38 (44,7%) новорожденных, 30 (35,2%) детей в возрасте 1–6 мес, 17 (20,1%) — в возрасте 6–12 мес. Все случаи клебсиеллезной инфекции у детей завершились выздоровлением.

К внутрибольничной клебсиеллезной инфекции были отнесены случаи сепсиса, менингита, пневмонии, инфекции мочевых путей, носительства *Kl. pneumoniae*, развившиеся у новорожденных детей в роддоме в сроки, позднее 3 дней после рождения, а также все случаи клебсиеллезной пневмонии, ассоциированной с искусственной вентиляцией легких. В группу с внебольничным инфицированием были включены дети с острой кишечной инфекцией,

Таблица 1. Источники выделения штаммов *Kl. pneumoniae* и диагнозы обследованных детей

Table 1. Sources of isolation *Kl. pneumoniae* and diagnoses of examined infants

| Нозокомиальная инфекция | Биологический материал |
|---|-----------------------------|
| Сепсис неонатальный ($n=5$) | Кровь |
| Менингит, сепсис ($n=1$) | Спинально-мозговая жидкость |
| ИВЛ-ассоциированная пневмония ($n=6$) | Трахеальный аспират |
| Инфекция мочевых путей ($n=4$) | Моча |
| Носительство в зева ($n=19$) | Мазок из зева |
| Внебольничная инфекция | |
| Инфекция мочевых путей ($n=8$) | Моча |
| Энтероколит ($n=16$) | Кал |
| Носительство в кишечнике ($n=26$) | Кал |

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

инфекцией мочевых путей и носительством клебсиелл в кишечнике и зева на фоне ОРВИ.

Бактериологическое исследование крови, спинномозговой жидкости, мочи, отделяемого дыхательных путей проводили в соответствии с приказом №535 Министерства здравоохранения СССР «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» от 22 апреля 1985 г. Бактериологическое исследование кала выполняли в соответствии с методическими указаниями по микробиологической диагностике заболеваний, вызванных энтеробактериями (№04-723/3 от 17 декабря 1984 г.) и методическими рекомендациями по диагностике острых кишечных инфекций (Приказ Министерства здравоохранения Республики Татарстан №542 «Об улучшении клинико-лабораторной диагностики острых кишечных инфекций в Республике Татарстан» от 1 апреля 2003 г.).

Молекулярно-генетические исследования изолятов клебсиелл проводили в лаборатории ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи в 2015–2016 гг. Для детекции гена *trpA* использовали метод полимеразной цепной реакции. Последовательность олигонуклеотидных праймеров (5'-ACTGGGCTACCTCTGCTTCA-3', 5'-CTTGCATGAGCCATCTTTCA-3') была проанализирована в генетических базах данных BLASTn на сервере <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/Blast.cgi>, представленных в GenBank.

Для определения «гипермукодного фенотипа» изолятов клебсиелл использовали стринг-тест [11]. Колонии выращивали на плотных питательных средах с добавлением 5% эритроцитов барана при температуре 37 °C в течение 18–20 ч. Тест считали поло-

жительным, если слизь с колоний вытягивалась бактериологической петлей на 5 мм с поверхности агара (см. рисунок).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением пакета программ Statistica for Windows 6,1 (Statsoft Inc., США) и программного обеспечения MSEXcel (Microsoft). Анализ категориальных данных проводили с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера (F-критерий). Определяли отношение шансов (ОШ) с указанием 95% доверительных интервалов (ДИ), использовали *t*-критерий Стьюдента. Различия при $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета.

Результаты

Ген *trpA* обнаружен у 20 (23%) из 85 изученных клинических изолятов *Kl. pneumoniae* и чаще выявлялся у кишечных штаммов клебсиелл – 14 (33,3%), реже у штаммов, выделенных из мочи – 3 (25%) и смывов со слизистой оболочки зева – 3 (15,7%). У клебсиелл, выделенных из крови ($n=5$), трахеального аспирата ($n=6$), спинномозговой жидкости ($n=1$), ген *trpA* не был обнаружен. Все *trpA*-позитивные штаммы *Kl. pneumoniae* продемонстрировали «гипермукодный фенотип» (положительный стринг-тест). Как представлено в табл. 2, ген *trpA* выявлен у 16 (32%) внебольничных и 4 (11,4%) нозокомиальных штаммов *Kl. pneumoniae* ($p < 0,05$; ОШ 3,647; 95% ДИ 1,100–12,096).

Из 20 детей, инфицированных *trpA*-позитивными штаммами клебсиелл, 12 (60%) были бессимптомными носителями, у 3 (15%) имелись симптомы инфекции мочевых путей и у 5 (25%) – симптомы острой кишечной инфекции. Следует отметить, что все случаи инвазивных форм клебсиеллеза у детей были обусловлены штаммами *Kl. pneumoniae* (*trpA*-) (табл. 3.)

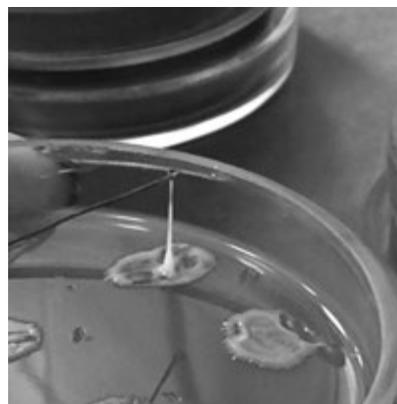


Рисунок. Положительный результат стринг-теста (собственное наблюдение).

Figure. Positive result of the string test (own observation).

Обсуждение

Клебсиеллезная инфекция сохраняет свою актуальность в связи с широким распространением полирезистентных штаммов и появлением у *Kl. pneumoniae* ряда новых факторов патогенности, что связано со способностью микроба быстро приобретать и обмениваться генами вирулентности и антибиотикорезистентности. Кишечник служит основным резервуаром клебсиелл, однако возможна и первичная колонизация им кожи, слизистой оболочки рта и половых путей. Частота носительства клебсиелл в кишечнике здоровых взрослых колеблется в диапазоне от 3,8 до 21,1%, а у детей грудного возраста достигает 69,7–87,5% [13–15]. При этом колонизация кишечника пациентов при госпитализации их в реанимационное отделение значительно увеличивает риск развития манифестной клебсиеллезной инфекции (ОШ 6,9; $p < 0,001$) [16]. Судя по зарубежным публикациям, большинство описываемых случаев нозокомиальной инфекции связано с «классическими» полирезистентными штаммами *Kl. pneumoniae* [11].

В последнее время появились сообщения о регистрации необычных по своим проявлениям случаев клебсиеллезной инфекций у взрослых. Речь идет о тяжелейших (подчас фатальных) формах заболевания (абсцесс печени, пневмония, менингит, бактериемия, эндофтальмит и т.п.), развившихся во внебольничных условиях у ранее здоровых людей и вызванных «гипервирулентными» штаммами *Kl. pneumoniae* [14]. Потенциальными факторами риска развития такого рода инфекций считаются азиатское происхождение, поездка и пребывание в странах Юго-Восточной Азии, сопутствующий сахарный диабет [16]. Внешнее отличие «гипервирулентных» штаммов *Kl. pneumoniae* от «классических» нозокомиальных проявляется в формировании ими характерного «гипермукоидного фенотипа» при росте на искусственных средах.

Таблица 2. Частота обнаружения гена *rmpA* у внебольничных и нозокомиальных штаммов *Kl. pneumoniae*
Table 2. The detection frequency of the *rmpA* gene in community-acquired and nosocomial strains of *Kl. pneumoniae*

| Ген | Число штаммов клебсиелл, абс. (%) | |
|---------------|-----------------------------------|-----------------------|
| | внебольничные (n=50) | нозокомиальные (n=35) |
| <i>rmpA</i> + | 16 (32)* | 4 (11, 4) |
| <i>rmpA</i> - | 34 (68) | 31 (88,6) |

Примечание. * – $p < 0,05$.

В эксперименте на лабораторных животных показано, что инфекционный процесс при пероральном заражении «гипервирулентными штаммами» клебсиелл имеет последовательные стадии: колонизация кишечника, транслокация бактерий в кровотоки, их репликация в печени с последующим развитием септических метастазов [17]. Данные о частоте колонизации у детей «гипервирулентными штаммами» клебсиелл отсутствуют, однако в литературе имеются описания единичных случаев заболевания в форме менингита, сепсиса новорожденных, кишечной инфекции у грудного ребенка и септического артрита у подростка [18–20].

Мы изучили частоту колонизации «гипервирулентными штаммами» *Kl. pneumoniae* у новорожденных и грудных детей с различными формами клебсиеллезной инфекции. Ген *rmpA* обнаружен у 20 (23%) клинических изолятов, что указывает на высокую частоту колонизации слизистых оболочек у детей грудного возраста «гипервирулентными штаммами» *Kl. pneumoniae*. Ген *rmpA* обнаружен у 14 (33,3%) кишечных изолятов, у 3 (25%) штаммов, выделенных из мочи, и у 3 (15,7%) штаммов, выделенных из зева. Полученные результаты согласуются с публикациями А. Shon и соавт. (2013) [11] и М. Hentzien и соавт. (2017) [10] о том, что кишечник (реже верхние дыхательные пути) служит основным резервуаром «гипер-

Таблица 3. Частота выделения штаммов *Kl. pneumoniae* при нозокомиальной и внебольничной инфекции
Table 3. The frequency of isolation of *Kl. pneumoniae* strains in nosocomial and community-acquired infections

| Диагноз | Частота выделения штаммов <i>Kl. pneumoniae</i> , абс. (%) | | | |
|-------------------------------|--|---------------|-------------------------------|---------------|
| | нозокомиальная инфекция (n=35) | | внебольничная инфекция (n=50) | |
| | <i>rmpA</i> + | <i>rmpA</i> - | <i>rmpA</i> + | <i>rmpA</i> - |
| Носительство (кишечник, зев) | 3 (8,6) | 16 (45,7) | 9 (18) | 17 (34) |
| Кишечная инфекция | – | – | 5 (10) | 11 (22) |
| Сепсис неонатальный | 0 | 5 (14,3) | – | – |
| Менингит, сепсис | 0 | 1 (2,9) | – | – |
| ИВЛ-ассоциированная пневмония | 0 | 6 (17,1) | – | – |
| Инфекция мочевых путей | 1 (3,3) | 3 (8,6) | 2 (4) | 6 (12) |
| Итого | 4 (12,9) | 31 (87,1) | 16 (32) | 34 (68) |

вирулентных» клебсиелл в организме. У клебсиелл, выделенных из крови, трахеального аспирата, спинномозговой жидкости при нозокомиальной клебсиеллезной инфекции, ген *rmpA* не обнаружен. Это свидетельствует о том, что возбудителями были «классические» штаммы *Kl. pneumoniae*.

Следует отметить, что «гипервирулентные штаммы» достоверно чаще выделялись в группе детей с внебольничным инфицированием ($p < 0,05$; ОШ 3,647; 95% ДИ 1,100–12,096). По данным литературы, *hvKP* у взрослых пациентов также преимущественно обнаруживаются во внебольничных условиях [11].

По результатам наших исследований у детей, инфицированных *hvKP*, преобладали бессимптомные формы инфекции, а клинически инфекция проявлялась умеренной диареей и инфекцией мочевых путей. Несмотря на то что в изученной когорте детей не зарегистрированы инвазивные формы клебсиеллезной инфекции, ранее нами были описаны случаи менингита и сепсиса у новорожденных детей, вызванных *hvKP* [18]. Известно, что колонизация является первым этапом инфекционного процесса при клебсиеллезе с последующим эндогенным распространением микроба. Тем не менее частота и сроки разви-

тия клинически манифестных форм инфекции у лиц, колонизированных *hvKP*, неизвестны. S. Harada и соавт. [21] наблюдали семейный очаг клебсиеллеза, в котором все члены семьи были носителями «гипервирулентного штамма». У 2 членов семьи развился абсцесс печени после 2 лет носительства.

Заключение

Таким образом, 23% штаммов *Kl. pneumoniae*, выделенных из различных локусов у детей грудного возраста, обладают геном *rmpA*, имеют «гипермукоидный фенотип», что свидетельствует об их принадлежности к «гипервирулентным» штаммам возбудителя. Такие микроорганизмы достоверно чаще выделяются у детей с внебольничным инфицированием и, в отличие от взрослых пациентов, у детей вызывают сравнительно нетяжелые формы кишечной инфекции, инфекции мочевых путей, а также бессимптомное носительство микроба в зеве и кишечнике. Тем не менее инфицированные дети могут представлять эпидемиологическую опасность для окружающих (в первую очередь для взрослых членов семьи), а также имеют потенциальный риск эндогенной диссеминации возбудителя.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Воложанцев Н.В., Мякина В.П., Веревкин В.В., Комисарова Е.В., Красильникова В.М. и др. Выделение и молекулярно-генетический анализ бактериофагов для идентификации патогенных эшерихий и клебсиелл. Инфекция и иммунитет 2016; 6(3): 15. [Volozhancev N.V., Myakina V.P., Verevkin V.V., Komisarova E.V., Krasilnikova V.M. et al. Isolation and molecular genetic analysis of bacteriophages for the identification of pathogenic Escherichia and Klebsiella. Infekciya i immunitet 2016; 6(3): 15. (in Russ.)]
2. Paczosa M.K., Meccas 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
3. Broberg C.A., Palacios M., Miller V.L. Klebsiella: a long way to go towards understanding this enigmatic jet-setter. F1000Prime Rep 2014; 6: 6–64. DOI: 10.12703/P6–64
4. Rice L.B. Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens. Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31: 7–10. DOI: 10.1086/655995
5. Pendleton J.N., Gorman S.P., Gilmore B.F. Clinical Relevance of the ESKAPE Pathogens. Expert Rev Anti Infect Ther 2013; 11(3): 297–308. DOI: 10.1586/eri.13.12.
6. Li B., Zhao Y., Liu C., Chen Z., Zhou D. Molecular pathogenesis of Klebsiella pneumoniae. Future Microbiol 2014; 9(9): 1071–1081. DOI: 10.2217/fmb.14.48
7. Podschun R., Ullmann U. Klebsiella spp. As Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods, and Pathogenicity Factors. Clin Microbiol Rev 1998; 4(11): 589–603.
8. Aljanaby A.A.J., Alhasani A.H.A. Virulence factors and antibiotic susceptibility patterns of multidrug resistance Klebsiella pneumoniae isolated from different clinical infections. Afr J Microbiol Res 2016; 10: 829–843.
9. Janda J.M., Abbott S.L. The Genera Klebsiella and Raoultella. The Enterobacteria. 2nd ed. Washington, USA: ASM Press, 2006; 115–129.
10. Hentzien M., Rosman J., Decre D., Brenkle K., Mendes-Martins L., Mateu P. Seven hypervirulent ST380 Klebsiella pneumoniae septic localizations. Med Mal Infect 2017; 47: 171–173. DOI: 10.1016/j.medmal.2016.10.002
11. Shon A.S., Bajwa R.P., Russo T.A. Hypervirulent (hyper-mucoviscous) Klebsiella pneumoniae: a new and dangerous breed. Virulence 2013; 4: 107–118. DOI: 10.4161/viru.22718
12. Marcoleta A.E., Berrios-Pastén C., Nuñez G., Monasterio O., Lagos R. Klebsiella pneumoniae asparagine tDNAs are integration hotspots for different genomic islands encoding microcin E492 production determinants and other putative virulence factors present in hypervirulent strains. Front Microbiol 2016; 7: 1–17. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00849
13. Conlan S., Kong H.H., Segre J.A. Species-level analysis of DNA sequence data from the NIH Human Microbiome Project. PloS One 2012; 7(10): 47075–47077. DOI: 10.1371/journal.pone.0047075
14. Sun Y., Wu H., Shen D. Detection and Analysis of Regional Trends of Klebsiella pneumoniae Causing Liver Abscess. Clin Microbiol 2015; 4: 208. DOI: 10.4172/2327-5073.1000208
15. Janda J.M. The Genus Klebsiella: An Ever-Expanding Panorama of Infections, Disease-Associated Syndromes, and Problems for Clinical Microbiologist. Clin Microbiol Case Rep 2015; 1: 2.
16. 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
17. Tu Y.C., Lu M.C., Chiang M.K., Huang S.P., Peng H.L., Chang H.Y. et al. Genetic requirements for Klebsiella pneumoniae-induced liver abscess in an oral infection model. Infect Immunity 2009; 77(7): 2657–2671. DOI: 10.1128/IAI.01523-08
18. Khaertynov K.S., Anokhin V.A., Davidyuk Y.N., Nicolaeva I.V., Khalioullina S.V., Semyanova 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. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01576
19. Gu D.X., Huang Y.L., Ma J.H., Zhou H.W., Fang Y., Cai J.C. et al. Detection of colistin resistance gene *mcr-1* in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolates from an infant with diarrhea in China. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60: 5099–5100. DOI: 10.1128/AAC.00476-16
20. 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
21. Harada S., Tateda K., Mitsui H., Hattori Y., Okubo M., Kimura S. et al. Familial spread of a virulent clone of *Klebsiella pneumoniae* causing primary liver abscess. *J Clin Microbiol* 2011; 49(6): 2354–2356. DOI: 10.1128/JCM.00034-11

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Выраженность нетоза при неонатальном сепсисе

Х.С. Хаертынов¹, В.А. Анохин¹, Г.В. Галина¹, С.В. Бойчук¹, Н.В. Донцова²¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;²ГАУЗ «Городская детская больница №1» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

The severity of netosis in patients with neonatal sepsis

Kh.S. Khaertynov¹, V.A. Anokhin¹, G.V. Galina¹, S.V. Boychuk¹, N.V. Dontsova²¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;²City Children's Hospital No. 1, Tatarstan, Kazan

Цель исследования. Оценка выраженности спонтанного нетоза в периферической крови при сепсисе у детей периода новорожденности.

Характеристика детей и методы исследования. Изучена выраженность спонтанного нетоза у 12 детей с неонатальным сепсисом, находившихся на стационарном лечении в отделении реанимации новорожденных Городской детской больницы №1 Казани. Диагноз устанавливали на основании развития синдрома системного воспалительного ответа, повышения в крови концентрации С-реактивного белка более 1 мг/дл, наличия одного или нескольких очагов инфекции, развития органной дисфункции и выделения микроорганизма из венозной крови.

Результаты. Установлено, что начальный период неонатального сепсиса протекает на фоне активации нетоза. Это проявлялось обнаружением в периферической крови нейтрофильных внеклеточных ловушек, количество и процентное содержание которых было достоверно больше, чем в контрольной группе ($p=0,02$ и $p=0,0007$ соответственно). Наиболее высокие уровни нейтрофилов в состоянии нетоза (67 и 70%) оказались у 2 детей с септическим шоком, у которых отмечалась лейкопения ($2,7 \cdot 10^9$ /л и $2,8 \cdot 10^9$ /л соответственно). Развитие абсолютной нейтропении (менее $2 \cdot 10^9$ /л) и лейкопении (менее $5 \cdot 10^9$ /л) наблюдалось только у одного ребенка с септическим шоком. У 5 из 12 детей с неонатальным сепсисом имелась тромбоцитопения, которая у каждого четвертого была менее $100 \cdot 10^9$ /л. При этом ни в одном случае не выявлены клинические проявления геморрагического синдрома и нарушения свертываемости крови.

Заключение. Образование нейтрофильных внеклеточных ловушек служит одним из важнейших механизмов противoinфекционной защиты, направленных на купирование воспалительного процесса и достижение очищения внутренних сред организма.

Ключевые слова: дети, неонатальный сепсис, врожденный иммунитет, нейтрофилы, нетоз.

Для цитирования: Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Галина Г.В., Бойчук С.В., Донцова Н.В. Выраженность нетоза при неонатальном сепсисе. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 164–168. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-164-168

Objective. To evaluate the severity of spontaneous netosis in peripheral blood in neonatal children with sepsis.

Characteristics of children and research methods. The researchers have studied the severity of spontaneous netosis in 12 neonates with sepsis who were hospitalized in the neonatal intensive care unit of the City Children's Hospital No.1 in Kazan. The diagnose was based on a systemic inflammatory response syndrome, an increase in the concentration of C-reactive protein in the blood of more than 1 mg/dL, the presence of one or more foci of infection, the development of organ dysfunction, and the presence of a microorganism in venous blood.

Results. It was found that the initial period of neonatal sepsis proceeds against the background of activation of netosis, which was manifested by neutrophil extracellular traps in the peripheral blood. Their quantity and percentage was significantly higher compared to the indicators of the control group ($p=0.02$ and $p=0.0007$ accordingly). The highest levels of neutrophils in the state of netosis (67% and 70%) were found in 2 neonates with septic shock and leukopenia ($2.7 \cdot 10^9$ /L and $2.8 \cdot 10^9$ /L, respectively). Only one neonate with septic shock developed absolute neutropenia (less than $2 \cdot 10^9$ /L) and leukopenia (less than $5 \cdot 10^9$ /L). Thrombocytopenia was noted in 5 of 12 neonates with sepsis, which was less than $100 \cdot 10^9$ /L in every fourth child. At the same time, there were no clinical cases of hemorrhagic syndrome and blood clotting disorders.

Conclusion. The formation of neutrophilic extracellular traps is one of the most important mechanisms of anti-infective protection aimed at arresting the inflammatory process and clearing the internal media of the body.

Key words: children, neonatal sepsis, innate immunity, neutrophils, netosis.

For citation: Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Galina G.V., Boychuk S.V., Dontsova N.V. The severity of netosis in patients with neonatal sepsis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 164–168 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-164-168

Неонатальный сепсис — наиболее клинически значимая инфекционная патология новорожденных детей со значительной заболеваемостью

и летальностью [1, 2]. Ежегодно в мире от раннего неонатального сепсиса умирают около 1 млн новорожденных [3]. Несмотря на определяющую роль

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Хаертынов Халит Саубанович — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-9013-4402

e-mail: khalit65@rambler.ru

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

ORCID: 0000-0003-1050-9081

Галина Гузель Васильевна — ординатор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

Бойчук Сергей Васильевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой общей патологии Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Донцова Надежда Викторовна — врач-реаниматолог отделения реанимации новорожденных городской детской больницы №1,

ORCID: 0000-0002-8563-8091

420034 Казань, ул. Декабристов, д. 125 А

микроорганизмов, меньшее значение в развитии тяжелых бактериальных инфекций у новорожденных отводится факторам противoinфекционной защиты, особенно клеткам врожденного иммунитета, играющим решающую роль на начальных этапах инфекционного процесса [4]. Среди них наиболее многочисленными нейтрофилами. Хемотаксис и фагоцитоз – основные функции нейтрофилов – играют ключевую роль при развитии бактериальных заболеваний [4]. Как известно, у новорожденных способность к адгезии и хемотаксису, а также пролиферативная активность нейтрофилов заметно ниже, чем у взрослых, что обуславливает более высокую заболеваемость сепсисом в этой возрастной группе [5]. В то же время нейтрофилы располагают еще одним важным механизмом антимикробной защиты – нетозом, или способностью после активации образовывать сетеподобные структуры, состоящие из ДНК, хроматина, различных пептидов и ферментов, получившие название «нейтрофильные внеклеточные ловушки» [6]. Эти структуры захватывают, изолируют и уничтожают различные условно-патогенные бактерии, ограничивая дальнейшее их распространение [7]. Поэтому выраженность нетоза – один из важных механизмов защиты, направленный на элиминацию микроорганизмов при тяжелых бактериальных инфекциях.

Цель исследования: оценка выраженности спонтанного нетоза в периферической крови при сепсисе у детей периода новорожденности.

Характеристика детей и методы исследования

Изучена выраженность спонтанного нетоза у 12 детей с неонатальным сепсисом, находившихся на стационарном лечении в отделении реанимации новорожденных Городской детской больницы №1 Казани. Диагноз неонатального сепсиса был уста-

новлен на основании клинико-лабораторных данных: развития синдрома системного воспалительного ответа, повышения в крови концентрации С-реактивного белка (СРБ) более 1 мг/дл, наличия одного или нескольких очагов инфекции, развития органной дисфункции и выделения микроорганизма из венозной крови. Из этих детей 5 родились недоношенными, в том числе 4 с очень низкой массой тела.

Очаги инфекции были определены у 9 детей, из них у 5 диагностирована пневмония, у 3 – гнойный менингит, у 1 – остеомиелит правой плечевой кости. Этиология неонатального сепсиса была установлена у 3 детей: у 2 из крови был выделен *Staphylococcus epidermidis*, у одного ребенка с гнойным менингитом из ликвора был выделен антиген *Streptococcus agalactiae*, детектированный иммунохроматографическим методом. В 2 случаях отмечалось развитие септического шока.

У всех пациентов исход заболевания был благоприятным. Дети получали комплексное лечение, включавшее антибактериальные препараты (цефалоспорины третьего поколения), инфузионную терапию, внутривенное введение иммуноглобулина человека, обогащенного IgM. Двоим пациентам проводилась искусственная вентиляция легких. Контрольную группу составили 10 детей без признаков инфекционного заболевания, из которых 2 родились недоношенными. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Для выделения нейтрофилов использовали гепаринизированную периферическую венозную кровь в объеме 2 мл (10–15 ед/мл гепарина). Образцы крови у детей с неонатальным сепсисом брали однократно в период развернутых клинико-лабораторных проявлений заболевания. Забранную в стерильную пробирку кровь с целью осаждения эритроцитов

Таблица 1. Характеристика обследованных детей

Table 1. Characteristics of the children

| Параметр | Неонатальный сепсис, n=12 | Контрольная группа, n=10 | p |
|---|---------------------------|--------------------------|-------|
| Гестационный возраст, нед (Me [МКР]) | 37,5 [34; 39] | 38,5 [38; 40] | 0,3 |
| Число детей <37 нед, абс. (%) | 5 (42) | 2 (20) | |
| Масса тела при рождении, г (Me [МКР]) | 2745 [1412; 3255] | 3175 [2870; 3570] | 0,08 |
| Оценка по шкале Апгар, баллы | 7,5 [7; 8] | 8 [8; 9] | 0,03 |
| Очаги инфекции: | 9 | | |
| пневмония | 5 | | |
| менингит | 3 | – | |
| остеомиелит | 1 | | |
| септицемия | 3 | | |
| Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$ (Me [МКР]) | 12,3 [6,9; 23,1] | 12,1 [10,5; 15,8] | 0,9 |
| Нейтрофилы крови, $\times 10^9/\text{л}$ (Me [МКР]) | 7,4 [4,7; 9,2] | 4,5 [2,8; 5,8] | 0,02 |
| Нейтрофилы крови, % (Me [МКР]) | 58 [43,5; 71,5] | 32 [26; 38] | 0,001 |
| Тромбоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$ (Me [МКР]) | 180 [93,5; 255] | 347 [216; 436] | 0,02 |

Примечание. Me – медиана; МКР – межквартильный размах.

Таблица 2. Количество нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) у новорожденных с сепсисом
Table 2. Number of neutrophil extracellular traps in newborns with sepsis

| Параметр | Неонатальный сепсис, n=12 | Контрольная группа, n=10 | p |
|--|---------------------------|--------------------------|--------|
| Число нейтрофилов в поле зрения, абс. (Ме [МКР]) | 3 [2,2; 5] | 4,7 [2,8; 9,6] | 0,2 |
| Число НВЛ, абс. в поле/зрения (Ме [МКР]) | 1,4 [1,2; 2] | 0,8 [0,4; 1,2] | 0,02 |
| Число НВЛ, % (Ме [МКР]) | 42,5 [30; 51] | 17,5 [9; 27] | 0,0007 |

Примечание. Ме – медиана, МКР – межквартильный размах.

отстаивали при температуре 37 °С в течение 30 мин. Нейтрофилы выделяли из лейкоцитарной взвеси на двойном градиенте плотности стерильных растворов фиколла–верографина. Плотность верхнего слоя градиента составляла 1,075–1,077, нижнего – 1,093–1,095. Объем каждого градиента равнялся 1,5 мл. Через 40 мин центрифугирования при 1500 оборотов в минуту на границе между градиентами появлялось кольцо гранулоцитов. Кольцо нейтрофилов аккуратно собирали, переносили в стерильные центрифужные пробирки, трижды отмывали от градиента стерильным изотоническим раствором хлорида натрия. После инкубации полученной взвеси клеток в течение 180 мин при температуре 37 °С готовили мазок, который после высушивания фиксировали 96% раствором этилового спирта. Для окрашивания нейтрофильных внеклеточных ловушек использовали раствор акридинового оранжевого; их определение проводили с помощью люминесцентного микроскопа, фильтры, обеспечивающие возбуждающий свет с длиной волны не более 490 нм, и эмиссию с длиной волны 520 нм. Подсчет количества нейтрофильных внеклеточных ловушек проводили в 5 полях зрения каждого мазка.

Полученные данные были статистически обработаны с использованием пакета программ Statistica for Windows 6,1 (Statsoft Inc., США) и программного обеспечения MS Excell (Microsoft, США).

Результаты

Было установлено, что начальный период неонатального сепсиса протекает на фоне активации нетоза, проявляющейся обнаружением в периферической крови нейтрофильных внеклеточных ловушек (рис. 1, 2), количество которых было достоверно больше, чем в контрольной группе ($p=0,02$; табл. 2). Процентное содержание в крови нейтрофильных внеклеточных ловушек также было выше в группе детей с неонатальным сепсисом ($p=0,0007$). При этом наиболее высокие уровни нейтрофилов в состоянии нетоза (67 и 70%) оказались у 2 детей с септическим шоком и проявляющейся лейкопенией ($2,7 \cdot 10^9/\text{л}$ и $2,8 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно). Развитие абсолютной нейтропении (менее $2 \cdot 10^9/\text{л}$) и лейкопении (менее $5 \cdot 10^9/\text{л}$) выявлено только у одного ребенка с септическим шоком.

Обсуждение

Нейтрофилы играют ключевую роль в системе противомикробной защиты [8]. Хемотаксис

и фагоцитоз микроорганизмов – хорошо известные и изученные функции нейтрофилов, реализующиеся в ответ на инфекционную агрессию [4]. Другой важнейший механизм, направленный на элиминацию вторгшихся в организм микробов, – формирование нейтрофилами внеклеточных ловушек [6]. Выбрасываемые активированными нейтрофилами внеклеточные ловушки, с одной стороны, создают механическое препятствие дальнейшему распространению микроорганизмов из первичного очага инфекции [9]. С другой стороны, содержащиеся в нейтрофильных внеклеточных ловушках лизоцим, хелаторы железа, гистоны и миелопероксидаза обеспечивают антимикробный эффект, что приводит к гибели бактерий [9]. Нами установлено, что начальный период неонатального сепсиса сопровождается увеличением в крови количества нейтрофильных внеклеточных ловушек, которое, очевидно, направлено на нейтрализацию и последующую элиминацию микроорганизмов. Отсутствие у большинства детей с неонатальным сепсисом нейтро- и лейкопении свидетельствует о сохранении достаточного количества нейтрофилов в костном мозге и поступлении их в кровотоки. В нашем исследовании только у одного ребенка (с септическим шоком) зафиксированы лейкопения (менее $5 \cdot 10^9/\text{л}$) и нейтропения (менее $2 \cdot 10^9/\text{л}$). При массивной бактериемии и эндотоксинемии вследствие образования большого количества нейтрофильных внеклеточных ловушек уменьшение в крови количества нейтрофилов может в некоторой мере быть объяснено нетозом. Наряду с некрозом, апоптозом и аутофагией, нетоз – одна из известных форм гибели клеток [9]. Поэтому наблюдающиеся при тяжелой форме сепсиса – септическом шоке – лейкопения и нейтропения могут быть ассоциированы именно с нетозом. Это особенно актуально для новорожденных детей, у которых вследствие исходно малого числа депонированных нейтрофилов выброс их в кровотоки не сопровождается таким же быстрым восполнением их запаса [4].

Следует отметить, что нейтрофильные внеклеточные ловушки образуются только зрелыми нейтрофилами [10]. При этом способностью образовывать эти структуры обладает не более 30% клеток [6]. На основании выявленной ассоциации между неонатальным сепсисом и нетозом [11] некоторые исследователи предлагают использовать последний в качестве потенциального биомаркера сепсиса [12]. Однако способность образовывать нейтрофильные внеклеточные

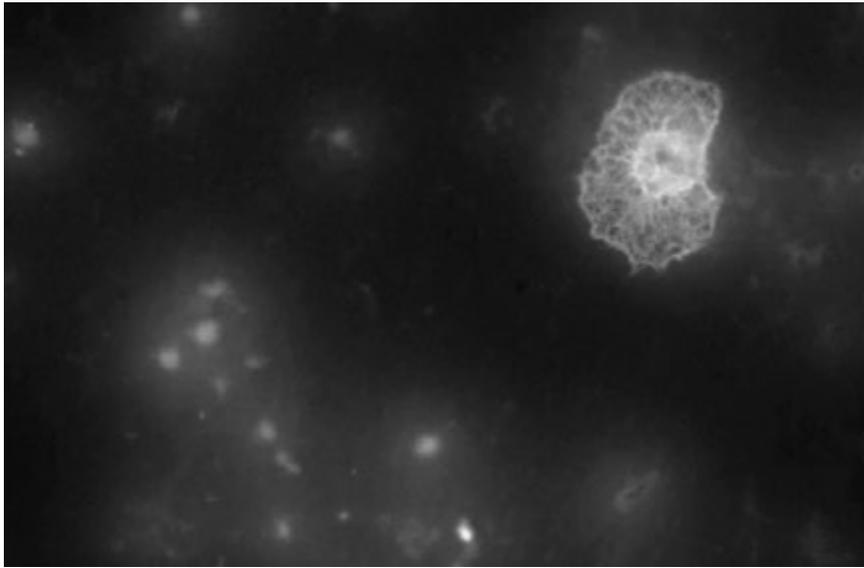


Рис. 1. Нейтрофильная внеклеточная ловушка у новорожденного с сепсисом. Окраска акридиновым оранжевым. ×100.

Fig. 1. Neutrophilic extracellular trap in a newborn with sepsis. The color of acridine orange. ×100.

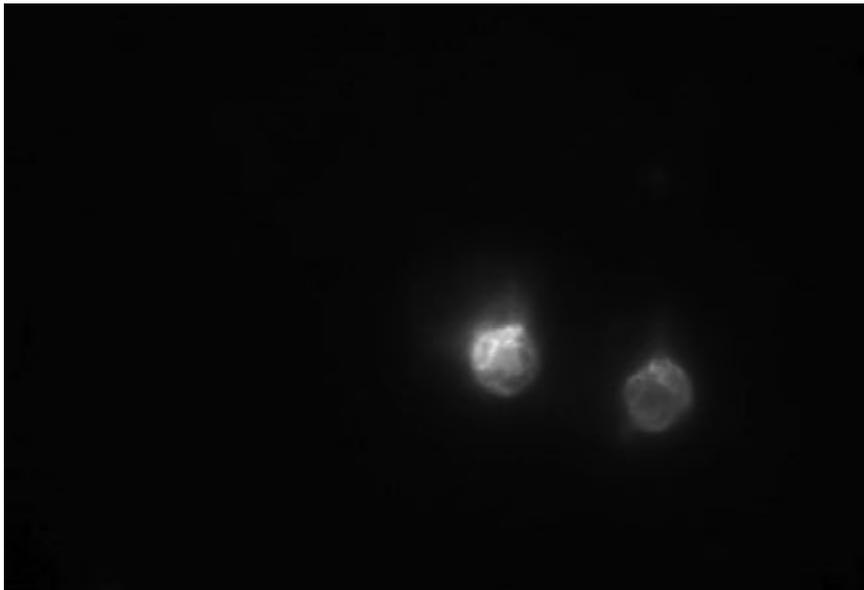


Рис. 2. Нейтрофилы новорожденного без инфекционного заболевания (контроль). Окраска акридиновым оранжевым. ×100

Fig. 2. Neutrophils of a newborn without an infectious disease (control). The color of acridine orange. ×100.

ловушки у новорожденных менее выражена, чем у взрослых [13], что отражает в целом низкую функциональную активность нейтрофилов. Считается, что нейтрофилы цельной крови в норме спонтанно не образуют внеклеточные ловушки [14]. Однако образование такого рода структур может быть инициировано не только микроорганизмами, но и цитокинами, хемокинами, агонистами тромбоцитов [15]. В нашем исследовании умеренно выраженный спонтанный нетоз в крови отмечался и в контрольной группе.

Кроме участия в нейтрализации и локализации бактериального процесса нейтрофильные внеклеточ-

ные ловушки могут быть ответственны за нарушения и в системе гемостаза. Было показано, что формирование нетоза ассоциировано с повреждением эндотелия сосудов, адгезией и активацией тромбоцитов [16, 17]. Кроме того, сами нейтрофилы способны сорбироваться на поверхности поврежденного эндотелия, инициировать тромбообразование [9]. С нетозом ассоциируются активация внутрисосудистого пути свертывания крови и развитие тромбозов сосудов при сепсисе [18]. В нашем исследовании у 5 из 12 детей с неонатальным сепсисом отмечалась тромбоцитопения, которая у каждого четвертого была менее

100·10⁹/л. Однако ни в одном случае не выявлены клинические проявления геморрагического синдрома и нарушения свертываемости крови.

Заключение

Проведенное исследование показало, что нейтрофильные внеклеточные ловушки у новорожден-

ных при генерализованных вариантах бактериальных инфекций представляют один из реализуемых механизмов защиты ребенка. Изучение нетоза при неонатальном сепсисе расширяет наши представления о патофизиологии этого заболевания и позволит наметить перспективы патогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Verma P., Berwal P.K., Nagaraj N. Neonatal sepsis: epidemiology, clinical spectrum, recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern. *Int J Contemp Pediatr* 2015; 2 (3): 176–180. DOI: 10.18203/2349-3291.ijcp20150523
2. Camacho-Gonzales A., Spearman P.W., Stoll B.J. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60: 367–389. DOI: 10.1016/j.pcl.2012.12.003
3. Bryce J., Black R.E., Walker N., Bhutta Z.A., Lawn J.E., Steketee R.W. Can the world afford to save the lives of 6 million children each year? *Lancet* 2005; 365: 2193–2200.
4. Олс Р., Эдер М. Гематология, иммунология и инфекционные болезни. М.: 2013; 408. [Ols R., Eder M. Hematology, immunology and infectious diseases. M.: 2013; 408. (in Russ.)]
5. Melvan J.N., Bagby G.J., Welsh D.A., Nelson S., Zhang P. Neonatal sepsis and neutrophil insufficiencies. *Int Rev Immunol* 2010; 29: 315–348. DOI: 10.3109/08830181003792803
6. Cooper P.R., Palmer L.J., Chapple I.L.C. Neutrophil extracellular traps as a new paradigm in innate immunity: friend or foe? *Periodontol* 2000; 63(1): 165–197. DOI: 10.1111/prd.12025
7. McDonald B., Urrutia R., Yipp B.G., Jenne C.N., Kubes P. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe* 2012; 12: 324–33. DOI: 10.1016/j.chom.2012.06.011
8. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 173–182. DOI: 10.1038/nri1785
9. Iba T., Hashiguchi N., Nagaoka I., Tabe Y., Muray M. Neutrophil cell death in response to infection and its relation to coagulation. *J Intens Care* 2013; 1: 13. DOI: 10.1186/2052-0492-1-13.
10. Martinelli S., Urosevic M., Daryadel A., Oberholzer P.A., Baumann C., Fey M.F. et al. Induction of genes mediating in-terferon-dependent extracellular trap formation during neutrophil differentiation. *J Biol Chem* 2004; 279: 44123–44132. DOI: 10.1074/jbc.M405883200
11. Nguyen D.N., Stensballe A., Lai J.C., Jiang P., Brunse A., Li Y. et al. Elevated levels of circulating cell-free DNA and neutrophil proteins are associated with neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis in immature mice, pigs and infants. *Innate Immun* 2017; 23: 524–36. DOI: 10.1177/1753425917719995
12. Vincent D., Klinke M., Eschenburg G., Trochimiuk M., Appl B., Tiemann B. et al. NEC is likely a NETs dependent process and markers of NETosis are predictive of NEC in mice and humans. *Sci Rep* 2018; 8: 12612. DOI: 10.1038/s41598-018-31087-0
13. Lipp P., Ruhnau J., Lange A., Vogelgesang A., Dressel A., Heckmann M. Less Neutrophil Extracellular Trap Formation in Term Newborns than in Adults. *Neonatology* 2017; 111: 182–188. DOI: 10.1159/000452615
14. Brinkmann V., Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to, make NETs. *Nature Rev* 2007; 5: 577–582. DOI: 10.1038/nrmicro1710.
15. Lipińska-Gediga M. Neutrophils, NETs, NETosis – old or new factors in sepsis and septic shock? *Anaesthesiol Intens Therapy* 2017; 49(3): 235–240. DOI: 10.5603/AIT.2017.0041.
16. Clark S.R., Ma A.C., Tavener S.A., McDonald B., Goodarzi Z., Kelly M.M. et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med* 2007; 13: 463–469. DOI: 10.1038/nm1565
17. Tanaka K., Koike Y., Shimura T., Okigami M., Ide S., Toiyama Y. et al. In vivo characterization of neutrophil extracellular traps in various organs of a murine sepsis model. *PLoS ONE* 2014; 9: e111888. DOI: 10.1371/journal.pone.0111888
18. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *Engl J Med* 2014; 369 (9): 840–851. DOI: 10.1056/NEJMra1208623.

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Исследование потокзависимой вазодилатации плечевой артерии и других маркеров функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией

Л.Ф. Галимова^{1,2}, Д.И. Садыкова², И.В. Леонтьева³, Е.С. Слестникова^{1,2}, Н.Ш. Курмаева²

¹ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава республики Татарстан, Казань, Россия;

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

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

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

The study of flow-mediated vasodilation of the brachial artery and other markers of endothelial function in children with familial hypercholesterolemia

L.F. Galimova^{1,2}, D.I. Sadykova², I.V. Leontyeva³, E.S. Slastnikova^{1,2}, N.Sh. Kurmaeva²

¹Republican Children's Hospital, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

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

Цель исследования. Изучить состояние функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией путем оценки потокзависимой вазодилатации плечевой артерии и уровня оксида азота и эндотелина-1 в сыворотке крови.

Характеристика детей и методы исследования. В исследовании участвовали 62 ребенка, из них 30 детей (средний возраст 10,3±2,8 года) с диагнозом «семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная форма», не принимавшие липидснижающую терапию (основная группа); 32 здоровых ребенка (средний возраст 10,3±2,8 года) составили контрольную группу. Эндотелин-1 и оксид азота в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, потокзависимую вазодилатацию плечевой артерии – на аппарате Philips Affinity 70 (Release 3,0.3, Philips Healthcare, США).

Результаты. Анализ уровня эндотелина-1 не выявил статистически значимых различий по этому показателю между здоровыми детьми и пациентами с семейной гиперхолестеринемией (0,213 [0,012; 0,368] и 0,227 [0,15; 0,315] пмоль/л соответственно; $p=0,062$). Уровень оксида азота у здоровых детей составил 33,6 [20–51] мкмоль/л, в то время как при семейной гиперхолестеринемии он был статистически значимо выше – 103,7 [48–152] мкмоль/л ($p=0,001$). Потокзависимая вазодилатация плечевой артерии у здоровых детей составила 9,82 [7,8; 11,2] %, при семейной гиперхолестеринемии этот показатель имел тенденцию к снижению – 9,46 [6,5; 10,8] % ($p=0,742$).

Заключение. Исследование функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией в возрасте 7–11 лет выявило увеличение концентрации оксида азота по сравнению с таковым у здоровых сверстников, вероятно, компенсаторного характера. Потокзависимая вазодилатация плечевой артерии и уровень эндотелина-1 достоверно не отличались от аналогичных показателей контрольной группы. Ввиду возможного кумулятивного действия липопротеинов низкой плотности необходимо мониторинг функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией в динамике.

Ключевые слова: дети, семейная гиперхолестеринемия, дисфункция эндотелия, потокзависимая вазодилатация, оксид азота, эндотелин-1.

Для цитирования: Галимова Л.Ф., Садыкова Д.И., Леонтьева И.В., Слестникова Е.С., Курмаева Н.Ш. Исследование потокзависимой вазодилатации плечевой артерии и других маркеров функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 169–175. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–169–175

Objective. To study the state of endothelial function in children with familial hypercholesterolemia by evaluating the flow-dependent vasodilation of the brachial artery and serum nitric oxide and endothelin-1 levels.

Children characteristics and research methods. The study included total 62 children: 30 children (mean age 10,3 years ± 2,8) with a heterozygous form of familial hypercholesterolemia, not taking lipid-lowering therapy (main group), and 32 healthy children (mean age 10,3 years ± 2,8) in the control group. The content of endothelin-1 and nitric oxide in blood serum were determined by enzyme immunoassay. Flow-dependent vasodilation of brachial artery was measured using Philips Affinity 70 (Release 3,0.3, Philips Healthcare, USA).

Results. The analysis of endothelin-1 level did not reveal statistically significant differences between healthy children and patients with familial hypercholesterolemia (0,213 [0,012; 0,368] and 0,227 [0,15; 0,315] pmol/l accordingly; $p=0,062$). The level of nitrogen oxide in healthy children was 33,6 [20–51] μmol/l, while patients with familial hypercholesterolemia had statistically significantly higher level of nitrogen oxide – 103,7 [48–152] μmol/l, $p=0,001$). Flow-dependent brachial artery vasodilation in healthy children was 9,82 [7,8; 11,2]% and in patients with familial hypercholesterolemia this indicator was decreased – 9,46 [6,5; 10,8]% ($p=0,742$).

Conclusion. A study of endothelial function in children with familial hypercholesterolemia aged 7–11 years revealed an increase in the concentration of nitrogen oxide relative to healthy patients, probably of a compensatory nature. The flow-dependent vasodilation of the brachial artery and the level of endothelin-1 did not significantly differ from the control group. Due to possible cumulative effect of low-density proteins, it is necessary to monitor endothelial function in children with familial hypercholesterolemia in dynamics.

Key words: children, familial hypercholesterolemia, endothelial dysfunction, flow-dependent vasodilation, nitrogen oxide, endothelin-1.

For citation: Galimova L.F., Sadykova D.I., Leontyeva I.V., Slastnikova E.S., Kurmaeva N.Sh. The study of flow-mediated vasodilation of the brachial artery and other markers of endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65:(5): 169–175 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–169–175

В последние годы все большее внимание привлекают вопросы ранней диагностики дислипидемий и их осложнений среди педиатрической популяции. Это обусловлено высокой распространенностью наследственных гиперлипидемий, в частности семейной гиперхолестеринемии, и многократными рисками развития раннего атеросклероза, связанными с ними.

Семейная гиперхолестеринемия — моногенное заболевание с преимущественно аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в крови [1]. Распространенность семейной гиперхолестеринемии в общей популяции составляет примерно 1 на 200 человек [2]. Отсутствие своевременной диагностики и терапии заболевания ассоциируется с развитием раннего атеросклероза, сердечно-сосудистой патологии и смертности уже в третьей–четвертой декаде жизни [3]. К сожалению, отмечается низкий уровень диагностики и приверженности пациентов к лечению [4, 5].

Известно, что такие факторы риска, как ожирение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, приводят к возникновению и прогрессированию атеросклеротического процесса, в частности к нарушению структуры и функции сосудов, которые можно обнаружить уже в раннем возрасте [6–8]. Первым шагом в атеросклеротическом процессе является нарушение функции эндотелия [9].

Сосудистый эндотелий представляет собой однослойный плоскоклеточный слой толщиной от 0,2 до 4,0 мкм. Эндотелиальные клетки, выстилающие всю сосудистую сеть, образуют проницаемую биологическую поверхность между элементами циркулирующей крови и различными органами и рассматриваются в качестве барьера между кровью

и тканями. В настоящее время эндотелий признан ключевым регулятором сосудистого гомеостаза [10]. Он играет важную роль в регуляции тонуса сосудов, пролиферации гладкомышечных клеток, воспалении, гемостазе, агрегации тромбоцитов и тромбообразовании [11].

Одна из основных функций эндотелия сосудов — регуляция релаксации гладкомышечных клеток в результате синтеза и высвобождения специфических регуляторных субстанций — оксида азота и эндотелина-1. Известно, что от соотношения этих вазоактивных веществ в плазме крови зависит степень вазодилатации или вазоконстрикции [12, 13]. Показано, что увеличение скорости и силы, оказываемое кровотоком на эндотелиальные клетки [14], повышает продукцию оксида азота путем фосфорилирования эндотелиальной синтазы оксида азота. После синтеза оксид азота диффундирует через эндотелий в прилегающую гладкую мышцу сосуда, где он связывает и активирует гуанилилциклазу, что приводит к превращению гуанозинтрифосфата в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Затем цГМФ ингибирует приток кальция в клетки гладких мышц и уменьшает кальций-кальмодулиновую стимуляцию гладкомышечных клеток, которая снижает их фосфорилирование. В результате это приводит к уменьшению спазма гладких мышц, дилатации, увеличению просвета сосуда и притоку крови в зависимости от конкретных потребностей тканей. Оксид азота — наиболее мощный из эндогенных вазодилаторов, стимулирующий продолжительную релаксацию сосудов и участвующим в регуляции тонуса кровеносных и лимфатических сосудов. Именно от его концентрации зависят артериальное давление, интенсивность кровообращения в тканях и органах [15].

Другое важное биологически активное вещество, вырабатываемое эндотелием — эндотелин-1. К его главному эффекту относят влияние на гладкие мышцы сосудов, в частности вазоконстрикцию, активацию митогенеза, пролиферацию клеток и фиброз интимы с повышением жесткости сосудов [16]. С учетом его выраженного вазоконстрикторного действия эндотелин-1 рассматривается в качестве одной из важнейших причин артериальной гипертензии [17] и острой ишемии миокарда [18, 19].

Вопросы дисфункции эндотелия хорошо изучены при ожирении, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца [15, 20–22]. Однако при семейной гиперхолестеринемии, особенно среди педиатрической популяции, эта область недостаточно освещена. В настоящее время известны несколько методов определения функционального состояния эндотелия. Они основаны на непосредственном определении уровня биологически активных веществ в сыворотке крови, а также на проведении функциональных проб для оценки потокзависимой вазодилатации [23, 24].

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Галимова Лилия Фаридовна — к.м.н., врач Детской республиканской клинической больницы, ассистент кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5576-5279

e-mail: lilul@inbox.ru

Сластникова Евгения Сергеевна — врач Детской республиканской клинической больницы, аспирант кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-1732-7443

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 000-0002-6662-3548

Курмаева Найра Шафкатовна — асс. кафедры клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5505-4984

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 4

Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела детской кардиологии и аритмологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтишева, ORCID: 0000-0002-5273-6859

125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Цель исследования: изучить состояние функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией путем оценки потокзависимой вазодилатации плечевой артерии, уровня оксида азота и эндотелина-1 в сыворотке крови.

Характеристика детей и методы исследования

Исследование проводилось на базе Детского центра липидологии при Детской республиканской клинической больнице. В исследовании участвовали 62 ребенка, из них 30 детей (возраст $10,3 \pm 2,8$ года) с диагнозом «семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная форма», не принимавшие липидснижающую терапию (основная группа); 32 здоровых ребенка (возраст $9,8 \pm 3,5$ года) составили контрольную группу (табл. 1). Клиническое обследование включало сбор анамнеза жизни, семейного анамнеза, осмотр и обследование с применением физикальных методов, оценку индекса массы тела. Диагноз семейной гиперхолестеринемии выставляли в соответствии с британскими критериями Simon Broome [25]. Критерии исключения: вторичная дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение. У всех пациентов и их законных представителей было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) измеряли с использованием коммерческих наборов (Beckman Coulter, США) на автоматическом биохимическом анализаторе (Au5800 Beckman Coulter, США). Уровень эндотелина-1 и оксида азота определяли методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов реактивов фирмы Cloud-Clone Corp (США) на иммуноферментных анализаторах Sunrise Tecan (Австрия) и Multiscan EX Thermo Electron (Китай).

Измерение потокзависимой вазодилатации плечевой артерии проводили на аппарате Philips Affinity 70 (Release 3.0.3, Philips Healthcare, США) с применением линейного датчика L12–5 [26, 27]. Был выбран наиболее подходящий для получения изображений на исходном уровне и для последующей визуализации сегмент плечевой артерии в продольной проекции, расположенный непосредственно проксимальнее локтевой ямки. Манжету сфигмоманометра для измерения артериального давления располагали на предплечье на 1–2 см дистальнее локтя. Вначале получали изображения сегмента плечевой артерии до окклюзии (не менее 5 измерений). Затем манжету раздували до достижения давления, превышающего систолическое на ≥ 30 –50 мм рт.ст., чтобы перекрыть артериальный приток. Окклюзию с помощью манжеты поддерживали в течение 5 мин. После этого проводили декомпрессию. Начиная

с 21-й секунды до ослабления манжеты и заканчивая 2 минутами после ослабления манжеты регистрировали статические изображения выбранного сегмента плечевой артерии каждые 10 с. Все измерения проводили в диастолу при синхронизации с электрокардиограммой. Полученные ультразвуковые изображения и видеоролики сохраняли в формате DICOM для последующей обработки. Диаметр артерии измеряли по границе между средним и адвентициальным слоями передней и задней стенок. Для каждого пациента рассчитывали потокзависимую дилатацию как отношение изменения максимального диаметра плечевой артерии после снятия окклюзии к диаметру артерии в покое. Эти изменения представляли в процентном отношении от исходного диаметра, принятого за 100%. В настоящем исследовании не оценивали эндотелийнезависимую нитроглицеринопосредованную вазодилатацию из-за этических вопросов, связанных с введением нитратсодержащих препаратов детям.

Статистический анализ выполняли с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23 (разработчик – IBM Corporation, США). Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием непараметрических методов в связи с установленным отсутствием нормального распределения количественных показателей (проверку на нормальность распределения осуществляли

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика детей основной и контрольной групп

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of children of the main and control groups

| Показатель | Основная группа, n=30 | Контрольная группа, n=32 |
|--|-----------------------|--------------------------|
| Возраст, годы | $10,3 \pm 2,8$ | $9,8 \pm 3,5$ |
| Пол, м/ж | 17/13 | 18/14 |
| Курение, абс. (%) | 0 | 0 |
| Ожирение, абс. (%) | 0 | 0 |
| Артериальная гипертензия, абс. (%) | 0 | 0 |
| Кожные ксантомы, абс. (%) | 0 | 0 |
| Корнеальная дуга, абс. (%) | 0 | 0 |
| Утолщение ахиллова сухожилия, абс. (%) | 0 | 0 |
| ОХС, ммоль/л | $7,8 \pm 2,0$ | $3,4 \pm 1,1$ |
| ЛПНП, ммоль/л | $6,15 \pm 1,1$ | $1,5 \pm 0,7$ |
| ЛПВП, ммоль/л | $1,05 \pm 0,2$ | $0,85 \pm 0,1$ |
| ТГ, ммоль/л | $1,1 \pm 0,2$ | $0,7 \pm 0,4$ |

Примечание. ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды.

с помощью критерия Шапиро–Уилка). Количественные данные описывали при помощи медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Сравнение количественных показателей между двумя группами осуществляли с помощью критерия Манна–Уитни. Различия показателей и выявленные связи считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ уровня эндотелина-1 в сыворотке крови не выявил статистически значимых различий между здоровыми детьми и пациентами с семейной гиперхолестеринемией (0,213 [0,012; 0,368] и 0,227 [0,15; 0,315] пмоль/л соответственно; $p=0,062$) (см. рисунок, а). При этом можно отметить тенденцию к увеличению уровня эндотелина-1 в группе с семейной гиперхолестеринемией.

Особый интерес привлекли результаты измерений уровня оксида азота в сыворотке крови. У здоровых детей он составил 33,6 [20; 51] мкмоль/л, в то время как при семейной гиперхолестеринемии был статистически значимо выше и составил 103,7 [48; 152] мкмоль/л ($p=0,001$) (см. рисунок, б).

Потокзависимая вазодилатация плечевой артерии у здоровых детей достигала 9,82 [7,8; 11,2] %. При семейной гиперхолестеринемии этот показатель имел тенденцию к снижению – 9,46 [6,5; 10,8] % ($p=0,742$; табл. 2). Индивидуальный анализ показал, что потокзависимая вазодилатация <9% имела у 26,6% детей с семейной гиперхолестеринемией и только у 18,7% здоровых детей.

Обсуждение

В представленном исследовании изучалось состояние функции эндотелия путем измерения уровня эндотелина-1 и оксида азота в сыворотке, а также проводилась оценка потокзависимой вазодилатации плечевой артерии у детей с семейной гиперхолестеринемией и их здоровых сверстников. Оксид азота служит локальным тканевым регулятором, поддерживающим вазодилатацию [15, 28]. В ранее проведенных исследованиях показано уменьшение его концентрации у подростков при стабильной артериальной гипертензии [20, 29, 30],

ожирении [31, 32], сахарном диабете [31], заболеваниях почек [32], что указывает на истощение вазодилатирующей функции эндотелия.

В то же время работы по оценке содержания оксида азота у детей с семейной гиперхолестеринемией в литературе не представлены. Полученные нами результаты, свидетельствующие о статистически значимом увеличении концентрации оксида азота при семейной гиперхолестеринемии по сравнению с таковой у здоровых сверстников, напротив, демонстрируют отсутствие угнетения его синтеза. В то же время вызывает дополнительные вопросы такая существенная разница уровня оксида азота относительно группы контроля. По-видимому, на ранних стадиях развития семейная гиперхолестеринемия сопровождается компенсаторным повышением концентрации оксида азота.

Как показал анализ источников литературы, для оценки функции эндотелия большинство ученых используют потокзависимую вазодилатацию. По данным литературы, оценка этого показателя проведена и у детей с семейной гиперхолестеринемией. Однако результаты были противоречивыми. В ряде исследований выявлено, что потокзависимая вазодилатация достоверно ниже у детей с заболеванием на уровне поверхностной бедренной [33, 34] и плечевой артерий [35–39]. Кроме того, S. De Jongh и соавт. (2002) [39] подчеркнули, что дилатация плечевой артерии также зависит от семейного анамнеза и у детей с семейной гиперхолестеринемией, родители которых перенесли инфаркт миокарда и/или коронарную ангиопластику, достоверно ниже, чем у детей аналогичного возраста, страдающих семейной гиперхолестеринемией и не имеющих подобного семейного анамнеза [39]. В других исследованиях, напротив, сообщается об отсутствии достоверных различий по параметрам потокзависимой вазодилатации у детей с семейной гиперхолестеринемией и контрольной группы [40, 41].

В настоящей работе мы не выявили статистически значимых различий по потокзависимой вазодилатации плечевой артерии у детей с семейной гиперхолестеринемией и здоровых. Однако, проводя анализ исследований, посвященных изучению

Таблица 2. Уровни эндотелина-1, оксида азота в сыворотке крови и потокзависимая вазодилатация (ПЗВД) плечевой артерии у здоровых детей и детей с семейной гиперхолестеринемией

Table 2. Indicators of endothelin-1, nitric oxide in serum and flow-dependent brachial artery vasodilation in healthy children and children with familial hypercholesterolemia

| Показатель | Семейная гиперхолестеринемия | Здоровые дети | <i>p</i> |
|-----------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------|
| Эндотелин-1, пмоль/л | 0,227 [0,15; 0,315] <i>n</i> =30 | 0,213 [0,012; 0,368] <i>n</i> =32 | 0,062 |
| Оксид азота, мкмоль/л | 103,7 [48; 152] <i>n</i> =30 | 33,6 [20; 51] <i>n</i> =32 | 0,001 |
| ПЗВД, % | 9,46 [6,5; 10,8] <i>n</i> =15 | 9,82 [7,8; 11,2] <i>n</i> =16 | 0,742 |

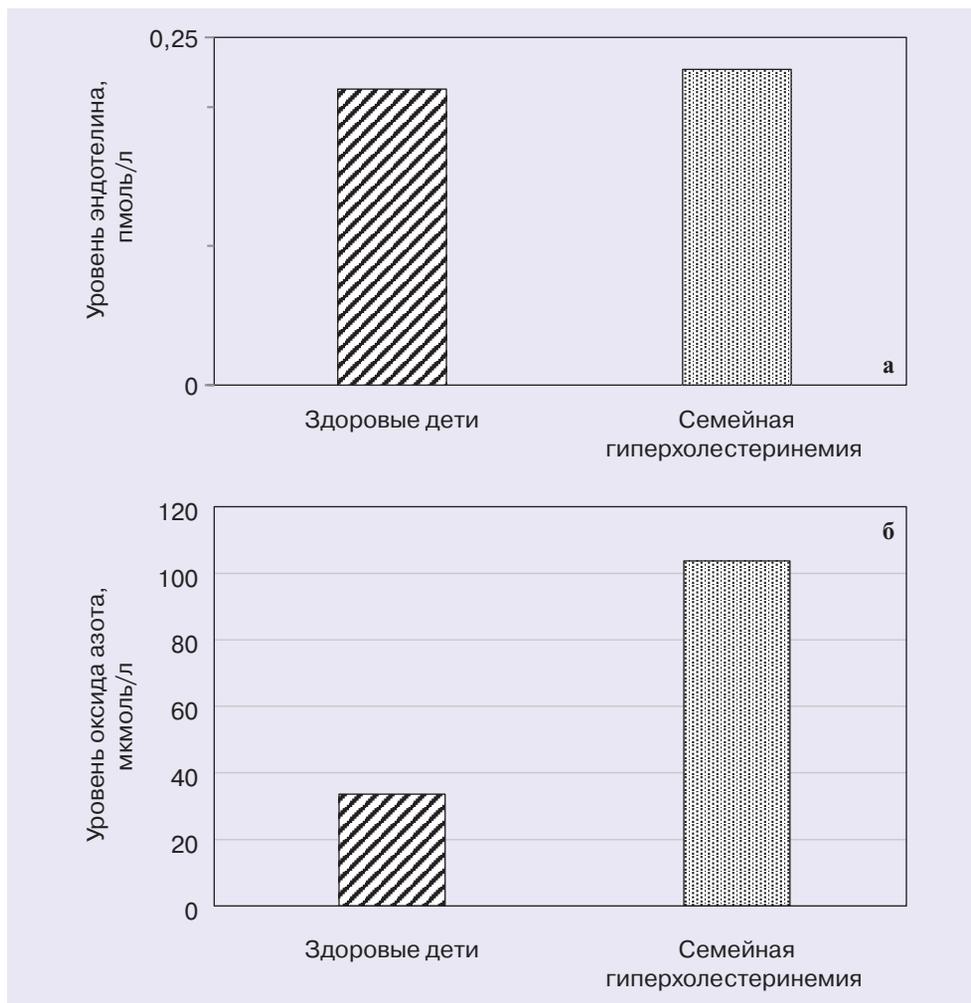


Рисунок. Уровень эндотелина (а) и оксида азота (б) в сыворотке крови у здоровых детей ($n=32$) и детей с семейной гиперхолестеринемией ($n=30$).

* $p=0,001$.

Figure. Serum endothelin level (a) and nitric oxide level (б) in healthy children ($n=32$) and children with familial hypercholesterolemia ($n=30$).

* $p=0.001$.

функции эндотелия у взрослых пациентов с этим заболеванием, необходимо отметить, что представленные результаты в большинстве случаев свидетельствуют о наличии дисфункции эндотелия, выражающейся в уменьшении уровня оксида азота, увеличении концентрации эндотелина, снижении потокзависимой вазодилатации [11, 21]. По мнению авторов, это связано с «токсичным» влиянием высоких концентраций общего холестерина, ХС ЛПНП, липопротеина(а) на стенки артерий. В частности, подчеркивается, что эндотелий весьма чувствителен к повреждениям при воздействии различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке, таких как реактивные свободные радикалы, окисленные ЛПНП, следствием чего могут быть повышенная агрегация и адгезия циркулирующих клеток крови, развитие тромбоза, оседание липидных конгломератов [42]. Все эти факторы приводят к дисфункции эндотелия как эндокрин-

ного органа и ускоренному развитию ангиопатий и атеросклероза [43].

Переходя к результатам нашего исследования, мы хотим обратить внимание на возраст участников: основная когорта была представлена детьми в возрасте 7–11 лет. Имеющиеся в нашем распоряжении факты свидетельствуют об отсутствии нарушений функции эндотелия у детей этого возраста с семейной гиперхолестеринемией. Однако наличия такого фактора риска, как гиперхолестеринемия, в течение длительного времени не исключает появление структурно-функциональных изменений в стенках артерий в будущем и требует постоянного мониторинга. Это особенно важно в связи с результатами крупных рандомизированных исследований, согласно которым влияние ЛПНП на развитие атеросклеротических заболеваний сосудов определяется не только их абсолютным уровнем, но и кумулятивным воздействием на органы-мишени [44–46].

Заключение

Таким образом, исследование функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией в возрасте 7–11 лет выявило увеличение концентрации оксида азота по сравнению с таковым у здоровых сверстников, вероятно, компенсаторного

характера. Потокзависимая вазодилатация плечевой артерии и уровень эндотелина-1 достоверно не отличались от таковых в группе контроля. Учитывая возможное кумулятивное действие ЛПНП, необходимо мониторирование функции эндотелия у детей с семейной гиперхолестеринемией в динамике.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Клинические рекомендации. Семейная гиперхолестеринемия. 2018 г. Электронный источник: https://noatero.ru/sites/default/files/proekt_klinicheskie_rekomendacii_sghs_mz_rf_18.01.pdf. [Clinical guidelines. Familial hypercholesterolemia. 2018 Electronic source. (in Russ.)]
2. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
3. Bays H.E., Jones P.H., Orringer W., Brown V., Jacobson T.A. National Lipid Association Annual Summary of Clinical Lipidology. *J Clin Lipidol* 2016; 10(1): S1–S43. DOI:10.1016/j.jacl.2015.08.002
4. Vallejo-Vaz A.J., Kondapally Seshasai S.R., Cole D., Hovingh G.K., Kastelein J.J., Mata P. et al. Familial hypercholesterolaemia: a global call to arms. *Atherosclerosis* 2015; 243: 257–59. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.021
5. Pećin I., Hartgers M.L., Hovingh G.K., Dent R., Reinert Z. Prevention of cardiovascular disease in patients with familial hypercholesterolaemia: the role of PCSK9 inhibitors. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 1383–1401. DOI: 10.1177/2047487317717346
6. Urbina E.M. Abnormalities of vascular structure and function in pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 2016; 31: 1061–1070. DOI: 10.1007/s00467-015-3188-1
7. Litwin M., Niemirska A. Intima-media thickness measurements in children with cardiovascular risk factors. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 707–719. DOI: 10.1007/s00467-008-0962-3
8. Narverud I., Retterstøl K., Iversen P.O., Halvorsen B., Ueland T., Ulven, S.M. et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: A literature review. *Atherosclerosis* 2014; 235(2): 299–309. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.917
9. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med Overseas Ed* 1999; 340: 115–126.
10. Favero G., Paganelli C., Buffoli B., Rodella L.F., Rezzani R. Endothelium and Its Alterations in Cardiovascular Diseases: Life Style Intervention. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 801896. DOI: 10.1155/2014/801896
11. Vita J.A. Endothelial Function. *Circulation* 2011; 124(25): e906–e912. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078824
12. Сергеева Е.В., Садыкова Д.И. Эндотелин-1 как маркер эндотелиальной дисфункции при различных формах эссенциальной артериальной гипертензией у подростков. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2016; 61(4): 176–177. [Sergeeva E.V., Sadykova D.I. Endothelin-1 as a marker of endothelial dysfunction in various forms of essential arterial hypertension in adolescents. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(4): 176–177. (in Russ.)]
13. Ахметзянов В.Ф., Латфуллин И.А., Нигматуллина Р.Р. Современные представления о роли серотонинергической системы в регуляции сердечно-сосудистой деятельности в норме и патологии. *Казанский медицинский журнал* 2006; 2: 119–121. [Akhmetzyanov V.F., Latfullin I.A., Nigmatullina R.R. Current views on the role of the serotonergic system in the regulation of cardiovascular activity in normal and pathological conditions. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* (Kazan medical journal) 2006; 2: 119–121 (in Russ.)]
14. Davies P.F., Spaan J.A., Krams R. Shear stress biology of the endothelium. *Ann of Biomed Engin* 2005; 33(12): 1714–1718. DOI: 10.1007/s10439-005-8774-0
15. Khaddaj Mallat R., Mathew John C., Kendrick D.J., Braun A.P. The vascular endothelium: A regulator of arterial tone and interface for the immune system. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2017; 54(7–8): 458–470. DOI: 10.1080/10408363.2017.1394267
16. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Эндотелины в норме и патологии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2016; 10: 210–214. [Dremina N.N., Shurygin M.G., Shurygina I.A. Endothelin normal and pathological. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* (Int J Appl Basic Res) 2016; 10: 210–214. (in Russ.)]
17. Iglarz M., Schiffrin E.L. Role of endothelin-1 in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5(2): 144–148. DOI: 10.1007/s11906-003-0071-4
18. Chan E.A., Buckley B., Farraj A.K., Thompson L.C. The heart as an extravascular target of endothelin-1 in particulate matter-induced cardiac dysfunction. *Pharmacol Ther* 2016; 165: 63–78. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.05.006
19. Cesari M., Pavan E., Sacchetto A., Rossi G.P. Endothelin-1: a scientist's curiosity, or a real player in ischemic heart disease? *Am Heart J* 1996; 132(6): 1236–1243. DOI: 10.1016/s0002-8703(96)90468-8
20. Marin E., Sessa W.C. Role of endothelial-derived nitric oxide in hypertension and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16(2): 105–110. DOI: 10.1097/MNH.0b013e328017f893
21. Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A., Perrini S., Lavio-la L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol* 2018; 100: 1–19. DOI: 10.1016/j.vph.2017.05.005
22. Barath A., Türi S., Németh I., Bereczki C., Gellén B., Haszon I. et al. Different pathomechanisms of essential and obesity-associated hypertension in adolescents. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(10): 1419–1425. DOI: 10.1007/s00467-006-0215-2
23. Neunteufl T., Heher S., Katzenschlager R., Wolf G., Kostner K., Maurer G. et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86(2): 207–210. DOI: 10.1016/S0002-9149(00)00857-2
24. Suwaidi J.A., Hamasaki S., Higano S.T., Nishimura R.A., Holmes Jr.D.R., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction

- tion. *Circulation* 2000; 101: 948–954. DOI: 10.1161/01.cir.101.9.948
25. Neil H.A., Hammond T., Huxley R., Matthews D.R., Humphries S.E. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolemia in routine practice: prospective registry study. *BMJ* 2000; 321(7254): 148. DOI: 10.1136/bmj.321.7254.148
 26. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J., Celermajer D., Charbonneau F., Creager M.A. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2): 257–265. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01746-6
 27. Nishiyama H., Richardson R.S. Ultrasound Assessment of Flow-Mediated Dilatation: A Tutorial. *Hypertension* 2010; 55(5): 1075–1085. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONA.110.150821
 28. Tousoulis D., Kampoli A.-M., Tentolouris Nikolaos Papageorgiou C., Stefanadis C. The Role of Nitric Oxide on Endothelial Function. *Curr Vasc Pharmacol* 2012; 10(1): 4–18. DOI: 10.2174/157016112798829760
 29. Aflyatunova G.N., Nigmatullina R.R., Sadykova D.I., Chibireva M.D., Fugetto F., Serra R. Endothelin-1, nitric oxide, serotonin and high blood pressure in male adolescents. *Vasc Health Risk Manag* 2018; 14: 213–223. DOI: 10.2147/VHRM.S170317
 30. Klinger J.R., Abman S.H., Gladwin M.T. Nitric oxide deficiency and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(6): 639–646. DOI: 10.1164/rccm.201304-0686PP
 31. Lo H.C., Lin S.C., Wang Y.M. The relationship among serum cytokines, chemokine, nitric oxide, and leptin in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2004; 37(8): 666–672. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2004.02.002
 32. Hsu C.N., Lu P.C., Lo M.H., Lin I.C., Tain Y.L. The Association between Nitric Oxide Pathway, Blood Pressure Abnormalities, and Cardiovascular Risk Profile in Pediatric Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20(21): 5301. DOI: 10.3390/ijms20215301
 33. Sorensen K.E., Celermajer D.S., Georgakopoulos D., Hatcler G., Betteridge D.J., Deanfield J.E. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest* 1994; 93: 50–55.
 34. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111e5.
 35. Aggoun Y., Szezepanski I., Bonnet D. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events in children. *Pediatr Res* 2005; 58: 173–178. DOI: 10.1203/01.PDR.0000170900.35571.CB
 36. Aggoun Y., Bonnet D., Sidi D., Girardet J.P., Bucker E., Polak M. et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2070–2075. DOI: 10.1161/01.atv.20.9.2070
 37. Vlahos A.P., Naka K.K., Bechlioulis A., Theoharis P., Vakalis K., Moutzouri E. et al. Endothelial Dysfunction, But Not Structural Atherosclerosis, Is Evident Early in Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol* 2013; 35(1): 63–70. DOI: 10.1007/s00246-013-0742-0
 38. Mietus-Snyder M., Malloy M.J. Endothelial dysfunction occurs in children with two genetic hyperlipidemias: Improvement with antioxidant vitamin therapy. *J Pediatrics* 1998; 133(1): 35–40. DOI: 10.1016/s0022-3476(98)70174-x
 39. De Jongh S., Lilien M.R., Bakker H.D., Hutten B.A., Kastelein J.J.P., Stroes E.S.G. Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002; 163(1): 193–197. DOI: 10.1016/s0021-9150(02)00003-5
 40. Jehlicka P., Stozicky F., Mayer Jr. O., Varvarovska J., Racek J., Trefil L. et al. Asymmetric dimethylarginine and the effect of folate substitution in children with familial hypercholesterolemia and diabetes mellitus type 1. *Physiol Res* 2009; 58: 179–184.
 41. Fabbri-Arrigoni F.I., Clarke L., Wang G., Charakida M., Ellins E., Halliday N. et al. Levels of circulating endothelial cells and colony-forming units are influenced by age and dyslipidemia. *Pediatr Res* 2012; 72(3): 299–304. DOI: 10.1038/pr.2012.76
 42. Каде А.Х., Занин С.А., Губарева Е.А., Туровая А.Ю., Богданова Ю.А., Ансаямова С.О., Мерзлякова С.Н. Физиологические функции сосудистого эндотелия. Фундаментальные исследования 2011; 11(3): 611–617. [Kade A.H., Zanin S.A., Gubareva E.A., Turovaja A.Yu., Bogdanova Yu.A., Ansayamova S.O., Merzljakova S.N. Physiological functions of the vascular endothelium. *Fundamental'nye issledovaniya (Basic research)* 2011; 11(3): 611–617. (in Russ.)]
 43. Голивец Т.П., Дубоносова Д.Г., Осипова О.А., Петрова Г.Д. Эффекты эндотелина-1 в развитии и прогрессировании метаболического синдрома и других социально значимых неинфекционных заболеваний (обзор литературы). *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация* 2017; 19(268): 5–19. [Golivets T.P., Dubonosova D.G., Osipova O.A., Petrova G.D. Effects of endothelin-1 in the development and progression of the metabolic syndrome and other socially significant noncommunicable diseases (literature review). *Nauchnye vedomosti BelGU (Scientific reports of BelSU) Series: Medicine. Pharmacy* 2017; 19(268): 5–19. (in Russ.)]
 44. Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M., Packard C.J., Bentzon J.F., Binder C. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020; 41(24): 2313–2330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962
 45. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139(25): e1082–e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
 46. Luirink I.K., Wiegman A., Kusters D.M., Hof M.H., Groothoff J.W., de Groot E. et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 2019; 381(16): 1547–1556. DOI: 10.1056/nejmoal1816454

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Сложности дифференциальной диагностики сахарного диабета у детей

М.Р. Шайдуллина^{1,2}, А.Х. Гумерова², Р.А. Сапралиева¹¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Problems of the differential diagnosis of diabetes mellitus in children

M.R. Shaidullina^{1,2}, A.Kh. Gumerova², R.A. Sapralieva¹¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Наряду с ростом распространенности сахарного диабета 1-го типа среди детей и подростков увеличивается и число редких для данного возраста вариантов заболевания – сахарного диабета 2-го типа и моногенных форм диабета.

Цель исследования. Изучение особенностей течения сахарного диабета, манифестирующего у пациентов моложе 18 лет, в зависимости от типа заболевания.

Характеристика детей и методы исследования. У 43 пациентов с нетипичной для сахарного диабета 1-го типа манифестацией заболевания проведен сравнительный анализ возрастных, гендерных и клинико-лабораторных характеристик в дебюте болезни.

Результаты. Доказано, что несмотря на нестандартность клинических проявлений среди данной когорты больных 62,8% – дети с сахарным диабетом 1-го типа, следующим по распространенности стал MODY диабет (23,3%), на долю сахарного диабета 2-го типа вопреки ожиданиям пришлось всего 13,9%. Не обнаружено (возможно, в связи с недостаточной выборкой) таких клинико-лабораторных маркеров, как отягощенная наследственность, масса тела пациента, уровень остаточной секреции инсулина, гликемии и гликированного гемоглобина на момент манифестации, которые бы могли стать ориентиром при проведении дифференциального диагноза. Данное обстоятельство обосновывает необходимость применять полный доступный спектр лабораторных и молекулярно-генетических исследований для верификации диагноза.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа, MODY2, MODY5, манифестация, дифференциальная диагностика, ген GSK, ген HNF1β.

Для цитирования: Шайдуллина М.Р., Гумерова А.Х., Сапралиева Р.А. Сложности дифференциальной диагностики сахарного диабета у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 176–180. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-176-180

Along with the increasing prevalence of type 1 diabetes among children and adolescents, there is a growth of rare variants of the disease – type 2 diabetes and monogenic forms of diabetes.

Objective. To study the characteristics of clinical course of diabetes mellitus in patients under 18 years, depending on the type of disease. **Children characteristics and research methods.** The researchers compared age, gender, and clinical and laboratory characteristics in the debut of the pathology in 43 patients with an atypical manifestation of type 1 diabetes mellitus.

Results. Despite the non-standard clinical manifestations of the disease, 62.8% of the patients in this cohort account for children with type 1 diabetes mellitus, 23.3% – for patients with MODY diabetes (23.3%), and 13.9% – for type 2 diabetes mellitus. There were no clinical and laboratory markers (due to insufficient number of patients), such as: burdened heredity, patient weight, level of residual secretion of insulin, glycemia, glyated hemoglobin at the moment of manifestation, which could be used as a guideline for the differential diagnosis. This fact justifies the usage of the entire range of laboratory and molecular genetic studies to verify the diagnosis.

Key words: children, type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, MODY2, MODY5, manifestation, differential diagnosis, GSK gene, HNF1β gene.

For citation: Shaidullina M.R., Gumerova A.Kh., Sapralieva R.A. Problems of the differential diagnosis of diabetes mellitus in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 176–180 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-176-180

Основной компетенцией детского эндокринолога в сфере нарушений углеводного обмена, несомненно, является сахарный диабет 1-го типа, манифестация которого имеет «узнаваемую» клиническую

картину. Однако в условиях стремительного обновления знаний об этиопатогенезе гипергликемии клиницистам при столкновении с вновь выявленным заболеванием приходится все чаще задумываться о диабете «не 1-го типа» у пациентов детского и подросткового возраста. Медицинская статистика свидетельствует о существенном повышении распространенности сахарного диабета 2-го типа в этой категории больных – в Великобритании с 2005 по 2015 г. тренд увеличения составил 1,35 [1]. Задачу дифференциальной диагностики осложняет увеличивающаяся распространенность избыточной массы тела и ожирения в данной возрастной категории, что повышает вероятность дебюта сахарного диабета 1-го типа у ребенка с высоким индексом массы тела [2, 3].

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Шайдуллина Мария Рустемовна – к.м.н., доц. кафедры эндокринологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2783-5769
e-mail: zizi97@mail.ru

Сапралиева Руфина Адельевна – врач-ординатор кафедры эндокринологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0434-0059

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Гумерова Алия Хадиевна – врач детский эндокринолог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9475-6172

420011 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Результаты генотипирования пациентов дают основание заявлять о высокой частоте моногенных вариантов среди всех случаев нарушения углеводного обмена — до 4,2% [4–7]. Как правило, верификация диагноза завершается лишь после получения результатов иммунологического или молекулярно-генетического исследования, что откладывает назначение необходимого и патогенетически обоснованного лечения на длительный срок. А по данным L. Haines и соавт. [8], в 20% случаев сахарного диабета «не 1-го типа» у детей и подростков установить вариант патологии не представляется возможным. Изучение особенностей нарушения углеводного обмена у детей в момент первичной диагностики, оценка распространенности различных типов сахарного диабета могут иметь значение для выбора тактики ведения пациентов с «неклассическим» дебютом для заболевания 1-го типа.

Цель исследования: оценка клинического течения различных типов нарушения углеводного обмена у пациентов детского и подросткового возраста.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено ретроспективное изучение историй болезни пациентов, обращавшихся за медицинской помощью в отделение эндокринологии Детской республиканской клинической больницы в связи с нарушением углеводного обмена в 2017–2019 гг. При госпитализации в стационар все пациенты или их родители (официальные представители) проходили процедуру подписания информированного согласия на оказание различных видов медицинской помощи. Участниками исследования стали больные, у которых клиническая картина заболевания не позволила однозначно определить тип сахарного диабета без применения дополнительных (гормональных, иммунологических, молекулярно-генетических) методов исследования и/или динамического наблюдения. Критериями включения определены следующие: случайно выявленная гипергликемия, не сопровождающаяся типичными для сахарного диабета 1-го типа симптомами, регистрация «диабетических» уровней глюкозы в крови на фоне избытка массы тела или ожирения, длительное отсутствие прогрессирования нарушений углеводного обмена, долговременная компенсация заболевания без инсулинотерапии.

Статистическая обработка материала проведена с применением стандартного пакета программ Microsoft Excel, SPSS 13,0 с использованием методов вариационной статистики: критерий Крускала–Уоллиса (H) для сравнения независимых выборок; критерий χ^2 для сравнения относительных показателей. Статистическая значимость различий оценивалась при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 5% ($p < 0,05$). Данные в тексте и таблицах представлены в виде Me [25; 75] (где Me — медиана, 25 и 75 — интерквартильный размах в виде 25-го и 75-го процентилей).

Результаты

В 2017–2019 гг. в отделение эндокринологии Детской республиканской клинической больницы был госпитализирован 381 пациент с впервые выявленным сахарным диабетом: 109 — в 2017 г., 126 — в 2018 г., 146 — в 2019 г. Согласно Государственному регистру сахарного диабета в Республике Татарстан, первичная диагностика нарушений углеводного обмена более чем у 85% пациентов проводится именно на базе данного учреждения. В большинстве случаев (338 детей, или 88,7%) клиническая симптоматика в дебюте заболевания (полиурия, полидипсия, снижение массы тела, диабетический кетоацидоз) давала основания для верификации сахарного диабета 1-го типа и незамедлительного начала инсулинотерапии.

У 43 детей не были выявлены явные клинические доказательства абсолютного дефицита инсулина вследствие отсутствия типичных жалоб (у 43), наличия избытка массы или ожирения (у 23), достижения стойкой долгосрочной эугликемии на фоне соблюдения диеты стола №9 (у 27), предшествующей регистрации «диабетических» уровней глюкозы в крови за несколько лет до госпитализации без признаков прогрессирования заболевания (у 15). В данной категории пациентов диагностический процесс был продолжен, выполнены оценка секреции инсулина ($n=43$), исследование уровня маркеров аутоиммунного инсулита — антител к инсулину, β -клеткам, глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе ($n=43$), проведено молекулярно-генетическое тестирование с целью выявления моногенных форм сахарного диабета ($n=10$). Генотипирование осуществлялось в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий детского возраста Института детской эндокринологии ФГБОУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России при поддержке программы «Альфа-Эндо» благотворительного фонда КАФ.

Верификация диагноза позволила разделить пациентов на 3 группы. В 1-ю группу вошли 27 больных с положительным иммунологическим тестом (повышение уровня одного из аутоантител, $n=19$) или продемонстрировавших симптомы абсолютного дефицита инсулина в течение нескольких месяцев после манифестации ($n=8$), что потребовало начала инсулинотерапии в базисно-болюсном режиме. Все это стало основанием для верификации диагноза сахарного диабета 1-го типа ($n=27$, или 62,8%^{*}). Во 2-ю группу включили 6 детей, которым в результате обследования диагностирован сахарный диабет 2-го типа — нарушение углеводного обмена выявлено на фоне избыточной массы тела/ожирения, наличия клинических «знаков» инсулинорезистентности

* Здесь и далее % вычислен условно, так как число детей меньше 100.

(«acantosis nigricans», склерополикистоз яичников у девочек), сохранной секреции инсулина и отрицательном тесте на аутоантитела ($n=6$, или 13,9%).

Пациенты, молекулярно-генетическое обследование которых подтвердило наличие гетерозиготных мутаций в одном из генов, ответственном за формирование MODY*-диабета, были отнесены к 3-й группе ($n=10$, или 23,3%). У 9 из 10 пациентов этой группы обнаружены мутации в гене глюкокиназы (*GCK*) и диагностирован диабет MODY2, у одной девочки – мутация в гене ядерного фактора гепатоцитов 1β (*HNF1β*), что позволило верифицировать диабет MODY5.

Из 10 мутаций 9 (8 – в гене *GCK*, 1 – в *HNF1β*), выявленных в нашей популяции пациентов, были описаны ранее и классифицировались как вероятно патогенные. Вариант повреждения гена *GCK* повторялся лишь у двух sibсов с нарушением углеводного обмена в возрасте 14 и 6 лет на момент верификации диагноза (с.106C>T, р.А36W). Не описанная ранее мутация в гене *GCK* (с.974G>C, р.Р325P) сочтена достаточным основанием для диагностирования у ребенка диабета MODY2 в связи с типичной клинической картиной «диабета взрослого типа у молодых» – отягощенная наследственность (бабушка со стороны матери – «сахарный диабет 2-го типа, компенсированный диетой», мама – нарушение гликемии натощак (6,8 ммоль/л, гликированный гемоглобин 6,2%), отсутствие прогрессирования заболевания у ребенка на протяжении 6 лет (глике-

*Maturity onset diabetes of the young – диабет взрослого типа у молодых.

Таблица. Характеристика больных трех выделенных групп
Table. Clinical characteristics of patients of three selected groups

| Характеристика | 1-я группа (сахарный диабет 1-го типа, $n=27$) | 2-я группа (сахарный диабет 2-го типа, $n=6$) | 3-я группа (MODY-диабет, $n=10$) | <i>p</i> |
|---|---|--|-----------------------------------|----------|
| Возраст, годы (Ме [25-й; 75-й проценти́ль]) | 13,4 [9,5; 16,0] | 14,8 [12,3; 15,3] | 14,0 [12,5; 14,9] | 0,924 |
| Пол, муж/жен, абс. число (%) | 13/14 (48/52) | 2/4 (33/64) | 7/3 (70/30) | |
| Отягощенная по СД 1-го типа наследственность, % | 11,1 | – | 10 | 0,435 |
| Отягощенная по СД 2-го типа наследственность, % | 40,7 | 83,3 | 80 | 0,643 |
| SDS ИМТ (Ме [25-й; 75-й проценти́ль]) | 0,96 [0,44; 2,20] | 2,93 [1,41; 3,11] | –0,11 [–0,68; 0,49] | 0,784 |
| Кетонурия, абс. число (%) | 12 (44,4) | 1 (16,7) | – | 0,072 |
| Гликемия натощак, ммоль/л (Ме [25-й; 75-й проценти́ль]) | 9,29 [5,88; 12,16] | 6,98 [6,35; 7,52] | 6,04 [5,23; 6,91] | 0,342 |
| Инсулин натощак, мМЕ/л (Ме [25-й; 75-1 проценти́ль]) | 4,48 [2,38; 6,90] | 11,15 [8,43; 15,75] | 10,2 [6,6; 14,6] | 0,068 |
| Индекс НОМА, (Ме [25-й; 75-1 проценти́ль]) | 1,65 [0,93; 3,26] | 3,3 [3,06; 7,40] | 1,50 [1,27; 3,02] | 0,510 |
| HbA _{1c} , % (Ме [25-й; 75-1 проценти́ль]) | 8,8 [7,2; 10,4] | 8,0 [7,0; 8,9] | 6,3 [6,5; 8,35] | 0,783 |

Примечание. СД – сахарный диабет; SDS – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

мия натощак до 7,76 ммоль/л, повышение уровня глюкозы в крови через 30 мин после пероральной нагрузки глюкозой до 13,45 ммоль/л, гликированный гемоглобин 5,85–6,2%).

MODY5 был установлен у пациентки 11 лет с поликистозом почек без нарушения функции органа. Диабет выявлен в процессе обычного обследования, его компенсация была достигнута исключением из рациона питания рафинированных углеводов. При молекулярно-генетическом исследовании у больной обнаружена гетерозиготная мутация с.541C>T, р.Р181X в гене *HNF1β*. При следующей госпитализации (через 3 мес) в связи со стойкой гипергликемией (выше 14 ммоль/л), снижением уровня эндогенного инсулина ребенку была назначена заместительная терапия инсулином в базисно-болюсном режиме.

Клиническая характеристика выделенных групп представлена в таблице. Возраст манифестации нарушений углеводного обмена у детей с неоднозначными клиническими проявлениями не различался в зависимости от типа заболевания. Среди пациентов 2-й группы статистически значимо преобладали девочки, а среди детей 3-й группы с моногенным диабетом – мальчики. Однако малочисленность выборок не позволяет сделать какие-либо выводы.

У 28 (65%) из 43 пациентов, участвующих в исследовании, выявлено отягощение наследственности по нарушению углеводного обмена, главным образом, по сахарному диабету 2-го типа. Это заболевание было зарегистрировано в том числе у родственников 11 детей 1-й группы, и только у 3 из них имелись близкие с сахарным диабетом 1-го типа. У одного

ребенка с подтвержденным диабетом MODY2 информации о когда-либо зарегистрированной гипергликемии у родственников получено не было, что может свидетельствовать как о спорадическом характере патологии, так и об отсутствии полноценных сведений о здоровье родителей пробанда. У 2 детей с MODY2 сахарный диабет был ранее выявлен только у бабушек, у девочки с MODY5 — только у прабабушки. У остальных 6 пациентов этой группы нарушение углеводного обмена прослеживалось в каждом поколении, причем у одного из детей мама наблюдалась с диагнозом: сахарный диабет 1-го типа.

Ожидание различий в таких клинических характеристиках манифестации сахарного диабета, как уровень глюкозы в крови и гликированного гемоглобина при поступлении в стационар, остаточная секреция инсулина, индекс инсулинорезистентности (индекс НОМА), масса тела пациента (стандартное отклонение индекса массы тела — SDS ИМТ), на первый взгляд, оправдалось. По результатам расчета средних показателей пациенты 2-й группы с сахарным диабетом 2-го типа имели большую массу тела и свидетельствующий об инсулинорезистентности индекс НОМА. У детей и подростков 1-й группы определялись более высокий уровень глюкозы в крови и выраженное снижение уровня инсулина. Однако указанные различия не имели статистической значимости. Возможно, это связано с малочисленностью групп. Однако некоторые клинические примеры свидетельствуют об обратном. У пациента с верифицированным позднее сахарным диабетом 1-го типа в момент манифестации заболевания уровень инсулина натощак составил 14,4 мМЕ/л и индекс НОМА 4,2. Больной, в дальнейшем более 3 лет наблюдающийся с сахарным диабетом 2-го типа, находясь на эффективной терапии метформином, был первично госпитализирован с уровнем гликированного гемоглобина 11,86%. Эти данные не позволяют предлагать указанные лабораторные и расчетные параметры в качестве надежного ориентира для дифференциального диагноза.

Кетонурия сопровождала первичную диагностику заболевания менее чем в половине случаев у больных 1-й группы, у одного из 6 детей 2-й группы и не была зарегистрирована ни у одного из пациентов с моногенным диабетом.

Обсуждение

Вне всяких сомнений, большинство детей и подростков, обращающихся за медицинской помощью

в связи с нарушением углеводного обмена, — это больные с сахарным диабетом 1-го типа. Как правило, диагностика этого заболевания не вызывает затруднений.

Диабет «не 1-го типа» представляет собой крайне редкий вариант, по нашим данным, в Республике Татарстан он составляет около 4,2% (16 из 381) всех вновь выявленных пациентов. Удивление вызывает то, что согласно представленным данным распространенность моногенных форм диабета существенно преобладает над сахарным диабетом 2-го типа в популяции пациентов моложе 18 лет. Как и в целом по России [4], в нашей республике чаще всего встречается диабет MODY2, отличающийся наиболее мягким, не прогрессирующим течением и крайне редким формированием специфических осложнений.

Следует признать, что в случае неоднозначности клинической картины заболевания процесс дифференциальной диагностики представляет значительные сложности. Наличие избыточной массы тела и ожирения, отягощенной по сахарному диабету 2-го типа наследственности не позволяет с уверенностью исключить манифестацию сахарного диабета 1-го типа и моногенных вариантов диабета. Такие лабораторные показатели, как уровень глюкозы в крови, эндогенного инсулина, гликированного гемоглобина, индекс инсулинорезистентности не могут служить основой для верификации диагноза. Таким образом, при возникновении подозрения на так называемый диабет «не 1-го типа» у пациента моложе 18 лет по-прежнему следует применять полный доступный спектр лабораторных и молекулярно-генетических исследований для постановки диагноза и своевременного начала необходимой терапии.

Выводы

1. В Республике Татарстан в популяции больных в возрасте моложе 18 лет с нарушениями углеводного обмена диабет типа MODY встречается чаще, чем сахарный диабет 2-го типа, причем наиболее распространен диабет MODY2.

2. В результате проведенной работы не удалось выделить клинические, лабораторные биохимические или гормональные характеристики состояния пациента, которые могли бы послужить основой для верификации диагноза, что обосновывает необходимость дополнительного применения иммунологических и молекулярно-генетических исследований при верификации типа сахарного диабета с неоднозначной клинической картиной манифестации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Candler T.P., Mahmoud O., Lynn R.M., Majbar A.A., Barrett T.G., Shield J.P.H. Continuing rise of Type 2 diabetes incidence in children and young people in the UK. *Diabetic Medicine* 2018; 35(6): 737–744. DOI: 10.1111/dme.13609
2. Солнцева А.В., Волкова Н.В. Проблема инсулинорезистентности у детей с сахарным диабетом 1 типа. *Украинский журнал детской эндокринологии* 2019; 29(1): 16–24. [Solnceva A.V., Volkova N.V. The problem of in-

- sulin resistance in children with type 1 diabetes mellitus. *Ukrainskii zhurnal detskoj endokrinologii* 2019; 29(1): 16–24. (in Russ.)]
3. Безрукова Д.А., Джумагазиев А.А., Богданьянц М.В., Акмаева Л.М., Усаева О.В., Трубина Е.В. Ожирение у детей: состояние проблемы. Астраханский медицинский журнал 2017; 12(3): 13–21. [Bezrukova D.A., Dzhumagaziev A.A., Bogdan'janc M.V., Akmaeva L.M., Usaeva O.V., Trubina E.V. Obesity in children: state of the problem. *Astrahanskii meditsinskii zhurnal* 2017; 12: (3): 13–21. (in Russ.)]
 4. Кураева Т.Л., Сечко Е.А., Зильберман Л.И., Иванова О.Н., Майоров А.Ю., Кокшарова Е.О. и др. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России. Проблемы эндокринологии 2015; 61(5): 14–25. DOI: 10.14341/probl201561514-25 [Kuraeva T.L., Sechko E. A., Zilberman L.I., Ivanova O.N., Majorov A.Yu., Koksharova E.O. et al. Molecular genetic and clinical variants MODY2 and MODY3 in children in Russia. *Problemy endokrinologii* 2015; 61(5): 14–25. (in Russ.)]
 5. Fendler W., Borowiec M., Baranowska-Jazwiecka A., Szadkowska A., Skala-Zamorowska E., Deja G. et al. Prevalence of monogenic diabetes amongst polish children after a nationwide genetic screening campaign. *Diabetologia* 2012; 55(10): 2631–2635. DOI: 10.1007/s00125-012-2621-2.
 6. Pihoker C., Gilliam L. K., Ellard S., Dabelea D., Cralen D., Lawrence M.D. et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the search for diabetes in youth. *J Clin Endocrinol Metabol* 2013; 98(10): 4055–4062. DOI: 10.1210/jc.2013-1279
 7. Irgens H.U., Molnes J., Johansson B.B., Ringdal M., Scriverhaug T., Undlien D.E. et al. Prevalence of monogenic diabetes in the population-based norwegian childhood diabetes registry. *Diabetologia* 2013; 56(7): 1512–1519. DOI: 10.1007/s00125-013-2916-y
 8. Haines L., Wan K.C., Lynn R., Barrett T.G., Shield J. Rising incidence of type 2 diabetes in children in the U.K. *Diabetes care* 2007; 30(5): 1097–1101.

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Анализ клинического опыта наблюдения детей с токсическим эпидермальным некролизом

Р.Ф. Хакимова¹, О.В. Скороходкина¹, Г.М. Зайнетдинова², Г.А. Шамсутдинова², Г.Р. Рыжова², М.Р. Хакимова¹, Д.А. Волкова¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;
²ГАУЗ «Детская республиканская больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Analysis of clinical experience of children with toxic epidermal necrolysis

R.F. Khakimova¹, O.V. Skorokhodkina¹, G.M. Zaynetdinova², G.A. Shamsutdinova², G.R. Ryzhova², M.R. Khakimova¹, D.A. Volkova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Токсический эпидермальный некролиз относится к тяжелым проявлениям лекарственной аллергии.

Целью исследования был анализ клинического опыта ведения 17 детей различного возраста с токсическим эпидермальным некролизом. Выявлено, что наиболее частой причиной развития заболевания является применение лекарственных средств на фоне инфекции. Установлено, что в ряде случаев наблюдаются поздняя диагностика, назначение терапии без учета причинно-значимых препаратов, несоответствие выбранных доз глюкокортикостероидов клиническим рекомендациям. В большинстве случаев следует отдавать предпочтение сочетанному введению глюкокортикостероидов и внутривенных иммуноглобулинов в комплексной терапии, однако не всегда удается избежать бактериальных осложнений.

Ключевые слова: дети, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, антибиотики, глюкокортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины.

Для цитирования: Хакимова Р.Ф., Скороходкина О.В., Зайнетдинова Г.М., Шамсутдинова Г.А., Рыжова Г.Р., Хакимова М.Р., Волкова Д.А. Анализ клинического опыта наблюдения детей с токсическим эпидермальным некролизом. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 181–186. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-181-186

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a severe drug allergy. The objective was to analyze the clinical experience of 17 children of different age with toxic epidermal necrolysis. The authors found that medications against infection diseases were the most common reason for the development of the disease. In some cases we observed the delayed diagnosis, therapy without consideration of causative agents, and wrong doses of corticosteroids. The majority of cases require combined use of corticosteroids and intravenous immunoglobulins, however bacterial complications are possible in some cases.

Key words: children, Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, antibiotics, glucocorticosteroids, intravenous immunoglobulins.

For citation: Khakimova R.F., Skorokhodkina O.V., Zaynetdinova G.M., Shamsutdinova G.A., Ryzhova G.R., Khakimova M.R., Volkova D.A. Analysis of clinical experience of children with toxic epidermal necrolysis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 181–186 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-181-186

Токсический эпидермальный некролиз – острое, тяжелое, потенциально опасное для жизни заболевание, клиническим проявлением которого служит распространенное буллезное поражение кожи и слизистых оболочек, приводящее к эпидермальному некролизу более 30% поверхности кожи, в сочетании с выраженной интоксикацией и во многих случаях с полиорганной недостаточностью [1]. Согласно

результатам исследований токсический эпидермальный некролиз регистрируется с частотой от 0,93 до 6 случаев на 1 млн населения в год. В 30–50% случаев заболевание заканчивается летальным исходом, риск которого увеличивается у пациентов с почечной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, сепсисом, эпилепсией, системными болезнями соединительной ткани [1, 2]. Необходимо

© Коллектив авторов, 2020

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

Скороходкина Олеся Валерьевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5793-5753

Хакимова Миляуша Рашитовна – врач-ординатор кафедры клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3533-2596

Волкова Дарья Александровна – студент VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-5262-8420

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Зайнетдинова Гульнара Мукарьямовна – к.м.н., зав. аллергологическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-3573-244X

Шамсутдинова Галина Александровна – врач-аллерголог-иммунолог аллергологического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-7851-4111

Рыжова Гульнара Ринатовна – врач-аллерголог-иммунолог аллергологического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-1971-1489

420064 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

отметить, что в структуре смертности по причине лекарственной аллергии токсический эпидермальный некролиз составляет до 50% случаев. В систематическом обзоре показано, что среди лекарственных средств, обуславливающих развитие заболевания, наиболее частой причиной бывают антибактериальные и противосудорожные препараты, нестероидные противовоспалительные средства. Отмечены случаи развития заболевания при применении антигистаминных препаратов, диуретиков, андрогенных гормонов, анаболических стероидов, противовирусных средств. Особую роль в развитии токсического эпидермального некролиза играют инфекции, в первую очередь вирусные. Однако в 25–50% случаев причину заболевания установить не удается [3].

Патогенез токсического эпидермального некролиза сложен. Считается, что развитие заболевания обусловлено реакциями гиперчувствительности IV типа (по классификации P. Gell и R. Coombs) подтипа IVc [4, 5]. Согласно современным представлениям ключевым патофизиологическим механизмом является индукция апоптоза кератиноцитов, что обуславливает их гибель и гистологически подтверждается клеточной инфильтрацией, преимущественно лимфоцитарной, отеком дермы, формированием субэпидермальных булл, а клинически проявляется эпидермальным некролизом [6]. Наряду с этим в развитии болезни немаловажное значение имеют генетические факторы [7].

Согласно классификации, представленной в отечественных клинических рекомендациях, в основе выделения различных форм токсического эпидермального некролиза лежит площадь поражения кожи (отслоения эпидермиса) по отношению к общей поверхности тела пациента. В настоящее время рассматривают следующие клинические варианты [5, 8]:

- синдром Стивенса–Джонсона (площадь поражения не более 10%);
- промежуточная форма: синдром Стивенса–Джонсона – токсический эпидермальный некролиз (площадь поражения от 10 до 30%);
- токсический эпидермальный некролиз (площадь поражения более 30%), синдром Лайелла.

Цель исследования: анализ клинического опыта ведения детей с токсическим эпидермальным некролизом.

Характеристика детей и методы исследования

Нами проведен анализ случаев токсического эпидермального некролиза у детей, госпитализированных в аллергологическое отделение Детской республиканской клинической больницы (ДРКБ) с 2007 по 2018 г. За указанный период на лечении находились 17 детей в возрасте от 1,5 мес до 14 лет 8 мес, что составило в среднем 1,4 случая в год. Из них

у 4 (23,5%)* детей был диагностирован синдром Стивенса–Джонсона, у 12 (70,6%) – токсический эпидермальный некролиз, у 1 (5,9%) ребенка наблюдалась промежуточная форма.

Результаты

Анализ клинико-anamnestических данных показал, что у 14 (82,4%) детей клинические проявления токсического эпидермального некролиза развились на фоне ОРВИ. Из них у 10 (71,4%) индуктором стало применение антибактериальных препаратов пенициллинового ряда, у 3 (21,4%) – макролидов, у 1 (7,1%) – фторхинолонов в форме ушных капель (0,3% раствор ципрофлоксацина гидрохлорида). В 2 (11,8%) случаях клинико-лабораторные признаки ОРВИ отсутствовали, при этом причиной развития заболевания у одного ребенка был прием карбамазепина, а у другого – поливитаминов. У 1 (5,9%) пациента, несмотря на тщательный анализ данных анамнеза и медицинской документации, этиологию токсического эпидермального некролиза установить не удалось.

Таким образом, 16 из 17 пациентов находились на амбулаторном лечении в связи с ОРВИ. В последующем 13 (76,5%) детей поступили в стационар по месту жительства в течение 1-х суток, двое – на 2-е сутки, 1 – на 3-и сутки и 1 ребенок – на 4-е сутки от начала появления симптомов токсического эпидермального некролиза. При этом обращает внимание, что у 9 детей имелась отсроченная диагностика токсического эпидермального некролиза в виду ошибочной постановки диагноза. В частности, до поступления в ДРКБ дети наблюдались с такими диагнозами, как ветряная оспа, скарлатина, герпетическая инфекция и другие, что в конечном счете привело к позднему назначению адекватной терапии и более тяжелому течению заболевания. Ввиду тяжести состояния 15 из 17 пациентов госпитализировались в реанимационное отделение ДРКБ, где находились 5–12 сут с последующим переводом в аллергологическое отделение.

Терапия всех пациентов с токсическим эпидермальным некролизом осуществлялась в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями, согласно которым после отмены лекарственного препарата, вызвавшего реакцию, необходимо назначение системных глюкокортикостероидов парентерально в дозах 3–5 мг/кг массы в пересчете на преднизолон, с возможным увеличением до 300 мг и более [9]. Высокую дозу рекомендуют сохранять до стабилизации процесса, в последующем ее снижают, переводя пациента на таблетированные формы [10]. Следует отметить, что большинство наблюдаемых нами пациентов ($n=15$) получали системные глюкокортикостероиды

*Здесь и далее процент вычислен условно, так как число детей меньше 100.

с первого дня манифестации заболевания, однако часто дозы не соответствовали рекомендованным.

Другой принципиальный вопрос терапевтических мероприятий при токсическом эпидермальном некролизе — использование антибиотикотерапии, назначаемой с целью профилактики бактериальной инфекции, которая нередко осложняет течение основного заболевания и служит одной из самых частых причин летального исхода у пациентов. С этих позиций назначение антибактериальных препаратов видится вполне обоснованным. В то же время, как указывалось ранее, антибиотики занимают лидирующие позиции среди препаратов, индуцирующих токсический эпидермальный некролиз, и их назначение может ухудшить течение процесса. Тем не менее, как показывает наша практика, избежать вторичной инфекции удастся не всегда: только у 1 пациента (ребенок в возрасте 1,5 мес) клиническая ситуация позволила отказаться от применения антибиотиков в комплексной терапии токсического эпидермального некролиза. При этом 16 пациентов получали лечение с применением антибиотиков, которые назначались на разных сроках заболевания (от 3-го до 8-го дня) в связи с ухудшением состояния и появлением клинико-лабораторных признаков бактериальной инфекции. Выбор препарата проводился с учетом возможных перекрестных реакций, длительность курса зависела от степени тяжести инфекционного синдрома.

Актуальным остается вопрос о назначении внутривенных иммуноглобулинов, клиническая эффективность которых объясняется наличием естественных анти-Fas-антител, блокирующих апоптоз кератиноцитов, опосредованный Fas [11]. По представленным в литературе данным, режим дозирования и длительность введения внутривенных иммуноглобулинов различны. Средняя рекомендуемая доза детям с токсическим эпидермальным некролизом составляет 0,5 г/кг/сут в течение 3–5 дней. Следует отметить, что абсолютное большинство наблюдаемых нами пациентов (16 из 17 детей) в комплексной терапии заболевания получали внутривенные иммуноглобулины в рекомендованной дозировке в течение 3–7 дней с положительной динамикой состояния, что в целом согласуется и с данными других авторов [12].

Особую роль в терапии токсического эпидермального некролиза играет местное лечение. Значительное повреждение кожных покровов и слизистых оболочек служит предрасполагающим фактором для развития вторичной инфекции и осложнений. В связи с этим систематическая обработка кожных покровов и слизистых оболочек антисептиками и регенирирующими средствами имеет принципиальное значение. В соответствии с современными рекомендациями для обработки кожных покровов нами использовались стерильный изотонический

раствор натрия хлорида, водные растворы анилиновых красителей, 0,05% раствор хлоргексидина, фукоцин; для усиления эпителизации — декспантенол. Уход за конъюнктивами осуществлялся стерильными тампонами, смоченными стерильным изотоническим раствором натрия хлорида. Эндоконъюнктивально по показаниям применялись глазные капли с топическими глюкокортикостероидами и антибиотиками, не имеющими перекрестных свойств с причинно-значимым препаратом. С целью профилактики осложнений в области слизистых оболочек полости рта применялись стерильный изотонический раствор натрия хлорида, 0,05% раствор хлоргексидина, 0,01% раствор мирамистина; в фазе регенерации — масла растительного происхождения (облепиховое, шиповника). Обработка слизистых оболочек половых органов проводилась с применением 0,05% раствора хлоргексидина, 0,01% раствора мирамистина. Необходимо отметить, что ввиду выраженности болевого синдрома обработка кожи и слизистых оболочек нами осуществлялась на фоне введения обезболивающих препаратов.

Таким образом, совокупность терапевтических мероприятий позволила добиться положительной динамики состояния у всех пациентов с токсическим эпидермальным некролизом. Длительность стационарного лечения в среднем составила 24 дня и зависела от степени тяжести заболевания. Важно отметить, что в течение изученного периода времени летальных исходов, септических осложнений не было. Пациенты выписывались в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра. Приводим описание клинического случая ребенка с токсическим эпидермальным некролизом.

Клиническое наблюдение. Девочка, 10 лет 5 мес, переведена из стационара по месту жительства в реанимационное отделение ДРКБ с жалобами на повышение температуры до 39 °С, распространенные кожные высыпания, болезненность кожных покровов. Кроме того, беспокоили затруднение носового дыхания, покраснение глаз, болезненность при их открывании, гнойные выделения из глаз, слабость, вялость, отсутствие аппетита.

Из анамнеза: заболела 6 дней назад, когда появилась заложенность носа, слизистые выделения из носа, субфебрильная температура. Обратилась к участковому педиатру, был выставлен диагноз ОРВИ и назначено лечение: эргоферон (1 таблетка 2 раза в сутки для рассасывания), снуп 0,01% спрей эндоназально 2 раза в сутки, офтальмоферон (по 1–2 капли 4 раза в сутки), левомецетин 0,25% глазные капли (по 1 капле 3 раза в день), флемоксин сольютаб (250 мг внутрь 3 раза в сутки). Предшествующий аллергологический анамнез не отягощен, ранее все лекарственные препараты переносила хорошо. Со слов мамы, на 3-и сутки через 30 мин после приема препарата флемоксин сольютаб отмечались повы-

шение температуры тела до фебрильной и появление единичных высыпаний пятнисто-папулезного характера на коже лица, шеи, туловища, верхних конечностей. По поводу указанной симптоматики повторно обратилась к врачу, и в этот же день госпитализирована в детское отделение центральной районной больницы с диагнозом: ОРВИ, ринофарингит, трахеобронхит, конъюнктивит обоих глаз тяжелой степени. Персистирующая герпетическая инфекция.

В стационаре в течение первых двух дней в составе комплексной терапии (ацикловир 250 мг 3 раза в сутки внутривенно, реамбирин 200 мл 1 раз в сутки №2 внутривенно, супрастин 1,0 мл 2 раза в сутки внутримышечно, офтальмоферон по 1 капле 3 раза в сутки эндоконъюнктивально) получала преднизолон в дозе 30 мг 1 раз в сутки внутривенно капельно. Несмотря на указанную родителями взаимосвязь появления кожного процесса и приема антибиотика пенициллинового ряда, был назначен антибиотик цефалоспоринового ряда – цефазолин 1 г 3 раза в сутки внутривенно. В дальнейшем в связи с ухудшением симптоматики, появлением новых высыпаний, в том числе везикулезных, на 3-и сутки доза преднизолона была увеличена до 90 мг 1 раз в день внутривенно, цефазолин заменен на антибиотик той же группы – цефтриаксон (1 г 1 раз в день внутривенно), одновременно введен иммуноглобулин человека нормальный 25 мл внутривенно капельно однократно. Тем не менее тяжесть состояния продолжала прогрессировать: сохранялась лихорадка до 39,0–39,5 °С, на 5-е сутки от первых высыпаний отмечалось ухудшение кожного процесса – образование пузырей, отслоение эпидермиса и появление эрозивных поверхностей на коже, появление эрозий на слизистых оболочках полости рта, конъюнктив, половых органов, в связи с чем ребенок с диагнозом синдром Лайелла был переведен в ДРКБ.

При поступлении состояние оценено как крайне тяжелое. Температура тела 38 °С. На фоне гиперемизированной кожи определялись множественные эритематозные высыпания, пузыри размером до 10 см с прозрачным содержимым, участки эпидермолиза с отслойкой эпидермиса (60% от всей площади поверхности). Положительный симптом Никольского. Веки сомкнуты, гиперемированы, буллезно изменены; при попытке раскрыть веки ряд ресниц отслоился. Гиперемия и эрозивные поражения конъюнктив, гнойно-серозные выделения из глаз. Красная кайма губ отечная, гиперемирована, покрыта кровянистыми корками, под которыми имелись сливные эрозии. Слизистая оболочка полости рта отечная, ярко гиперемирована, на этом фоне визуализировались множественные эрозии, покрытые гнойно-серозным налетом. Аналогичные изменения отмечались на слизистых оболочках наружных половых органов. Носовое дыхание затруднено, выделений нет. Аускультативно: дыхание везику-

лярное, хрипы не выслушивались. Частота дыхания 20 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений 115 в минуту. Живот правильной формы, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не увеличены, безболезненны. Стул, мочеиспускание не нарушены.

При лабораторном исследовании выявлены признаки острого воспаления: лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (лейкоциты $11,4 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы 83,1%, моноциты 4,3 %, лимфоциты 12,6%), повышение СОЭ (33 мм/ч), увеличение уровня С-реактивного белка – СРБ (1,9 мг/дл) и прокальцитонина (0,216 нг/мл) в сыворотке крови. Биохимический анализ крови: общий белок 49,5 г/л, билирубин общий 6,0 ммоль/л, уровень глюкозы 5,8 ммоль/л, аланинаминная и аспарагинаминная трансаминазы 27 и 38 ед/л соответственно, мочевины 3,5 ммоль/л, креатинин 35 мкмоль/л, L-амилаза 183 ед/л, креатинфосфокиназа 268 ед/л, лактатдегидрогеназа 264 ед/л. Общий анализ мочи без изменений.

С учетом совокупности данных анамнеза, клинической картины, морфологии и динамики кожного процесса, поражения слизистых оболочек на фоне интоксикации, площади отслоения эпидермиса 60%, результатов обследования выставлен диагноз: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Побочная лекарственная реакция. Лекарственная аллергия (флемоксин-солютаб)?

По тяжести состояния пациентка была госпитализирована в реанимационное отделение, на 12-е сутки переведена в аллергологическое отделение, где лечение проводилось в соответствии с протоколами ведения пациентов с токсическим эпидермальным некролизом и включало организацию режима, питания, инфузионную терапию, глюкокортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины, симптоматическую и местную терапию. В течение 1-й недели осуществлялось энтеральное питание смесью Нутризон эдванс Нутридринк (200–300 мл с постепенным увеличением кратности до 7 раз в сутки), на 8-е сутки постепенно вводились протертые блюда, на 15-е сутки смеси отменены.

Объем и длительность инфузионной терапии водно-солевыми растворами определялись выраженностью интоксикации, площадью эпидермолиза. С первого дня госпитализации назначены системные глюкокортикостероиды из расчета 5 мг/кг/сут (в пересчете на преднизолон) внутривенно капельно. Тем не менее на фоне терапии кожный процесс прогрессировал в течение 2 дней, поэтому на 3-и сутки госпитализации доза была увеличена до 7 мг/кг/сут с последующим снижением (длительность курса составила 21 день).

Через 2 дня наметилась положительная динамика кожного процесса: новых высыпаний не отмечалось, буллезные элементы не появлялись, однако

на 6-е сутки температура тела повысилась до фебрильной, в крови в динамике повысился уровень СРБ (2,12; 4,64 и 12,0 мг/л) и прокальцитонина (0,425 нг/мл). Учитывая появление клинико-лабораторных признаков бактериального воспаления, в лечение включили ванкомицин в дозе 740 мг внутривенно 2 раза в сутки. В последующие дни при сохранении интоксикации, фебрильной температуры появился влажный кашель с мокротой зеленоватого цвета, отмечена отрицательная динамика лабораторных показателей (лейкоциты $16,9 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 7%, сегментоядерные нейтрофилы 82%, лимфоциты 11%; повышение СОЭ до 23 мм/ч, уровня СРБ до 16,183 мг/дл и прокальцитонина до 0,766 нг/мл). По результатам рентгенологического исследования органов грудной клетки пневмония исключена. Однако перечисленное послужило основанием к добавлению амикацина (15 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки). На фоне данной терапии через сутки температура снизилась до $37,5^\circ\text{C}$, наметилась тенденция к улучшению состояния (кашель стал редким, улучшились аппетит и самочувствие) и лабораторных показателей (через 3 дня уровень СРБ снизился до 3,881 мг/дл, прокальцитонина – до 0,495 нг/мл). Таким образом, длительность антибактериальной терапии составила 12 дней. Одновременно с первого дня госпитализации вводились внутривенные иммуноглобулины из расчета 0,5 г/кг массы тела (в течение 7 дней), побочных реакций не наблюдалось.

Местная терапия ввиду выраженного болевого синдрома проводилась с применением обезболивающих препаратов (морфин 1% 4,0 мл внутривенно титрованием, трамадол 6,0 мл внутривенно титрованием, кетамин 5% 2,0 мл внутривенно). Кожные покровы обрабатывались водным раствором хлоргексидина 2 раза в сутки, фуорцином 2 раза в сутки, мирамистином (спрей) 2 раза в сутки, для улучшения эпителизации использовалось облепиховое масло 4 раза в сутки. Офтальмологом назначены антисептические, антибактериальные, противовирусные препараты местно. На 15-е сутки от начала лечения в стационаре при обследовании выявлено изъязвление роговицы, к местной терапии добавлен корнерегель

по 1 капле 4 раза в сутки, через 7 дней ткань роговицы эпителизировалась. Стоматологом рекомендованы антисептическая обработка слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ раствором мирамистина, аппликация мази (метилурациловая мазь 5 раз в сутки, гидрокортизоновая мазь 2 раза в день). Аналогичные антисептические препараты применялись для обработки слизистых оболочек наружных половых органов.

Пациентка выписана на 27-й день в удовлетворительном состоянии. Общий анализ крови при выписке: лейкоциты $6,6 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы 54,4%, моноциты 5,9%, эозинофилы 5,3%, лимфоциты 33,2%, базофилы 1,2%), СОЭ 23 мм/ч; уровень СРБ снизился (0,066 мг/л). Общий анализ мочи без патологических изменений. Рекомендовано диспансерное наблюдение педиатра, аллерголога-иммунолога, офтальмолога.

Таким образом, анализ клинико-anamnestических данных представленного клинического случая позволяет сделать следующие выводы: учитывая фармакотерапевтический анамнез, согласно которому ребенок ранее неоднократно получал флемоксин-солютаб, не исключается вероятность формирования сенсibilизации, что при повторном введении препарата послужило причиной развития клинической картины токсического эпидермального некролиза. Следовательно, введение цефазолина и цефтриаксона в первые 3 сут от начала лечения, возможно, явилось усугубляющим состоянием ребенка фактором, поскольку данные препараты и флемоксин-солютаб имеют сходные функциональные группы, отвечающие за развитие перекрестных аллергических реакций.

Заключение

Токсический эпидермальный некролиз – тяжелое, угрожающее жизни заболевание, терапия которого требует комплексного индивидуального подхода и должна включать системные глюкокортикостероиды, внутривенные иммуноглобулины, адекватную местную терапию и по показаниям антибиотикотерапию.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 656. [Haitov R.M., Ilyina N.I. Allergology and Immunology: National Recommendations. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 656. (in Russ.)]
2. Hsu D.Y., Brieva J., Silverberg N.B., Paller A.S., Silverberg J.I. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76(5): 811–817. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.12.024
3. Fakoya A.O.J., Omenyi P., Anthony P., Anthony F., Etti P., Otohinyo D.A., Olunu E. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis; Extensive Review of Reports of Drug-Induced Etiologies, and Possible Therapeutic Modalities. *Open Access Maced J Med Sci* 2018; 6(4): 730–738. DOI: 10.3889/oamjms.2018.148
4. Arden-Jones M.R., Friedmann P.S. Skin manifestations of drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71(5): 672–683. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03703.x
5. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; 352. [Allergology and clinical immunology. Clinical recommendations. R.M. Khaitov, N.I. Ilyina (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2019; 352. (in Russ.)]

6. Hoetzenecker W., Mehra T., Saulite I., Glatz M., Schmid-Grendelmeier P., Guenova E. et al. Toxic epidermal necrolysis. F1000Res 2016; 5: F1000 Faculty Rev-951. DOI: 10.12688/f1000research.7574.1
7. Chung W.H., Hung S.I. Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Allergol Int 2010; 59(4): 325–332. DOI: 10.2332/allergo-int.10-RAI-0261
8. Bastuji-Garin S., Rzany B., Stern R.S., Shear N.H., Naldi L., Roujeau J.C. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens–Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 1993; 129: 92–96.
9. Клинические рекомендации. Некролиз токсический эпидермальный (синдром Стивенса–Джонсона) МКБ 10: L51.1/L51.2 Год утверждения: 2016 [Clinical recommendations. Toxic epidermal necrolysis (Stevens–Johnson syndrome) ICD 10: L51. 1/L51. 2. 2016 (in Russ.)] <http://www.rodv.ru/>
10. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Синдром Лайелла у детей – клиника, лечение. Рос вестн перинатол и педиатр 2019; 64: 1: 99–102. [Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Lyell's syndrome in children – clinical features, treatment. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2019; 64(1): 99–102. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-99-102
11. McPherson T., Exton L., Biswas S., Creamer D., Dziewulski P., Newell L. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. Br J Dermatol 2019; 181(1): 37–54. DOI: 10.1111/bjd.17841
12. Metry D.W., Jung P., Levy M.L. Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of literature. Pediatrics 2003; 112(6 Pt.1): 1430–1436.

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Минеральный обмен у детей и подростков, занимающихся спортом

Н.В. Рылова¹, А.В. Жолинский²

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

²Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, Москва, Россия

Mineral metabolism in children and teenagers involved in sports

N.V. Rylova¹, A.V. Zholinsky²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Federal Scientific Clinical Center of Sports Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

Цель исследования. Установить особенности метаболизма макро- и микроэлементов у детей и подростков, занимающихся спортом, на основании их изучения в биологических субстратах

Характеристика детей и методы исследования. В исследование приняли участие 130 детей и подростков в возрасте от 12 до 17 лет 11 мес. Среди них 102 ребенка с интенсивным уровнем физических нагрузок. В работе применялся традиционный комплекс клинических и лабораторно-инструментальных исследований. Исследование содержания элементов кальция, калия, магния, железа, цинка, хрома и селена в слюне и волосах детей и подростков проводили методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой.

Результаты. Данные, полученные при исследовании макро- и микроэлементов в слюне и волосах детей и подростков, свидетельствуют о существенных изменениях их показателей в зависимости от интенсивности физической нагрузки, а также вида спорта. Наибольшие сдвиги были характерны для биоэлементов калия и селена. Полученные результаты открывают новые перспективы формирования здоровья детей и подростков, занимающихся спортом.

Ключевые слова: дети, юные спортсмены, физическое развитие, макро- и микроэлементы, дефицит биоэлементов.

Для цитирования: Рылова Н.В., Жолинский А.В. Минеральный обмен у детей и подростков, занимающихся спортом. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 187–192. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-187-192

Objective. To establish the characteristics of the metabolism of macro- and microelements in children and adolescents involved in sports based on biological substrates.

Children characteristics and research methods. The study involved 130 children and adolescents from 12 to 17 years 11 months old. There were 102 children with an intense level of physical activity among them. The researchers used the traditional complex of clinical, laboratory and instrumental studies. The content of calcium, potassium, magnesium, iron, zinc, chromium and selenium in the saliva and hair of children and adolescents was studied by atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma and mass spectrometry with inductively coupled plasma.

Results. The results of macro- and microelements in the saliva and hair of children and adolescents indicate significant changes in their values depending on the intensity of physical activity, as well as kind of sport. Potassium and selenium demonstrated the greatest changes. The results obtained open up new prospects for the formation of the health of children and adolescents involved in sports.

Key words: children, young athletes, physical development, macro- and microelements, deficiency of bioelements.

For citation: Rylova N.V., Zholinsky A.V. Mineral metabolism in children and teenagers involved in sports. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 187–192 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-187-192

При изучении взаимосвязи между содержанием макро-, микроэлементов и состоянием здоровья детей важен выбор чувствительных методов анализа. В настоящее время с целью получения высокоточных результатов используются многоэлементные методы атомно-эмиссионной спектроскопии и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргоновой плазмой [1–3]. В связи с развитием профилактического направления в медицине все больший интерес при-

влекают исследования таких биологических субстратов, как волосы и слюна, так как неинвазивность, информативность, доступность забора материала представляют хорошие перспективы для осуществления массового контроля за состоянием здоровья детей и подростков [4–7].

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 130 детей и подростков в возрасте от 12 до 17 лет 11 мес. Среди них 102 ребенка с интенсивным уровнем физических нагрузок (интенсивная физическая нагрузка не менее 12 ч в неделю, 3 раза в неделю и более в течение последних 6 мес или более). Дети, занимающиеся спортом, были разделены на 3 группы в зависимости от типа физической нагрузки. Таким образом, в 1-ю группу вошли 35 детей – представителей циклических видов спорта (плавание), во 2-ю – 47 представителей игровых видов спорта (хоккей на траве),

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Рылова Наталья Викторовна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9248-6292 e-mail: rilovanv@mail.ru

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

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

121059 Москва, ул. Большая Дорогомиловская, д. 5

в 3-ю – 20 юных спортсменов, занимающихся единоборствами (фехтование). Обследуемые различались по видам спорта; стаж занятий и спортивная квалификация были сопоставимы. Остальные 28 детей составили контрольную группу – не занимающиеся интенсивной физической нагрузкой (занятия физической культурой 2 раза в неделю в рамках школьного расписания, без посещения дополнительных спортивных секций).

В работе применяли традиционный комплекс клинических и лабораторно-инструментальных исследований: анализ анамнестических данных, опрос с использованием специально разработанной нами анкеты, общеклинический осмотр, измерение артериального давления, динамометрия, антропометрия (измерение массы и длины тела, окружности грудной клетки, определение индекса массы тела – ИМТ), анализ состава тела анализатором TANITA, общий анализ крови, общий анализ мочи, стандартная электрокардиография – ЭКГ, эхокардиография, ЭКГ-пробы с физической нагрузкой, исследование функции внешнего дыхания, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Содержание элементов кальция, калия, магния, железа, цинка, хрома и селена в слюне и волосах детей и подростков определяли методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой на аппарате Optima 2000 DV (PerkinElmer, США; магний, калий, кальций и железо) и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе Elan 9000 (PerkinElmer Sciex, США; хром, цинк, селен). Уровень макро- и микроэлементов определяли на базе Федерального государственного унитарного предприятия «Центральный научно-исследовательский институт геологии нерудных полезных ископаемых» Министерства природных ресурсов и экологии Российской Федерации.

Статистическая обработка. Для статистической обработки полученных данных использованы программы Microsoft Office Excel 2007 и IBM SPSS Statistics 20. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа в соответствии с результатами проверки сравнимых совокупностей на нормальность распределения. Методами вариационной статистики рассчитывали среднее значение (M), ошибку средней величины (m). Достоверность различий средних сравниваемых величин определяли с применением коэффициент Стьюдента (t). Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки связи между исследуемыми параметрами, имеющими количественное выражение, использовали метод линейной регрессии, в качестве показателя тесноты связи – линейный коэффициент корреляции Пирсона R . С целью сравнения вариационных рядов применяли однофакторный диспер-

сионный анализ, позволяющий ответить на вопрос, оказал ли фактор существенное влияние на разброс выборочных средних или разброс является следствием случайностей, вызванных небольшими объемами выборок. В качестве статистического критерия использовали критерий Фишера (F). В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводили парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Тьюки. Полученные данные приводятся в таблицах в виде $M \pm m$, где M – средняя величина, m – средняя ошибка средней величины.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика детей. По данным антропометрии выявлено, что средние показатели роста и массы тела у девочек (табл. 1) и мальчиков (табл. 2) в группах юных спортсменов циклических и игровых видов спорта достоверно выше, чем в контрольной группе.

Методом биоэлектрического импеданса проведен анализ состава тела и установлено, что процент жира в организме детей группы контроля был выше, чем у юных спортсменов ($p < 0,05$). Так, для мальчиков контрольной группы этот показатель составил $12,58 \pm 0,85\%$, в то время как для пловцов – $8,68 \pm 0,77\%$, хоккеистов – $7,82 \pm 0,72\%$, фехтовальщиков – $7,12 \pm 0,81\%$. Среди девочек были получены схожие результаты: содержание жира в группе контроля составило $26,7 \pm 0,34\%$, в группе девочек, занимающихся плаванием, – $21,31 \pm 1,58\%$, хоккеисток – $19,1 \pm 0,76\%$, фехтовальщиц – $21,66 \pm 1,21\%$. В то же время уровень мышечной массы мальчиков, не занимающихся спортом, составил $46,12 \pm 1,5$ кг, что достоверно ниже, чем в группах юных спортсменов: у пловцов – $57,33 \pm 1,31$ кг, у хоккеистов – $58,86 \pm 1,8$ кг, у фехтовальщиков – $51,31 \pm 2,8$ кг.

По результатам общего анализа крови выявлено, что у юных спортсменов общее количество эритроцитов и гемоглобина в крови достоверно больше, чем в контрольной группе. У детей и подростков, занимающихся плаванием, уровень эритроцитов $4,86 \pm 0,12 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобина – $155,6 \pm 3$ г/л, в группе хоккея на траве $5,04 \pm 0,07 \cdot 10^{12}/л$ и $153 \pm 3,81$ г/л, у фехтовальщиков – $4,51 \pm 0,15 \cdot 10^{12}/л$ и $140 \pm 2,08$ г/л, в то время как у школьников группы контроля – $3,96 \pm 0,13 \cdot 10^{12}/л$ и $125,7 \pm 3,6$ г/л соответственно ($p < 0,05$). При исследовании функции внешнего дыхания установлено значительное увеличение жизненной емкости легких в группе детей циклического вида спорта (4395 ± 215 мл) по сравнению с игровым видом (3992 ± 246 мл) и единоборством (3240 ± 301 мл).

Показатели макро- и микроэлементного состава слюны. Установлено, что уровень калия в слюне юных спортсменов снижен по сравнению с таковым в контрольной группе: у мальчиков, занимающихся циклическим видом спорта, – $783,2 \pm 31,5$ мкг/г,

игровым видом спорта – 770,8±37,1 мкг/г, единоборством – 547,4±86,9 мкг/г, в контрольной группе – 1388,3±186,5 мкг/г. У девочек циклического вида спорта уровень калия в слюне составил 756,0±74,7 мкг/г, игрового вида – 807,7±42,2 мкг/г, единоборства – 547,4±86,9 мкг/г, в контрольной группе – 1388,3±186,5 мкг/г ($p<0,05$). Кроме того, выявлено, что микроэлементный состав слюны детей и подростков, занимающихся спортом, имел особенности: уровень хрома у юных спортсменов был выше, чем у детей контрольной группы: у мальчиков, занимающихся циклическим видом спорта, – 21,6±1,9 нг/г, игровым видом – 21,1±1,1 нг/г, единоборством – 16,5±1,5 нг/г, в контрольной группе – 2,4±0,4 нг/г. У девочек циклического вида спорта этот показатель составил 17,8±5,0 нг/г, игрового вида – 34,1±4,5 нг/г, единоборства – 14,6±1,3 нг/г, в контрольной группе – 3,3±0,3 нг/г ($p<0,05$). Содержание селена повышено у девочек-спортсменок: циклический вид спорта – 11,8±1,8 нг/г, игровой вид спорта – 12,2±1,9 нг/г, единоборство – 14,8±1,2 нг/г, в контрольной группе – 5,8±0,3 нг/г ($p<0,05$). У мальчиков-спортсменов наблюдается тенденция к увеличению уровня селена ($F=2,24; p=0,091$).

Выявлены особенности содержания макро- и микроэлементов в зависимости от вида физической нагрузки. У детей, занимающихся фехтованием, установлены более низкие, чем в группе контроля и у остальных юных спортсменов, уровни макроэлемента кальция в слюне. Согласно полученным нами данным для мальчиков-фехтовальщиков уровень кальция составил 24,8±2,3 мкг/г, в то время как у

мальчиков контрольной группы – 41,7±5,6 мкг/г, пловцов – 37,7±1,9 мкг/г, хоккеистов – 36,0±1,7 мкг/г ($p<0,05$). Содержание кальция у девочек-фехтовальщиц достигало 32,2±3,4 мкг/г, что достоверно ниже, чем у девочек контрольной группы – 45,6±2,3 мкг/г и у хоккеисток – 50,2±2,4 мкг/г. Исследования содержания кальция в слюне интересны и перспективны, стабильное содержание этого элемента в крови относится к жестко контролируемым показателям. Паратгормон, кальцитонин и витамин D поддерживают концентрацию макроэлемента в очень узком диапазоне, поэтому понижение его концентрации в крови сложно зарегистрировать.

Для юных спортсменов-фехтовальщиков установлены и более низкие концентрации макроэлемента магния в слюне. У мальчиков этой группы уровень магния достигал 3,3±0,6 мкг/г, тогда как у пловцов – 6,9±0,8 мкг/г, а у хоккеистов – 7,4±0,7 мкг/г ($p<0,05$). Уровень этого элемента у девочек-фехтовальщиц составил 2,9±0,7 мкг/г, у пловчих – 6,0±1,0 мкг/г, у хоккеисток – 4,9±0,5 мкг/г.

Дети и подростки, занимающиеся игровым видом спорта, имели достоверно высокие уровни цинка в слюне. Так, у мальчиков-хоккеистов среднее содержание цинка было 0,153±0,049 мкг/г, в то время как у мальчиков группы контроля, пловцов и фехтовальщиков соответственно 0,031±0,007, 0,063±0,009 и 0,033±0,011 мкг/г. Согласно полученным нами данным у девочек-хоккеисток уровень цинка составил 0,413±0,157 мкг/г, у девочек контрольной группы – 0,033±0,006 мкг/г, у девочек, занимающихся плаванием, – 0,060±0,014 мкг/г, у фехтовальщиц – 0,029±0,009 мкг/г ($p<0,05$).

Таблица 1. Общая характеристика обследованных девочек

Table 1. General characteristics of the examined girls

| Группа | Число детей | Стаж занятий, годы | Возраст, годы | Рост, см | Масса тела, кг | ИМТ, кг/см ² |
|-------------|-------------|--------------------|---------------|------------|----------------|-------------------------|
| Контрольная | 20 | – | 14,4±0,3 | 158,6±1,4 | 52,5±1,5 | 20,78±0,3 |
| 1-я | 10 | 6,85±0,4 | 14,5±0,5 | 165,35±1,1 | 57,67±2,5 | 20,21±0,3 |
| 2-я | 18 | 6,25±0,59 | 15,6±0,2 | 163,9±1,7 | 56,4±1,4 | 20,97±0,4 |
| 3-я | 10 | 6,4±0,56 | 14,8±0,5 | 162,8±1,7 | 56,0±1,6 | 21,0±0,4 |

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 2. Общая характеристика обследованных мальчиков

Table 2. General characteristics of the examined boys

| Группа | Число детей | Стаж занятий, годы | Возраст, годы | Рост, см | Масса тела, кг | ИМТ, кг/см ² |
|-------------|-------------|--------------------|---------------|--------------|----------------|-------------------------|
| Контрольная | 8 | – | 14,75±0,61 | 165,5±0,6 | 57,18±3,66 | 20,55±0,79 |
| 1-я | 25 | 7,88±0,32 | 15,12±0,2 | 176,61±1,03* | 65,36±1,44* | 20,76±0,35 |
| 2-я | 29 | 7±0,41 | 15,78±0,2 | 175,13±1,17* | 67,87±2,51* | 22,04±0,69 |
| 3-я | 10 | 6,4±0,47 | 14,5±0,58 | 167,55±3,27 | 58,09±3,07 | 20,61±0,77 |

Примечание. * $p<0,05$ для различий с показателями контрольной группы. ИМТ – индекс массы тела.

Нами не было установлено статистически значимых различий между девочками и мальчиками по содержанию цинка в слюне, независимо от отношения к спорту и вида спортивной нагрузки ($p > 0,05$).

Сводная информация об изменениях содержания макро- и микроэлементов в слюне у мальчиков и девочек, занимающихся различными видами спорта, по сравнению с контрольной группой, представлена в табл. 3. Изменения в макроэлементном составе слюны юных спортсменов характеризовались снижением концентраций, в то время как отклонения в микроэлементном составе – повышением уровней изучаемых минералов. Вероятно, это связано с различной проницаемостью гематосаливарного барьера для макро- и микроэлементов в условиях интенсивных физических нагрузок, так как известно, что проницаемость его неодинакова и может изменяться под действием различных факторов.

Изучение взаимосвязи показателей макро- и микроэлементного состава слюны от возраста и индекса массы тела. Установлено, что содержание макро- и микроэлементов в слюне имело множественные связи с возрастом обследуемых детей и подростков. Выявлено, что уровень калия коррелировал с возрастом спортсменов, занимающихся фехтованием. Коэффициент корреляции для данной зависимости составил 0,65, что по шкале Чеддока соответствует заметной прямой связи. Коэффициент детерминации R^2 , определяющий долю дисперсии показателя, объясняемой фактором возраста, составил 42,0%, уровень значимости наблюдаемой корреляции – 0,043.

По данным корреляционного анализа, уровень микроэлемента цинка находился в связи с возрастом детей, занимающихся хоккеем на траве. Коэффициент корреляции для данной зависимости составил $-0,55$, что соответствует заметной обратной связи. Коэф-

фициент детерминации R^2 , определяющий долю дисперсии показателя, объясняемой фактором возраста, составил 30,4%, уровень значимости наблюдаемой корреляционной связи – 0,041.

Уровень кальция коррелировал с возрастом юных спортсменов, занимающихся плаванием. Коэффициент корреляции для данной зависимости составил 0,50, что соответствует заметной прямой связи. Коэффициент детерминации R^2 составил 25,1%, уровень значимости наблюдаемой корреляционной связи – 0,011. С целью графического изображения (см. рисунок) выявленной связи мы использовали метод парной линейной регрессии и получили уравнение: $Y_{Ca} = -33,31 + 4,69 \cdot X_{воз}$, где Y_{Ca} – содержание кальция в слюне спортсменов (мкг/г), $X_{воз}$ – возраст исследуемых (полных лет).

Согласно результатам проведенного корреляционного анализа зависимости содержания микро- и макроэлементов, в слюне от индекса массы тела нами не отмечено сильных связей между сопоставляемыми параметрами во всех группах. Единственной статистически значимой оказалась взаимосвязь уровня хрома и индекса массы тела у девушек контрольной группы. Коэффициент корреляции для данной зависимости составил $-0,46$, что соответствует умеренной обратной связи. Коэффициент детерминации R^2 составил 20,8%, уровень значимости наблюдаемой корреляции – 0,043.

Показатели макро- и микроэлементного состава волос. Содержание макро- и микроэлементов в волосах служит отображением длительной экспозиции металлов в организме. Концентрация химических элементов в волосах наиболее полно отражает их тканевое содержание и тесно коррелирует с элементным профилем внутренней среды организма, не зависит от суточной ритмики физиологических процессов

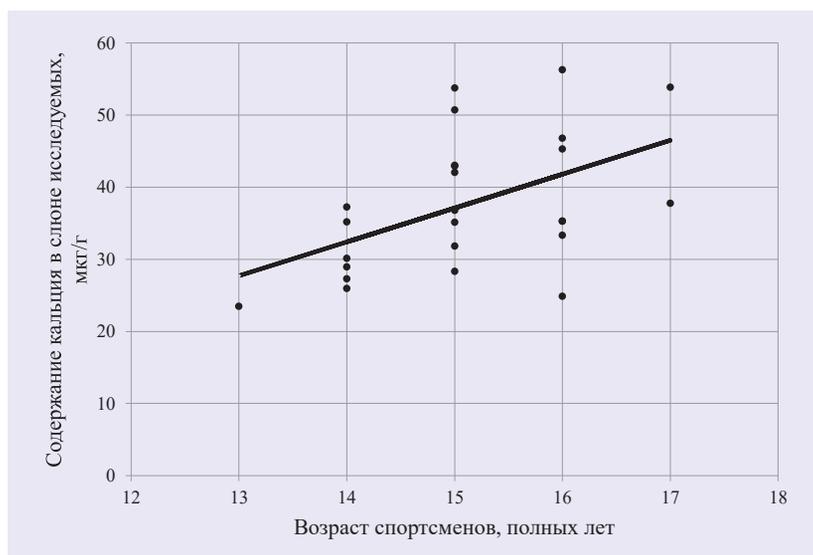


Рисунок. Зависимость содержания кальция в слюне от возраста в группе спортсменов, занимающихся плаванием.

Figure. Dependence of calcium in saliva on age in the group of athletes involved in swimming.

и временных особенностей рациона. Определение макро- и микроэлементов в волосах было проведено у девочек контрольной группы, спортсменок, занимающихся хоккеем на траве и фехтованием. В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа были установлены статистически значимые различия содержания калия, цинка и селена в волосах исследуемых (табл. 4).

Выявлено, что уровень калия у юных спортсменок был выше, чем в контрольной группе. Наиболее высокие значения показателя отмечались у девочек, занимающихся фехтованием, — $106,2 \pm 29,5$ мкг/г, в то время как в контрольной группе — всего $30,4 \pm 6,6$ мкг/г. Полученный результат мы рассматриваем как показатель усиленного метаболизма этого элемента в организме, что свидетельствует о возрастании подвижности уровня калия и риске возникновения его дефицита.

Проведенный анализ установил статистически значимое повышение уровня селена в волосах девочек, занимающихся спортом. При сравнении показателя фехтовальщиц ($0,54 \pm 0,02$ мкг/г) с контрольной группой ($0,41 \pm 0,02$ мкг/г) уровень значимости составил 0,008, у девочек, занимающихся хоккеем на траве, — $0,48 \pm 0,01$ мкг/г ($p=0,009$). Повышенная концентрация в волосах жизненно необходимых химических элементов обычно свидетельствует о выведении их из организма (стадия предефицита). Помимо общих закономерностей нами выявлены и групповые особенности в зависимости от вида спорта. Содержание цинка было статистически значимо выше, чем в контрольной группе, у девочек, занимающихся хоккеем на траве ($p<0,001$). Таким образом, элементный состав волос юных спортсменок отличался от показателей девочек, не занимающихся спортом.

Таблица 3. Изменения содержания макро- и микроэлементов в слюне у юных спортсменов

Table 3. Changes in the content of macro- and microelements in saliva in young athletes

| Элемент | Контроль | | Плавание | | Хоккей на траве | | Фехтование | |
|----------------|----------|--------|----------|------|-----------------|------|------------|------|
| | мал. | дев. | мал. | дев. | мал. | дев. | мал. | дев. |
| Кальций, мкг/г | 41,7 | 45,6 | ↓ | ↓ | ↓↓ | ↑ | ↓↓↓* | ↓↓* |
| Магний, мкг/г | 3,9 | 3,9 | ↑ | ↑↑ | ↑↑ | ↑ | ↓ | ↓ |
| Калий, мкг/г | 1388,3 | 1484,3 | ↓* | ↓↓* | ↓↓* | ↓* | ↓↓↓* | ↓↓↓* |
| Железо, мкг/г | 0,04 | 0,049 | ↑ | ↓ | ↓↓ | ↑ | ↓ | ↓↓ |
| Цинк, мкг/г | 0,031 | 0,033 | ↑↑ | ↑ | ↑↑↑ | ↑↑* | ↑ | ↓ |
| Селен, нг/г | 8,1 | 5,8 | ↑ | ↑* | ↑↑ | ↑↑* | ↑↑↑ | ↑↑↑* |
| Хром, нг/г | 2,4 | 3,3 | ↑↑↑* | ↑↑* | ↑↑* | ↑↑↑* | ↑* | ↑* |

Примечание. * $p<0,05$ для различий по сравнению с контролем. ↓ — снижение показателя по сравнению с контролем; ↑ — повышение показателя по сравнению с контролем.

Таблица 4. Среднее содержание макро- и микроэлементов (мкг/г) в волосах девочек, исследуемых в зависимости от занятий спортом

Table 4. The average content of macro- and micronutrients ($\mu\text{g/g}$) in the hair of girls studied depending on sports

| Элемент | Сравниваемые подгруппы | | | p_1 | p_{II} |
|---------|------------------------|---------------------|------------------|----------|------------------------------------|
| | контроль (0) | хоккей на траве (2) | фехтование (3) | | |
| Кальций | $846,1 \pm 109,7$ | $1039,4 \pm 61,1$ | $698,0 \pm 93,8$ | 0,209 | $>0,05$ |
| Магний | $70,8 \pm 8,1$ | $95,4 \pm 8,7$ | $73,2 \pm 14,0$ | 0,131 | $>0,05$ |
| Калий | $30,4 \pm 6,6$ | $95,9 \pm 12,1$ | $106,2 \pm 29,5$ | $<0,001$ | $p_{0-2}=0,003$ $p_{0-3}=0,015$ |
| Железо | $34,8 \pm 4,4$ | $23,2 \pm 3,8$ | $22,6 \pm 4,2$ | 0,112 | $>0,05$ |
| Цинк | $85,0 \pm 6,1$ | $184,4 \pm 15,1$ | $135,2 \pm 16,2$ | $<0,001$ | $p_{0-2}<0,001$ |
| Селен | $0,41 \pm 0,02$ | $0,48 \pm 0,01$ | $0,54 \pm 0,02$ | 0,001 | $p_{0-2}=0,009$ $p_{0-3}=0,008$ |
| Хром | $1,40 \pm 0,39$ | $0,22 \pm 0,07$ | $0,44 \pm 0,16$ | 0,118 | $>0,05$ |

Примечание. p_1 — для различий при проведении однофакторного дисперсионного анализа; p_{II} — для различий при парном сравнении совокупностей.

Изучение взаимосвязи показателей макро- и микроэлементного состава волос от возраста и индекса массы тела. Установлена связь между содержанием кальция и магния в волосах и возрастом девочек, занимающихся фехтованием. Коэффициент корреляции для кальция составил $-0,75$, что соответствует высокой тесноте обратной связи. Коэффициент детерминации R^2 , определяющий долю дисперсии показателя, объясняемой фактором возраста, составил $56,2\%$, уровень значимости наблюдаемой корреляции $-0,048$. Коэффициент корреляции для магния составил $-0,69$, что соответствует заметной тесноте обратной связи. Коэффициент детерминации достигал $R^2=47,6\%$, уровень значимости наблюдаемой корреляции $-0,046$.

По результатам корреляционного анализа нами выявлена связь между содержанием кальция в волосах и индексом массы тела девочек, занимающихся хоккеем на траве. Коэффициент корреляции для данной зависимости составил $0,60$, что соответствует заметной прямой связи. Коэффициент детерминации $R^2=36,0\%$, уровень значимости наблюдаемой корреляции $-0,047$.

Коэффициент корреляции уровня селена в волосах и индекса массы тела девочек, занимающихся

фехтованием, составил $0,85$, что соответствует высокой тесноте прямой связи. Коэффициент детерминации R^2 , определяющий долю дисперсии показателя, объясняемой фактором индекса массы тела, достигал $72,2\%$, уровень значимости наблюдаемой корреляции $-0,015$.

Статистически значимая взаимосвязь отмечалась при сопоставлении содержания в волосах и слюне таких элементов, как калий ($R=-0,72$; $p<0,001$) и селен ($R=0,44$; $p=0,004$). В первом случае корреляция была обратной, теснота ее при оценке по шкале Чеддока — высокой. Для селена отмечалась умеренной тесноты прямая корреляция между содержанием в волосах и слюне.

Заключение

Таким образом, в результате исследований макро- и микроэлементов в слюне и волосах детей и подростков нами были выявлены существенные изменения показателей в зависимости от интенсивности физической нагрузки, а также вида спорта. Наибольшие сдвиги были характерны для биоэлементов калия и селена. Полученные результаты открывают новые перспективы формирования в будущем здоровья детей и подростков, занимающихся спортом.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Рылова Н.В., Трогубова Н.А., Жолинский А.В., Середина А.П., Оганнисян М.Г. Оценка минерального статуса у юных спортсменов. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62(5): 175–183. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-175-183. [Rylova N.V., Trogubova N.A., Zholinsky A.V., Sereda A.P., Hovhannisyanyan M.G. Assessment of mineral status in young athletes. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2017; 62(5): 175–183. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-175-183
2. Nabatov A.A., Trogubova N.A., Rylova N.V. Sport- and sample-specific features of trace elements in adolescent female field hockey players and fencers. J Trace Elem Med Biol 2017; 43: 33–37. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.11.002
3. Трогубова Н.А., Рылова Н.В., Гильмутдинов Р.Р., Середина А.П. Особенности содержания биоэлементов в слюне и волосах юных. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(2): 84–88. [Trogubova N.A., Rylova N.V., Gilmudinov R.R., Sereda A.P. Features of the content of bioelements in the saliva and hair of young people. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(2): 84–88 (in Russ.)]
4. Рылова Н.В., Биктимирова А.А., Имамов А.А., Жолинский А.В. Актуальные вопросы медико-биологического сопровождения детско-юношеского спорта. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63 (5): 231–236. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-231-236.
5. Биктимирова А.А., Рылова Н.В., Золкина Н.В., Сухорукоев В.С. Особенности карнитинового обмена у юных спортсменов. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(2): 105–108. [Biktimirova A.A., Rylova N.V., Zolkina I.V., Kulagina T.E., Sukhorukov V.S. Carnitine metabolic features in young athletes. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2015; 60(2): 105–107. (In Russ.)]
6. Okreglicka K. Health effects of changes in the structure of dietary macronutrients intake in western societies. Rocznik Panstw Zakl Hig 2015; 66(2): 97–105.
7. Рылова Н.В., Биктимирова А.А., Жолинский А.В. Обмен карнитина в оценке состояния тканевой энергетики и физической работоспособности юных спортсменов. Спортивная медицина: наука и практика 2019; 9(1): 14–20. [Rylova N.V., Biktimirova A.A., Zholinsky A.V. Carnitine exchange in the assessment of tissue energetics and physical performance of young athletes. Sportivnaya meditsina: nauka i praktika 2019; 9(1): 14–20. (in Russ.)] DOI: 10.17238/ISSN22232524.2019.1.14

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

COVID-19 в детском возрасте: о чем говорит накопленный опыт?

А.И. Сафина, И.И. Закиров, И.Я. Лутфуллин, Е.В. Волянюк, М.А. Даминова

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

COVID-19 in children: the accumulated experience?

A.I. Safina, I.I. Zakirov, I.Ja. Lutfullin, E.V. Volyanyuk, M.A. Daminova

Kazan State Medical Academy – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

В статье представлены основные проблемные вопросы COVID-19 в детском возрасте, касающиеся эпидемиологии, клинической картины и групп риска тяжелого течения заболевания. Несмотря на то что COVID-19 поражает детей реже, чем взрослых, часто имеет легкое или бессимптомное течение, возможны случаи тяжелой и крайне тяжелой формы заболевания в детском возрасте. Неблагоприятное течение COVID-19, как правило, характерно для детей и подростков, имеющих определенные факторы риска, такие как иммунодефицитные состояния, онкологическая патология, ожирение или другие хронические заболевания. В статье приведен клинический пример тяжелого течения COVID-19 у 14-летнего подростка.

Ключевые слова: дети, подростки, SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, тяжелое течение, факторы риска.

Для цитирования: Сафина А.И., Закиров И.И., Лутфуллин И.Я., Волянюк Е.В., Даминова М.А. COVID-19 в детском возрасте: о чем говорит накопленный опыт? Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 193–197. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-193-197

The article presents the main issues of COVID-19 in children, concerning the epidemiology, clinical course and risk groups. Despite the fact that COVID-19 affects children less often and it usually has a mild or asymptomatic course, there are severe and extremely severe courses especially in children and adolescents with certain risk factors (such as immunodeficiency, oncological diseases, obesity or other chronic diseases). The authors describe a clinical case of the severe course of COVID-19 in a 14-year-old teenager.

Key words: children, adolescents, SARS-CoV-2, new coronavirus infection, COVID-19, severe course, risk factors.

For citation: Safina A.I., Zakirov I.I., Lutfullin I.Ja., Volyanyuk E.V., Daminova M.A. COVID-19 in children: the accumulated experience? Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 193–197 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-193-197

Появление эмерджентных и реэмерджентных инфекционных заболеваний (emerging and reemerging infectious diseases) – устойчивый тренд последних десятилетий, начавшийся в середине 80-х годов XX века и усилившийся в последние годы. Актуальность этой проблемы была очевидной на протяжении многих лет [1]. Вместе с тем истинный масштаб проблемы эмерджентных инфекций показала только пандемия COVID-19, объявленная ВОЗ 11 марта 2020 г. [2].

Начиная с самых первых наблюдений стало понятно, что детская популяция менее подвержена COVID-19: дети составляют 2–7,4% от всех заболев-

ших [3–5]. Наиболее объемное на сегодня наблюдение, проводимое Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC – Centers for Disease Control and Prevention), в середине июня 2020 г. включило 1 787 680 лабораторно подтвержденных случаев, при этом дети и подростки младше 18 лет составили всего лишь 3,2% от всей выборки [6]. Это объясняется как меньшей восприимчивостью детей к инфекции, так и более легким клиническим течением болезни в детском возрасте, частыми бессимптомными формами.

Пути передачи вируса SARS-CoV-2 у детей и взрослых одинаковы: это аэрогенный и контактный, возможен также фекально-оральный путь. Роль детской популяции в передаче инфекции изучена не до конца. Дети, заболевшие COVID-19, практически всегда относятся к семейному кластеру, причем чаще всего дети не являются источником инфекции для семьи [5, 7]. Ситуации, когда источником возбудителя инфекции служит больной ребенок, считаются редкими [8]. Известно, что в переносе инфекции большую роль играют взрослые с бессимптомным и малосимптомным течением инфекции [9]. Дети с бессимптомным течением инфекции могут также играть роль в формировании резервуара инфекции, но, вероятно, в существенно меньшей степени [10].

Течение COVID-19 в детском и подростковом возрасте может иметь бессимптомное, легкое,

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Сафина Асия Ильдусовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-3261-1143
e-mail: Safina_asia@mail.ru

Закиров Ильнур Илгизович – к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-2611-1580

Лутфуллин Ильдус Яудатович – к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-0224-2746

Волянюк Елена Валерьевна – к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии

Даминова Мария Анатольевна – к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0001-6445-0893

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

среднетяжелое и тяжелое течение. Набор основных клинических проявлений заболевания у детей совпадает с клиническими проявлениями у взрослых, хотя у детей чаще встречаются бессимптомные формы [11] и набор симптомов имеет другую структуру. К наиболее частым признакам относятся следующие [11, 12]: лихорадка и кашель (>50% больных), гиперемия зева (>40% больных). Типичные, но более редкие симптомы – слабость, ринорея, жидкий стул/рвота. В некоторых случаях заболевание может протекать в форме кишечной инфекции без респираторной симптоматики [13]. Редким проявлением COVID-19 служит кишечное кровотечение, авторы данной статьи наблюдали кишечное кровотечение у 11-месячного ребенка с COVID-19. Дополнительными признаками заболевания могут быть озноб, миалгии, головная боль, потеря обоняния и вкусовой чувствительности. Экзантема встречается нечасто и может быть представлена макуло-папулярной, уртикарной, везикулярной сыпью или транзиторным синдромом экзантемы.

К типичным лабораторным отклонениям при COVID-19 у детей относятся лейкопения <5500 в 1 мкл и лимфопения <1200 в 1 мкл. Лимфопения, повышенный уровень печеночных ферментов, лактатдегидрогеназы и острофазных белков (С-реактивного белка, ферритина) коррелируют с клинически более тяжелым течением заболевания и худшими исходами.

Типичные находки при лучевых исследованиях – двусторонние инфильтраты в виде «матового стекла» или консолидация легочной ткани, возможно также обнаружение двусторонних сливных инфильтративных затемнений. Компьютерная томография – более чувствительный метод диагностики, чем обзорная рентгенография органов грудной клетки [14]. Кроме того, как и у взрослых, лучевые симптомы поражения легких могут быть обнаружены у детей с бессимптомным или легким течением заболевания [15].

Тяжелое и критическое течение COVID-19 у детей встречается редко: по разным данным, частота тяжелого течения составляет от 2,5 до 7,6% [16, 17], а крайне тяжелое течение отмечается менее чем в 1% случаев [3, 18]. Смертельные исходы течения COVID-19 у детей единичны. Наиболее частыми формами COVID-19 в детском возрасте считаются бессимптомные, легкие и среднетяжелые. Так, из 728 детей с лабораторно подтвержденным COVID-19 у 55% имелось бессимптомное или легкое течение заболевания, у 40% – среднетяжелое (течение пневмонии без дыхательной недостаточности) [13].

Неоднородное течение COVID-19 у детей делает необходимым выделение групп риска в детской популяции. Дети, входящие в группы риска, чаще нуждаются в госпитализации и могут иметь тяжелые формы заболевания. В группу риска следует включать детей младше 1 года [11], а также имеющих ряд заболева-

ний. В настоящее время круг сопутствующих состояний, формирующих группы риска, уточняется, наиболее часто упоминаются [11, 18–20] следующие:

- хронические заболевания легких (включая астму и бронхолегочную дисплазию);
- иммуносупрессия (химиотерапия, лучевая терапия, трансплантация органа или гемопоэтических стволовых клеток, прием высоких доз глюкокортикоидов, первичные иммунодефициты, ВИЧ-инфекция);
- тяжелое ожирение (с индексом массы тела, превышающим 95-й перцентиль);
- нейромышечные заболевания;
- хроническая болезнь почек с системным гемодиализом;
- хронический гепатит;
- эндокринные расстройства (сахарный диабет 1-го типа) и др.

Приводим пример тяжелого течения инфекции COVID-19 у ребенка из нашей клинической практики.

Пациент К., 14 лет. Жалобы на момент госпитализации в стационар 11.05.20: на подъем температуры тела до 39,6 °С, малопродуктивный частый болезненный кашель, слабость, вялость.

Анамнез заболевания: заболел остро 06.05.20 с подъемом температуры тела до 39 °С, появлением кашля, слабости и вялости. На 2-е сутки осмотрен педиатром по месту жительства. Был назначен амоксициллин по 1 г 2 раза в день, умифеновир 0,2 г 4 раза в день. На фоне терапии кашель усилился, сохранялась фебрильная температура тела. В связи с этим был направлен в стационар на 5-й день заболевания.

Данные эпидемиологического анамнеза: контакт с инфекционными больными отрицает. Через 4 дня с момента подъема температуры тела у ребенка в семье заболела мама – кашель и подъем температуры тела до фебрильной.

Перенесенные заболевания: ОРВИ нечастые, периодические головные боли (обследование и лечение не получал), избыточная масса тела.

Объективный осмотр на момент госпитализации: состояние средней тяжести за счет интоксикации и респираторного синдрома. Температура тела 37,6 °С. Повышенного питания. Масса 89 кг, рост 172 см, индекс массы тела (ИМТ) 30,08 кг/м² (ожирение I степени). Кожные покровы чистые, умеренной влажности. Одышка в покое инспираторного характера умеренная. Над легкими легочный звук. Дыхание слева по среднеключичной и подмышечным линиям ослабленное, мелкопузырчатые хрипы по всем полям, больше слева. Насыщение артериальной крови кислородом 98%, частота дыхания 22 в минуту. Тоны сердца приглушены, пульс ритмичный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 100 в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, край

острый, безболезненный. Стул регулярный, без патологических примесей.

Данные лабораторно-инструментальных исследований:

– клинический анализ крови: эритроциты $5,13 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 132 г/л, тромбоциты $219 \cdot 10^9/л$, лейкоциты $4,2 \cdot 10^9/л$, СОЭ 15 мм/ч, лейкоцитарная формула: палочкоядерные лейкоциты 17%, сегментоядерные лейкоциты 53%, эозинофилы 0, моноциты 7%, лимфоциты 23%;

– анализ мочи: цвет соломенно-желтый, прозрачный, относительная плотность 1,025, рН мочи 6,5, ацетон 15 ммоль/л, глюкоза – отрицательный, белок – отрицательный, эритроциты 0–1–1 в поле зрения;

– биохимический анализ крови: общий белок 72,3 г/л, глюкоза 4,2 ммоль/л, мочевины 3,2 ммоль/л, креатинин 74 мкмоль/л, аспартатминотрансфераза (АсАТ)/аланинаминотрансфераза (АлАТ) 30,9/19,7 МЕ/л, С-реактивный белок 12 мг/л (норма до 6 мг/л);

– кислотно-щелочное состояние (КЩС) крови: рН 7,459, pCO_2 29,4 мм рт.ст., pO_2 67,4 мм рт.ст., К 3,1 ммоль/л, Na 134 ммоль/л, BE – 2,7 ммоль/л, лактат 1,7 ммоль/л;

– мазок из носоглотки на обнаружение РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР: вирус обнаружен;

– коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 37,7 с, протромбиновое время (ПТВ) – 13,8 с, протромбиновый индекс (ПТИ) – 105%, фибриноген 4,2 г/л;

– рентгеновская компьютерная томография (РКТ) грудной полости: множественные диффузно расположенные по всем легочным полям зоны матового

стекла и консолидации с более выраженными изменениями в левом легком (рис. 1);

– ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 94–100 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца.

Все изложенное позволило сформулировать клинический диагноз (на основании временных методических рекомендаций версии 6 от 28.04.20) [21]: коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелая форма. Двусторонняя очагово-сливная пневмония, дыхательная недостаточность 1–2-й степени.

С учетом клинических данных и согласно временным клиническим рекомендациям была назначена следующая терапия:

– азитромицин по 0,5 г 1 раз в день – 5 дней;

– гидроксихлорохин 0,4 г 2 раза в день – 1-й день, потом по 0,2 г 2 раза в день – 5 дней;

– цефтриаксон по 2,0 г 1 раз в день внутривенно капельно;

– дексаметазон по 0,004 г 2 раза в день внутривенно;

– глюкозо-солевые растворы в объеме 400 мл за сутки.

На фоне лечения сохранялись фебрильная температура тела, кашель частый болезненный, нарастала одышка, насыщение артериальной крови кислородом 90–93%, сохранялись вялость и слабость. На 4-й день терапии получены следующие данные лабораторных исследований:

– клинический анализ крови: эритроциты $5,2 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 130 г/л, тромбоциты $423 \cdot 10^9/л$, лейкоциты $5,2 \cdot 10^9/л$, СОЭ 11 мм/ч, лейкоцитарная формула: нейтрофилы 62,4%, эозинофилы 0, моноциты 11,6%, лимфоциты 26%;

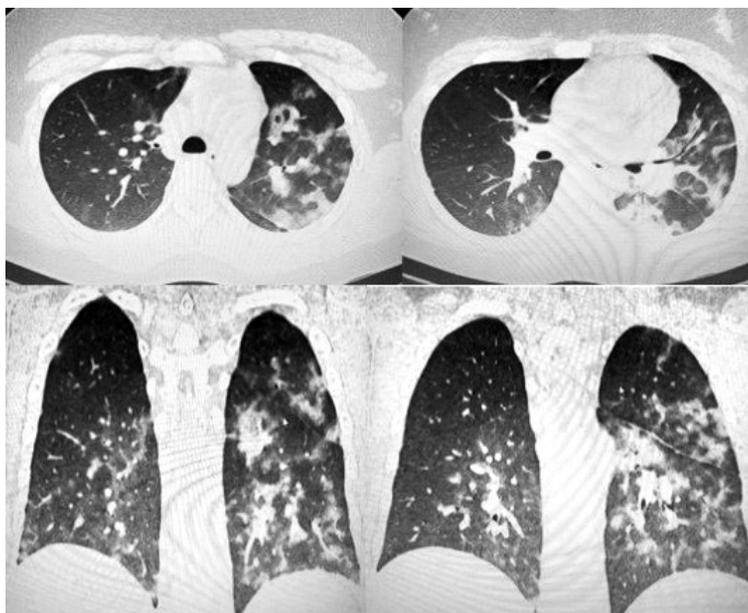


Рис. 1. Данные рентгеновской компьютерной томографии грудной клетки пациента К., 14 лет: двусторонняя пневмония.

Fig. 1. Computed tomography of the chest of K. Bilateral pneumonia.

– биохимический анализ крови: общий белок 78,1 г/л, мочевина 4,2 ммоль/л, креатинин 45 мкмоль/л, АсАТ 24 МЕ/л, АлАТ 28 МЕ/л, С-реактивный белок 2,9 мг/л (норма до 6 мг/л), прокальцитонин 2,2 нг/мл (норма до 0,5 нг/мл);

– КЩС крови: рН 7,350, рСО₂ 45,6 мм рт.ст., рО₂ 60,5 мм рт.ст., К 3,2 ммоль/л, Na 134 ммоль/л, ВЕ –1,2 ммоль/л;

– коагулограмма: АЧТВ 24,4 с, ПТВ 35,6 с, ПТИ 100,7%, международное нормализованное отношение (МНО) 0,99, фибриноген 3,5 г/л;

– D-димер крови 1750 мкг/л (норма до 500 мкг/л).

Уровень С-реактивного белка в динамике снижался, поэтому схему антибактериальной терапии продолжали в том же объеме. Был подключен увлажненный кислород 2 л/мин через носовые канюли, и больной по возможности должен был находиться в прон-позиции (положение лежа на животе).

В связи с данными литературы о возможности тромботических нарушений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, высоким уровнем D-димера в терапию был добавлен эноксапарин натрия 40 мг 1 раз в день подкожно. На фоне комплексной терапии, включавшей антитромботический препарат, получен достаточно быстрый положительный эффект в виде уменьшения одышки, отсутствия потребности в кислороде, снижения температуры тела через 48 ч от начала терапии эноксапарином натрия. Клинические и лабораторные признаки геморрагических осложнений отмечены не были (коагулограмма пациента на 6-й день терапии эноксапарином натрия: АЧТВ 26,9 с, ТВ 28,1 с, ПТИ 104,3%, МНО 0,98, фибриноген 2,95 г/л).

Общая продолжительность антитромботической терапии составила 12 дней.

Контрольная РКТ грудной клетки выполнена на 16-й день пребывания в стационаре (21-й день заболевания). Выявлена положительная динамика в виде уменьшения интенсивности ранее описанных очагов и зон. Сохранились множественные диффузно расположенные по всем легочным полям очаги матового стекла с более выраженными изменениями в левом легком (рис. 2).

Пациент выписан на 18-й день с момента госпитализации. При выписке жалоб нет, одышка купирована, в легких дыхание проводится по всем полям равномерно, хрипов нет, насыщение артериальной крови кислородом 99%. Заключительный клинический диагноз: коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелая форма. Двусторонняя очагово-сливная пневмония, тяжелая, дыхательная недостаточность 2-й степени. Ожирение I степени (ИМТ 30,08 кг/м²).

Таким образом, коронавирусная инфекция COVID-19 создает сложности для клиницистов, меняет стереотипное медицинское мышление. Несмотря на преобладание легких и среднетяжелых вариантов течения в структуре клинических форм COVID-19 у детей, возможны также тяжелые формы заболевания. Это делает критически важным выделение групп риска. Обсуждаемыми критериями групп риска в детском возрасте являются возраст ребенка младше 1 года, а также наличие сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, иммунодефицитные состояния, онкологические заболевания и др.

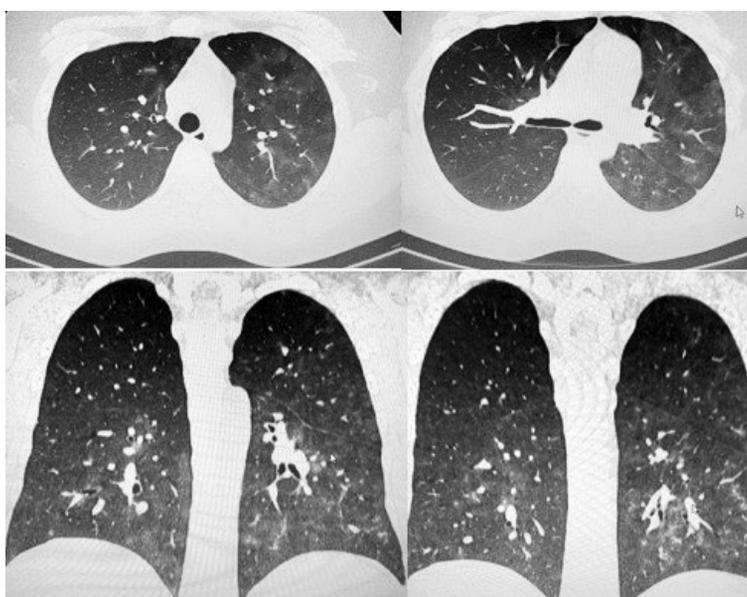


Рис. 2. Данные рентгеновской компьютерной томографии грудной полости, выполненной в динамике на 18-й день лечения. Объяснения в тексте.
Fig. 2. Computed tomography of the chest of K. on the 18th day of treatment. See text for details.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Paules C.I., Eisinger R.W., Marston H.D., Fauci A.S. What Recent History Has Taught Us About Responding to Emerging Infectious Disease Threats. *Ann Intern Med* 2017; 167(11): 805–811.
2. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51. World Health Organization, 11 Mar 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf>
3. Bi Q., Wu Y., Mei S., Ye C., Zou X., Zhang Z. *et al.* Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(8): 911–919. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30287-5.
4. Sun K., Chen J., Viboud C. Early epidemiological analysis of the coronavirus disease 2019 outbreak based on crowd-sourced data: a population-level observational study. *Lancet Digit Heal* [Internet] 2020. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589750020300261>
5. Wei M., Yuan J., Liu Y. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA* 2020; 323(13): 1313–1314. DOI: 10.1001/jama.2020.2131
6. United States Centers for Disease Control and Prevention. Cases in the US. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>
7. Xia W., Jianbo S., Guo Y., Xia W., Shao J., Guo Y. *et al.* Clinical and CT features in pediatric patients with COVID 19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55(5): 1169–1174. DOI: 10.1002/ppul.24718
8. Cai J., Xu J., Lin D., Yang Z., Xu L., Qu Z. *et al.* A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa198. DOI: 10.1093/cid/ciaa198
9. Yu P., Zhu J., Zhang Z., Han Y.A. Familial Cluster of Infection Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Possible Person-to-Person Transmission. *J Infect Dis* 2020; 221(11): 1757–1761. DOI: 10.1093/infdis/jiaa077
10. Qiu H., Wu J., Hong L., Luo Y., Song Q., Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(6): 689–696. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5
11. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(14): 422–426. DOI: 10.15585/mmwr.mm6914e4
12. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J. *et al.* SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020; 382(17): 1663–1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073
13. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020; 145(6): e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
14. Hu Z., Song C., Xu C., Jin G., Chen Y., Xu X. *et al.* Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020; 63(5): 706–711. DOI: 10.1007/s11427-020-1661-4
15. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
16. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 16–24 February 2020. World Health Organization 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
17. Yu H., Shao J., Guo Y. Data-driven discovery of clinical routes for severity detection in COVID-19 pediatric cases. *MedRxiv* [pre-print] 2020. DOI: 10.1101/2020.03.09.20032219
18. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 – United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(13): 382–386. DOI: 10.15585/mmwr.mm6913e2
19. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(5): e212–e213. DOI: 10.1111/jdv.16387
20. Shekerdemian L.S., Mahmood N.R., Wolfe K.K., Riggs B.J., Ross C.E., McKiernan C.A. *et al.* International COVID-19 PICU Collaborative. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr* 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948
21. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (24.04.2020). [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (04.24.2020) (in Russ.)]. <https://minzdrav.midural.ru/uploads>

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей с острым лимфобластным лейкозом

Д.И. Садыкова¹, В.А. Анохин¹, А.И. Зиятдинов², С.А. Сенек², Т.П. Макарова¹, Н.В. Самойлова¹, Ахмед Арафат¹, Ю.С. Мельникова¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;
²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

New coronavirus infection (COVID-19) in children with acute lymphoblastic leukemia

D.I. Sadykova¹, V.A. Anokhin¹, A.I. Ziatdinov², S.A. Senek², T.P. Makarova¹, N.V. Samoilova¹, Ahmed Arafat¹, Yu.S. Melnikova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Исследователями различных стран показано, что инфекция COVID-19 у детей выявляется значительно реже, а течение и тяжесть патологического процесса выражены не так ярко, как у взрослых. У детей заболевание часто протекает в бессимптомной и легкой формах. Однако опасность развития тяжелого течения COVID-19 характерна для детей из групп риска. Факторами риска развития тяжелых форм новой коронавирусной инфекции служат новорожденность и ранний возраст; наличие врожденных пороков развития и сопутствующих заболеваний, в первую очередь сопровождающихся иммунодефицитными состояниями различной этиологии (онкологические и аутоиммунные заболевания, сахарный диабет). В статье представлены два клинических случая COVID-19 у детей с острым лимфобластным лейкозом. Показано, что у детей с сопутствующей онкогематологической патологией новая коронавирусная инфекция может протекать как в легкой, так и тяжелой формах.

Ключевые слова: дети, COVID-19, острый лимфобластный лейкоз, синдром Дауна, тоцилизумаб.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Анохин В.А., Зиятдинов А.И., Сенек С.А., Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Арафат Ахмед, Мельникова Ю.С. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей с острым лимфобластным лейкозом. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 198–203. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-198-203

Currently, the researchers from various countries have demonstrated that COVID-19 in children is diagnosed less frequently, and the course and severity of the pathological process is less pronounced than in adults. Children with COVID-19 often have asymptomatic and mild forms. However, the risk of developing severe course of COVID-19 is typical for children from risk groups. Newborns and young children, congenital malformations and concomitant diseases, primarily accompanied by immunodeficiency states of various etiologies (oncological and autoimmune diseases, diabetes mellitus) are the risk factors for the development of severe forms of coronavirus infection. The article presents two clinical cases of COVID-19 in children with acute lymphoblastic leukemia. It is shown that children with concomitant oncohematological pathology often have both mild and severe forms of coronavirus infection.

Key words: children, COVID-19, acute lymphoblastic leukemia, Down syndrome, tocilizumab.

For citation: Sadykova D.I., Anokhin V.A., Ziatdinov A.I., Senek S.A., Makarova T.P., Samoilova N.V., Arafat Ahmed, Melnikova Yu.S. New coronavirus infection (COVID-19) in children with acute lymphoblastic leukemia. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 198–203 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-198-203

COVID-19 (аббревиатура от англ. COroNaVirus Disease 2019) представляет собой вызванную SARS-CoV-2 острую респираторную инфекцию, которая имеет как легкую, так и крайне тяжелую форму течения с развитием осложнений в виде вирусной пнев-

монии, острого респираторного дистресс-синдрома с дыхательной и полиорганной недостаточностью, высоким риском летального исхода [1]. Исследователи всего мира обращают внимание на то, что доля детей среди заболевших COVID-19 существенно

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна – д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 000-0002-6662-3548

e-mail: sadykovadi@mail.ru

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

Макарова Тамара Петровна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5722-8490

Самойлова Наталья Валерьевна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3591-1301

Ахмед Арафат – к.м.н., методист кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6917-6480

Мельникова Юлия Сергеевна – асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6633-6381

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Зиятдинов Айрат Ильгизарович – к.м.н., гл. врач Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-4843-7813

Сенек Светлана Александровна – к.м.н., зам. гл. врача по лечебной работе Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-3822-4600

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

ниже, чем взрослых. Кроме того, отмечено, что дети имеют более легкое течение заболевания и у них значительно реже встречаются осложнения и неблагоприятные исходы [2], а выздоровление наступает в течение 2 нед от начала болезни. Однако у детей с сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистая патология, хронические болезни легких, онкогематологические заболевания, риск тяжелого течения COVID-19 более высокий [1–4]. В настоящее время имеются очень скудные данные о прогнозе и осложнениях COVID-19 у пациентов с ослабленным иммунитетом, особенно у онкологических больных.

Итальянские ученые описали 5 случаев легкой формы COVID-19 у детей с онкологической патологией. Каждый из них был успешно вылечен (2 – в больнице и 3 – дома) [5]. Ряд исследователей отмечают, что легкие формы COVID-19 у детей с онкологическими заболеваниями могут быть обусловлены более слабым иммунным ответом, что снижает воспалительную реакцию, необходимую для развития заболевания; у детей по сравнению с взрослыми низка способность к связыванию и экспрессии ангиотензинпревращающего фермента II, который участвует в иницировании процесса воспаления при заражении SARS-CoV-2. Тем не менее, нельзя исключать возможность тяжелых случаев и даже смертельных исходов у детей с сопутствующей онкологической патологией [2, 5, 6].

Пациенты с синдромом Дауна подвержены более высокому риску смерти, связанной с вирусом гриппа А (H1N1) и респираторно-синцитиальным вирусом, и более высоким показателям смертности от пневмонии и сепсиса. Наблюдения больных детей с синдромом Дауна и сопутствующим COVID-19 редки, следовательно, неясно, насколько тяжелым может быть исход у этих пациентов. Высокий уровень аутоиммунных расстройств, повышенная выработка цитокинов и характерная хроническая дисрегуляция иммунной системы у пациентов с синдромом Дауна делают их более уязвимыми к COVID-19 и респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Причиной смерти у таких пациентов чаще всего служит синдром высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм», или CRS) [7–9].

Подтвержденный клинический случай COVID-19 у ребенка с острым лимфобластным лейкозом был впервые зарегистрирован в начале марта 2020 г. в Ухане (Китай). Отмечено быстрое прогрессирование легочного поражения, для лечения использовалась респираторная поддержка [10].

В эпоху пандемии COVID-19 актуальность приобрел вопрос о влиянии генно-инженерных биологических препаратов на патогенез COVID-19 и их роль в лечении тяжелых форм болезни. Рассматривая процесс развития «цитокинового шторма» – основного фактора патогенеза тяжелых форм COVID-19 за счет

развития острого респираторного дистресс-синдрома, необходимо отметить роль в его лечении иммуносупрессивных лекарственных средств, в частности генно-инженерных биологических препаратов. Показано, что некоторые из них могут снижать риск тяжелого течения COVID-19 и развития «цитокинового шторма». У многих пациентов отмечались высокие уровни провоспалительных цитокинов в крови – интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа и др. На этом факте была основана идея применения биологических агентов, например тоцилизумаба, который является антагонистом рецепторов ИЛ-6. У пациентов с COVID-19 на ранних стадиях гемофагоцитарного синдрома рекомендуется назначение таргетной терапии моноклональными антителами человека (тоцилизумабом) к рецептору ИЛ-6 в комбинации с глюкокортикоидами до развития тяжелого поражения легких с целью подавления «цитокинового шторма» и предотвращения полиорганной недостаточности. Доза тоцилизумаба составляет 4–8 мг/кг (максимально 800 мг), препарат вводится однократно внутривенно, вне зависимости от уровня ИЛ-6 у пациента. Возможно появление таких побочных эффектов, как головная боль, озноб, повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови [1, 4, 9].

Мы представляем два клинических наблюдения COVID-19 у детей с острым лимфобластным лейкозом и описываем использованные схемы лечения. Первое клиническое наблюдение, насколько нам известно, – это первый случай заражения SARS-CoV-2 ребенка с острым лимфобластным лейкозом и синдромом Дауна.

Клиническое наблюдение 1. Мальчик 6 лет 6 мес, наблюдается в онкогематологическом отделении Детской республиканской клинической больницы с диагнозом: острый лимфобластный лейкоз, «common» иммунологический вариант, CNS негативный, клинко-гематологическая ремиссия I. Ранний комбинированный костно-мозговой рецидив + ЦНС-рецидив I. Синдром Дауна.

Анамнез заболевания. Ребенок болен с возраста 3 лет, когда появилась мелкоточечная сыпь на спине, животе, ногах, руках, подъем температуры тела. В анализе крови выявлены бласты 40%, лейкоцитоз до 56 тыс/мкл. По результатам проточной цитометрии был поставлен диагноз: острый лимфобластный лейкоз. Цитогенетический анализ подтвердил наличие трисомии 21 (синдром Дауна). Терапия по протоколу ALL-IC-BFM 2009. Достигнута ремиссия. Через 6 мес отмечен рецидив заболевания. Начата терапия по протоколу ALL-REZ-BFM-2002, блоки F1, F2. Ремиссия достигнута 8 апреля 2020 г.

В контакте по SARS-CoV-2 с 13.04.20 (у мамы положительный анализ на SARS-CoV-2), в связи с чем был госпитализирован в стационар. Активных жалоб при поступлении нет. Объективно: состоя-

ние стабильное. Масса тела 20,7 кг. Температура тела 36,9 °С. Насыщение артериальной крови кислородом (SpO_2) 98–99%. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 120 минуту, артериальное давление 115/66 мм рт. ст. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые. Лимфаденопатия. В легких дыхание проводится по всем легочным полям, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий безболезненный. Гепатоспленомегалии не выявлено.

Данные лабораторных исследований: гемоглобин 126 г/л, эритроциты $4,66 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты $180 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $6,0 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы 62%, лимфоциты 19,5%, моноциты 15,6%, эозинофилы 1%, СОЭ 22 мм/ч. С-реактивный белок (СРБ) 0,18 мг/л. Фибриноген 2,9 г/л, международное нормализованное отношение 0,94%, тромбиновое время 30 с. Мазок из носоглотки от 13.04.20: РНК вируса COVID-19 методом ПЦР не обнаружена.

У матери пациента жалоб нет, и результаты ее лабораторных исследований без особенностей.

Случай был идентифицирован под кодом U07.2 в соответствии с рекомендациями ВОЗ (<https://www.who.int/classification/icd/covid19/en/>) как случай COVID-19, диагностированный клинически или эпидемиологически. Ребенку был назначен ко-тримоксазол 240 мг перорально 3 раза в день 3 дня в неделю.

На 6-й день госпитализации у пациента повысилась температура тела до 39 °С. Проведена рентгеновская компьютерная томография (РКТ): на серии томограмм определяется выраженная неравномерность воздушности легких с обеих сторон за счет обширных зон повышенной плотности с воздушной бронхографией в S1, 2, 3, 6, 9, 10 справа и S1/2, 6, 9, 10 слева. Визуализируются зоны снижения воздушности по типу «матового стекла» в S3, 4, 5 справа, S1/2, 3, 4, 5, 8 слева. Грубая деформация бронхо-сосудистого рисунка. Грубые плевропюльмональные спайки в верхних и нижних долях обоих легких. Структуры средостения дифференцируются. Просвет трахеи деформирован, неравномерно сужен в переднезаднем направлении. Умеренно выраженное сужение просвета левого главного бронха. Вилочковая железа очень малых размеров, узловатой структуры. Внутригрудные лимфатические узлы множественные до 5 мм. Выпот в плевральных полостях не определяется. Заключение: по данным РКТ, обширные зоны повышенной плотности в S1, 2, 3, 6, 9, 10 справа и S1/2, 6, 9, 10 слева (подобные изменения возможны при инфильтрации, фиброзных изменениях как осложнение основного заболевания – лейкоз), зоны снижения воздушности по типу «матового стекла» в S3, 4, 5 справа и S1/2, 3, 4, 5, 8 слева (могут соответствовать инфильтрации). Нельзя исключить трахеомалацию (рис. 1, а).

Общий анализ крови без отрицательной динамики. В биохимическом анализе крови отмечено нарастание уровня СРБ до 3,15 мг/дл. Несмотря

на результаты РКТ, SpO_2 оставалась выше 95%. На основании полученных данных ребенку выставлен клинический диагноз: двусторонняя очагово-сливная пневмония, тяжелая, дыхательная недостаточность 0–1-й степени,

В связи с сохраняющейся фебрильной температурой тела на фоне пневмонии была назначена следующая терапия: гидроксихлорохин (6,5 мг/кг перорально 2 раза в день в первый день, затем 3,25 мг/кг перорально 2 раза в день в течение 5 дней), азитромицин (300 мг один раз в день в течение 5 дней) и меропенем (20 мг/кг/доза внутривенно каждые 8 ч).

В течение первых 2 дней терапии у ребенка температура тела повышалась до фебрильной до 3 раз в день. Отмечено увеличение уровня СРБ с 3,15 до 4,54 мг/дл, при этом уровень прокальцитонина оставался в пределах нормы и составлял 0,368 нг/мл. На электрокардиограмме: синусовая тахикардия, ЧСС 127–136 в минуту, отклонение электрической оси сердца вправо, QTcB = 442 мс – интервал на верхней границе нормы.

На 12-й и 14-й дни госпитализации у пациента по результатам ПЦР мазка из носоглотки обнаружена РНК вируса COVID-19. Ребенку выставлен клинический диагноз: коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная), тяжелая форма. Двусторонняя очагово-сливная пневмония, тяжелая, дыхательная недостаточность 0–1-й степени.

На 19-й день госпитализации была назначена вторая РКТ грудной клетки. На серии томограмм по сравнению с предыдущими томограммами отмечена отрицательная динамика (рис. 1, б): выявлены увеличение размеров ранее описанных зон и новые зоны повышения плотности легочной ткани до консолидации с воздушной бронхографией. Зоны расположены диффузно, разной степени выраженности, практически во всех сегментах легких (степень тяжести по РКТ – 4).

С учетом выраженной отрицательной динамики по РКТ, сохраняющейся фебрильной температуры, снижения насыщения артериальной крови кислородом до 94%, наличия у ребенка факторов риска (острый лимфобластный лейкоз) было принято решение усилить противовоспалительную терапию (высокий риск «интерлейкинового шока» с развитием острого респираторного дистресс-синдрома). К терапии добавлен тоцилизумаб из расчета 8 мг/кг внутривенно медленно в течение 1 ч в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида однократно и дальтепарин 0,1 мл (2500 МЕ/0,2 мл) 2 раза под контролем коагулограммы, SpO_2 , артериального давления, СРБ, ИЛ-6, ферритина, D-димера и лактатдегидрогеназы. После назначения тоцилизумаба отмечена положительная динамика в виде нормализации температуры тела, снижения уровня СРБ до 0,35 мг/дл. Все лабораторные и биохимические показатели были в пределах возрастной нормы. Переносимость препарата хорошая.

На 24-й и 26-й дни госпитализации мазки на SARS-CoV-2 отрицательные и у мамы, и у ребенка. Оба были выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 26-й день поступления в стационар.

Через 6 нед после выписки ребенку проведена РКТ: на серии томограмм в проекции ранее визуализирующихся зон консолидации определяются грубые фиброзные тяжи в S1, 2, 3, 6 с обеих сторон. В дорзальных отделах нижних долей на фоне изменений за счет стаза (исследование под наркозом, не на высоте вдоха) нельзя исключить фиброз S9, 10 с обеих сторон. Достоверные инфильтративные изменения в паренхиме легких на момент исследования не выявлены. Заключение: формирование фиброза в S1, 2, 3, 6 с обеих сторон. Нельзя исключить формирование фиброза в S9, 10 с обеих сторон (рис. 1, в).

Клиническое наблюдение 2. Мальчик 5 лет 5 мес наблюдается в онкогематологическом отделении Детской республиканской клинической больницы с диагнозом: острый лимфобластный лейкоз, Т-клеточный (кортикальный Т-III вариант), CNS-негативный, первично-активная фаза. Терапия по протоколу ALL-IC-BFM 2009, Protocol M. Миелодепрессивный синдром.

В контакте по SARS-CoV-2 с 14.04.20 (у отца положительный анализ на SARS-CoV-2), в связи с чем ребенок госпитализирован в стационар.

Активных жалоб при поступлении нет. Объективно: состояние пациента стабильное. Аппетит сохранен. Самочувствие не нарушено. Активный. Температура тела 36,5 °С. ЧСС 105 в минуту. Артериальное давление 90/60 мм рт. ст. S_pO₂ 98–99%. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Слизистая оболочка ротовой полости умеренно гиперемирована. В легких дыхание проводится по всем полям, везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ясные. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Мочепускание не нарушено. Стул оформленный.

Данные лабораторных методов исследования: гемоглобин 116 г/л, эритроциты 3,81·10¹²/л, тромбоциты 345·10⁹/л, лейкоциты 4,18·10⁹/л. СРБ 0,05 мг/л. S_pO₂ 97–98%. Мазок из носоглотки от 14.04.20: РНК вируса 2019-nCov методом ПЦР не обнаружена.

РКТ органов грудной клетки от 15.04.20: на серии томограмм воздушность легочных полей диффузно легко снижена за счет повышения плотности паренхимы, на фоне которого дифференцируются «нежные» зоны «матового стекла» в S3 правого легкого, S1+2, единичные в S10 с обеих сторон. Мелкие зоны повышения воздушности в S10 слева диаметром 7 и 9 мм. Усиление бронхо-сосудистого рисунка по всем полям. Структуры средостения дифференцируются. Просвет трахеи и главных бронхов свободен, не сужен. Вилочковая железа малых размеров. Жидкость в плевральных полостях не определяется. Заключение: по данным РКТ повышение плотности паренхимы легких, «нежные» зоны матового стекла в S3 правого легкого, S1+2, в S10 с обеих сторон (рис. 2, а).

На электрокардиограмме: синусовый ритм, тахикардия. ЧСС 105–126 в минуту. Нормальное положение электрической оси сердца. Замедление атриовентрикулярного проведения. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

В мазках из носоглотки от 22.04.20 и 24.04.20 методом ПЦР обнаружена РНК вируса COVID-19. Пациенту выставлен клинический диагноз: коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная). Двусторонняя очагово-сливная пневмония, средней степени тяжести, дыхательная недостаточность 0–1-й степени.

Назначено лечение: умифеновир 200 мг 4 раза в день, гидроксихлорин 200 мг (1 таблетка) 2 раза в день, азитромицин (сумамед) 500 мг (1 таблетка) 1 раз в день 5 дней. На фоне лечения отмечена положительная динамика по данным РКТ: на серии томограмм от 04.05.20 в S3 правого легкого пато-

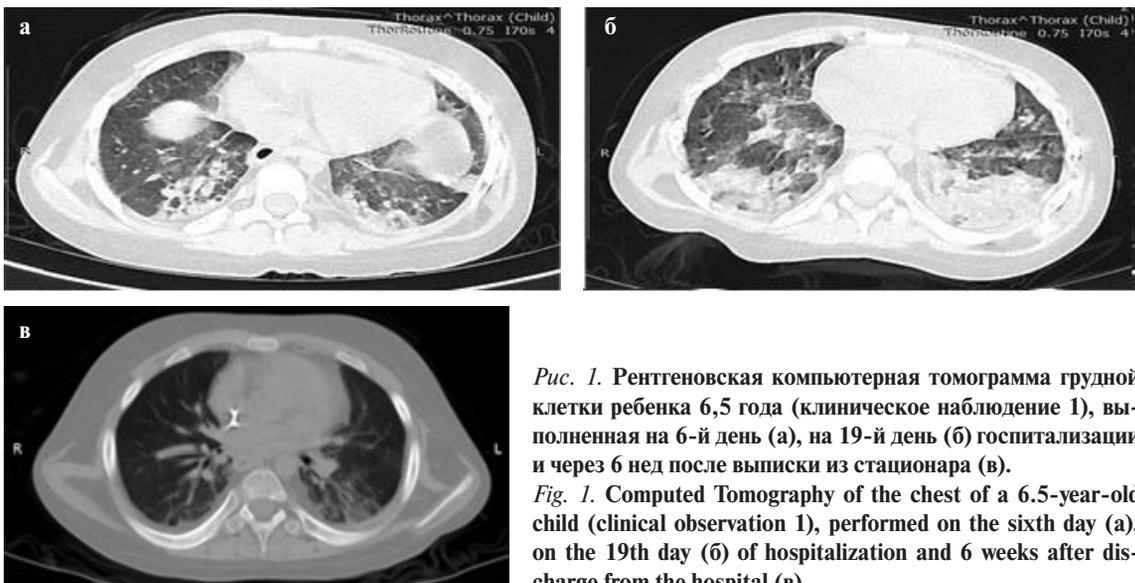


Рис. 1. Рентгеновская компьютерная томограмма грудной клетки ребенка 6,5 года (клиническое наблюдение 1), выполненная на 6-й день (а), на 19-й день (б) госпитализации и через 6 нед после выписки из стационара (в).

Fig. 1. Computed Tomography of the chest of a 6.5-year-old child (clinical observation 1), performed on the sixth day (a), on the 19th day (b) of hospitalization and 6 weeks after discharge from the hospital (v).

логические очаги и зоны достоверно не выявлены. В S5 правого легкого плевропульмональная спайка. Сохраняются зоны повышения воздушности в S10 слева, без существенной динамики (рис. 2, б).

4.05.20 методом ПЦР РНК вируса COVID-19 не обнаружена ни у ребенка, ни у ухаживающего за ним отца. Выписаны в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Представленные клинические наблюдения демонстрируют легкое и тяжелое течение новой коронавирусной инфекции у пациентов с острым лимфобластным лейкозом, которым потребовались разные схемы лечения. Хотя первые сообщения о пациентах с острым лимфобластным лейкозом и COVID-19 показали, что для успешного лечения требуется только респираторная поддержка [10], в нашем первом наблюдении у ребенка имелись сразу несколько факторов риска развития тяжелой формы COVID-19: острый лимфобластный лейкоз, ранний комбинированный костно-мозговой рецидив + ЦНС-рецидив I, а также синдром Дауна, что влечет за собой плохой прогноз, высокий уровень смертности, высокую частоту присоединения инфекций и измененный профиль лекарственной токсичности. Кроме того, для пациентов с синдромом Дауна высока вероятность развития синдрома высвобождения цитокинов, который в основном обусловлен хронической дисрегуляцией иммунной системы, высоким риском развития аутоиммунных расстройств и повышенной выработки цитокинов [9].

Следует отметить, что результаты РКТ (множественные инфильтрации, уплотнения по типу «матового стекла» в обоих легких) не соответствовали общему состоянию нашего первого пациента и показателям сатурации (SpO_2 не опускалась ниже 94%). Подобные клинические наблюдения, описанные в Корее и Китае, по результатам РКТ имели специфичные для COVID-19 изменения в одном сегменте легкого [11, 12], что отличает их от данных РКТ нашего пациента.

Решения об использовании противовирусной терапии должны быть рассмотрены с учетом индивидуальных особенностей больных: клиническая картина, тяжесть заболевания, сопутствующая патология. В настоящее время отсутствуют сообщения об эффективности применения гидроксихлорохина с макролидами или без него у детей. У нашего пациента, которого первоначально лечили гидроксихлорохином и азитромицином, улучшение не наблюдалось, мазок из носоглотки на РНК вируса COVID-19 был положительным, а результаты РКТ ухудшились. Лишь после применения тоцилизумаба отмечено значительное улучшение, а выздоровление было достигнуто на 4-й день после назначения препарата и подтверждено на 6-й день, когда у пациента мазок стал отрицательным.

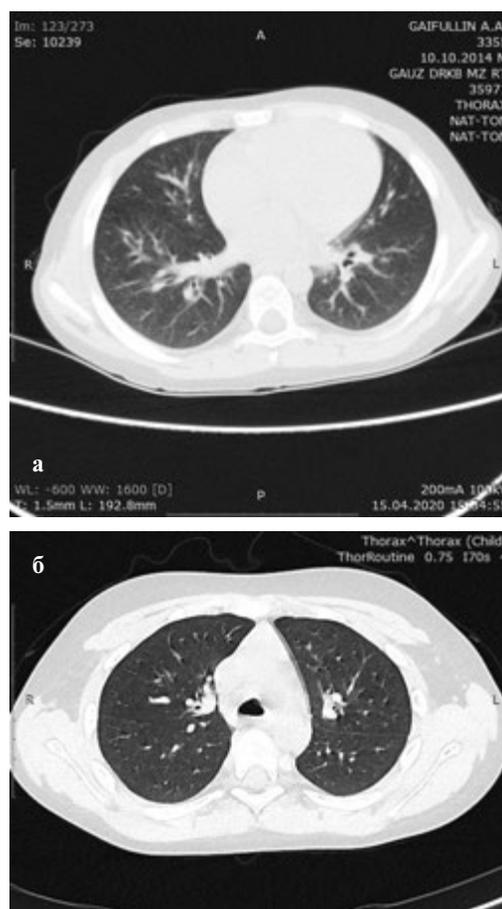


Рис. 2. Рентгеновская компьютерная томограмма грудной клетки ребенка 5 лет 5 мес (клиническое наблюдение 2) от 15.04.20 (а) и от 04.05.2020 (б).

Fig. 2. X-ray computed tomogram of the chest of a child 5 years 5 months. (clinical observation 2) from 15.06.20 (a) and from 04.05.20 (б).

Сообщалось о многообещающих результатах эффективности ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба при лечении COVID-19. Недавнее исследование у взрослых показало, что в тяжелых случаях заболевания тоцилизумаб приводил к быстрому снижению маркеров воспаления и уменьшению необходимости респираторной поддержки [13]. Итальянское исследование у взрослых продемонстрировало положительные результаты при использовании тоцилизумаба на ранних стадиях заболевания с точки зрения лучшей выживаемости по сравнению с контрольной группой [14]. Исследование с участием 100 взрослых с тяжелой формой COVID-19 показало достоверные положительные результаты с общим клиническим улучшением и устранением диффузной двусторонней пневмонии по данным рентгенографии грудной клетки в 61% случаев [15]. Хотя не было специального анализа эффективности тоцилизумаба при лечении COVID-19 в педиатрии, многообещающие результаты этих недавних исследований у взрослых дают надежду пациентам с тяжелой формой болезни, но стоимость препарата остается препятствием

для его широкого применения и необходимы дополнительные клинические испытания, чтобы доказать его клиническую эффективность.

Следует также помнить, что COVID-19 — это вирусная инфекция; у детей с острым лимфобластным лейкозом пневмония может протекать легко и даже бессимптомно и характеризоваться только изменениями в легких по данным РКТ, как в представленном нами втором клиническом наблюдении.

Заключение

COVID-19 у детей с острым лимфобластным лейкозом, как правило, имеет хороший прогноз и легкое течение, хотя при наличии сопутствующих забо-

леваний могут быть и тяжелые формы. РКТ легких у детей следует проводить при всех подозрительных случаях на COVID-19, поскольку при этом исследовании могут быть выявлены серьезные изменения в легких, не соответствующие клиническому состоянию пациентов; двусторонние уплотнения по типу «матового стекла» маловероятны у детей. Именно изменения легких на РКТ должны быть «отправной точкой» для ведения ребенка как имеющего COVID-19 с ранним началом адекватной терапии, так как позитивные результаты ПЦР на РНК коронавируса в педиатрической популяции получают не часто. В тяжелых случаях COVID-19 у детей, особенно из группы высокого риска, рекомендуется использовать тоцилизумаб.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А. Биологическая терапия в эру COVID-19. Вопросы современной педиатрии 2020; 19(2): 116–122. DOI: 10.15690/vsp.v19i2.2104 [Namazova-Baranova L.S., Murashkin N.N., Ivanov R.A. Biological therapy in the era of COVID-19. Voprosy sovremennoi pediatrii 2020; 19(2): 116–122. (in Russ.)]
2. Заплатников А.Л., Свицицкая В.И. COVID-19 и дети. РМЖ 2020; 28(6): 20–22. [Zaplatnikov A.L., Svicitskaya V.I. COVID-19 and children. RMZH 2020; 28(6): 20–22. (in Russ.)]
3. Намазова-Баранова Л.С. Коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей (состояние на апрель 2020). Педиатрическая фармакология 2020; 17(2): 85–94. [Namazova-Baranova L.S. Coronavirus infection (COVID-19) in children (as of April 2020). Pediatricheskaya farmakologiya 2020; 17(2): 85–94. (in Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v17i2.2094
4. Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf [Guidelines. Features of the clinical manifestations and treatment of the disease caused by the new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2 (03.07.2020). (in Russ.)].
5. Balduzzi A., Brivio E., Rovelli A., Rizzari C., Gasperini S., Melzi M. et al. Lessons after the early management of the COVID-19 outbreak in a paediatric transplant and haemato-oncology centre embedded within a COVID-19 dedicated hospital in Lombardia, Italy. Bone Marrow Transplant 2020; 1–6. DOI: 10.1038/s41409-020-0895-4
6. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics 2020; 145(6): e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
7. Löwensteyn Y.N., Phijfer E.W., Simons J.V.L., Scheltema N.M., Mazur N.I., Nair H. et al. Respiratory syncytial virus-related death in children with Down syndrome: the RSV GOLD study. Pediatr Infect Dis J 2020; 39(8): 665–670. DOI: 10.1097/INF.0000000000002666
8. Pérez-Padilla R., Fernández R., García-Sancho C., Franco-Marina F., Aburto O., López-Gatell H. et al. Pandemic (H1N1) 2009 virus and Down syndrome patients. Emerg Infect Dis 2010; 16(8): 1312–1314. DOI: 10.3201/eid1608.091931
9. Zhang C., Wu Z., Li J.W., Zhao H., Wang G.Q. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. Int J Antimicrob Agents 2020; 29: 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954
10. Chen Z., Xiong H., Li J.X., Li H., Tao F., Yang Y.T. et al. COVID-19 with post-chemotherapy agranulocytosis in childhood acute leukemia: a case report. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi 2020; 41(4): 341–343. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0004
11. Feng K., Yun Y.X., Wang X.F., Yang G.D., Zheng Y.J., Lin C.M. et al. Analysis of CT features of 15 children with 2019 novel coronavirus infection. Zhonghua Er Ke Za Zhi 2020; 58(4):275–278. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200210-00071
12. Park J.Y., Han M.S., Park K.U., Kim J.Y., Choi E.H. First Pediatric Case of Coronavirus Disease 2019 in Korea. J Korean Med Sci 2020; 35(11): e124. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e124
13. Alattar R., Ibrahim T.B.H., Shaar S.H., Abdalla S., Shukri K., Daghfal J.N. et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. J Med Virol 2020; 10.1002/jmv.25964. DOI: 10.1002/jmv.25964
14. Capra R., De Rossi N., Mattioli F., Romanelli G., Scarpazza C., Sormani M. et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. Eur J Intern Med 2020; 76: 31–35. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.009
15. Toniati P., Piva S., Cattalini M., Garrafa E., Regola F., Castelli F. et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. Autoimmun Rev 2020; 19(7): 102568. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102568

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Случай врожденного лимфобластного лейкоза у новорожденного ребенка

Н.Х. Габитова¹, С.И. Жданова¹, И.Н. Черезова¹, Е.М. Немировская², Г.Р. Клетенкова², М.С. Черных¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;
²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

A case of congenital lymphoblastic leukemia in a newborn baby

N.H. Gabitova¹, S.I. Zhdanova¹, I.N. Cherezova¹, E.M. Nemirovskaya², G.R. Kletenkova², M.S. Chernykh¹

¹Kazan State Medical University Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia;
²Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Tatarstan, Kazan, Russia

Врожденный лейкоз — редко встречающееся заболевание в периоде новорожденности. Данная патология имеет общие клинические симптомы с рядом других распространенных заболеваний неонатального периода, таких как сепсис, цитомегалия, врожденный гепатит, эритробластоз и др. В связи с этим описание каждого конкретного клинического наблюдения может представлять интерес для практикующих врачей. В представленном клиническом наблюдении рассмотрены специфические симптомы врожденного лимфобластного лейкоза у новорожденного ребенка, их стремительное развитие и агрессивный характер течения, что в результате привело к летальному исходу.

Ключевые слова: новорожденный ребенок, врожденный лейкоз, лейкемиды.

Для цитирования: Габитова Н.Х., Жданова С.И., Черезова И.Н., Немировская Е.М., Клетенкова Г.Р., Черных М.С. Случай врожденного лимфобластного лейкоза у новорожденного ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 204–208. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-204-208

Congenital leukemia is a rare disease in the neonatal period. This pathology has common clinical symptoms with a number of other common diseases of the neonatal period, such as sepsis, cytomegaly, congenital hepatitis, erythroblastosis, etc. In this regard, the description of each specific clinical observation may be of interest to practitioners. In the presented clinical case, the specific symptoms of congenital lymphoblastic leukemia in a newborn child, their rapid development and aggressive nature of the course, which resulted in death, were considered.

Key words: newborn child, congenital leukemia, leukemids

For citation: Gabitova N.H., Zhdanova S.I., Cherezova I.N., Nemirovskaya E.M., Kletenkova G.R., Chernykh M.S. A case of congenital lymphoblastic leukemia in a newborn baby. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5):204–208 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-204-208

Острый лимфобластный лейкоз — наиболее частое онкологическое заболевание детского возраста. Данная патология характеризуется неконтролируемым ростом незрелых клеток-предшественников в костном мозге с последующей лейкемизацией органов и тканей. Врожденный лимфобластный лейкоз

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Габитова Наиля Хусаиновна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8375-0565
 e-mail: Borismk1@rambler.ru

Жданова Светлана Игоревна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0353-6372

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

Черных Марина Сергеевна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2423-8406
 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Немировская Екатерина Михайловна — врач отделения реанимации новорожденных Перинатального центра Республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-3399-5115

Клетенкова Гелнур Ривалевна — врач-эксперт клинико-экспертного отдела Перинатального центра Республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-0508-7689
 420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 138

чрезвычайно редко регистрируется у новорожденных (4,3–8,6 случая на 1 млн новорожденных), составляя менее 1% всех случаев лейкемии у детей [1, 2]. Пик заболеваемости острым лейкозом приходится на возраст 2–4 года. Такая высокая частота в данной возрастной группе — следствие физиологической пролиферации лимфоидной ткани в процессе становления иммунитета [3, 4]. К характерным особенностям врожденного лейкоза относятся быстрое течение, клинически агрессивный характер и отсутствие спонтанной ремиссии, заставляющие предположить развитие заболевания еще в фетальном периоде.

В развитии острого лимфобластного лейкоза придается значение химерному гену *TEL/AML*, формирование которого происходит внутриутробно в результате спонтанных ошибок в процессе репликации ДНК. Транслокация реаранжированного гена *MLL*, локализующегося на хромосоме 11q 23, выявляется у 68–81% больных детей первого года жизни и ассоциируется с плохим исходом [5–7]. То, что патогенез острых лейкозов связан с генетическими поломками, подтверждается обнаружением различных хромосомных aberrаций (транслокаций, делеций, инверсий и т.д.) практически у всех больных острым лей-

козом. Повышенная хромосомная нестабильность определяет высокую вероятность развития острого лейкоза при синдроме Дауна, Эллиса–ван Кревелда, Вискотта–Олдриджа, анемии Фанкони и др. [8].

Проявления врожденного лейкоза имеет сходство с рядом других заболеваний неонатального периода – врожденным гепатитом, цитомегалией, сепсисом, эритробластозом. При этих заболеваниях наблюдаются увеличение печени и селезенки – характерных признаков врожденного лейкоза. Для цитомегалии и сепсиса характерны лейкомоидные реакции, тромбоцитопения и кожно-геморрагический синдром, которые затрудняют диагностику врожденного лейкоза. В большинстве случаев острый лимфобластный лейкоз у младенцев сопровождается высоким уровнем лейкоцитов, гепатоспленомегалией при рождении и специфической кожной инфильтрацией (лейкемия кожи) в виде твердых синих или красных узелков по типу черничного маффина [8, 9]. При диагностике заболевание учитывают его раннее проявление (в первые дни или первый месяц после рождения), наличие пролиферации незрелых лейкоцитов и инфильтрации ими негемопозитических тканей, а также отсутствие других состояний, имеющих сходство клинической картины с врожденным лейкозом.

Представляем клинический случай данной редкой патологии.

Мальчик М. родился от второй беременности, вторых оперативных родов у женщины с медикаментозно контролируемой бронхиальной астмой. Первая беременность в 2015 г. закончилась родами здорового ребенка. Данная беременность протекала с обострением хронического тонзиллита, ротавирусной инфекцией в I триместре, по поводу чего женщина получала антибактериальную терапию. II триместр осложнился высоким надрывом плодного пузыря с подтеканием околоплодных вод, женщина лечилась в стационаре, в III триместре была диагностирована уреоплазменная инфекция. Показаниями к оперативному родоразрешению на 36-й неделе гестации стали угрожающее состояние плода по данным кардиотокографии, а также антенатально диагностированные кардиомиегалия, преждевременное закрытие овального окна, меконияльный перитонит у плода.

Ребенок родился массой 2780 г, длиной 49 см, с окружностью головы 33 см, груди – 31 см. Оценка по шкале Апгар при рождении составила 3/6/7 баллов на 1, 5 и 10-й минутах соответственно. При рождении состояние оценивалось как очень тяжелое. Кожные покровы были бледными и отечными, с обильной петехиальной сыпью по всему телу. На лице, верхней половине грудной клетки, наружной поверхности бедер имелись множественные опухолевидные синюшно-багровые образования плотноэластической консистенции различной величины с четкими, ровными контурами, возвышающиеся над поверхностью кожи (рис. 1). Отеки носили распростра-

ненный, плотный характер. Обращали внимание стигмы дисэмбриогенеза: нависающий лоб, низко расположенные ушные раковины, «седловидный» нос, гипертелоризм, маленький рот. Голова брахицефальной формы, большой родничок 1×1 см, нормотоничен. Мышечный тонус был диффузно снижен, рефлексы новорожденного вызывались с быстрым угасанием. Отмечались респираторные нарушения с оценкой по шкале Сильверман 5–6 баллов, требовавшие респираторной поддержки – искусственная вентиляция легких (ИВЛ) 50% кислородом; в легких аускультативно дыхание было ослаблено, определялись крепитирующие и мелкопузырчатые влажные хрипы в нижнебоковых отделах грудной клетки. Тоны сердца были приглушены, ритмичные частотой 154 уд/мин. Живот был увеличен в объеме, плотный при пальпации, печень прощупывалась на 6 см от правого края реберной дуги, край ее был закругленным, плотным, поверхность гладкая. Селезенка пальпировалась на 3 см от левой реберной дуги, поверхность ее также была гладкой.

Через 20 мин после рождения у ребенка развилось желудочное кровотечение, которое было купировано введением свежзамороженной плазмы. В течение первых 3,5 ч после рождения состояние мальчика прогрессивно ухудшалось за счет нарастания дыхательной недостаточности, геморрагического синдрома, ребенок был переведен на респираторную поддержку ИВЛ 100% кислородом. При лабораторном исследовании коагулограммы коагуляция отсутствовала, анализ периферической крови характеризовался снижением уровня гемоглобина (109 г/л), эритроцитов ($2,47 \cdot 10^{12}/л$), показателя гематокрита (33,1%), тромбоцитов ($42 \cdot 10^9/л$). После подсчета вручную количество лейкоцитов составило



Рис. 1. Характерные лейкоиды на коже у новорожденного ребенка с врожденным лимфобластным лейкозом.

Fig. 1. Characteristic leukemides on the skin of a newborn with congenital lymphoblastic leukemia

445·10⁹/л, в формуле крови определялись лимфоциты и недифференцированные клетки в большом количестве. Биохимическое исследование крови соответствовало нормогликемии (3,9 ммоль/л), гипопроотеинемии (34,6 г/л), отмечено повышение уровня билирубина за счет прямой фракции (билирубин общий – 35,3 ммоль/л, прямой – 12,8 ммоль/л), трансаминаз (аспартатаминотрансфераза 203 ед., аланинаминотрансфераза 82 ед.), уровень мочевины составлял 4,3 ммоль/л, креатинина – 41 мг/л. Группа крови матери В (III) резус-положительная, группа крови ребенка – А2В() резус-положительная.

Рентгенография органов грудной клетки характеризовалась диффузным снижением пневматизации легочных полей, показатели кислотно-основного состояния отражали декомпенсированный респираторно-метаболический ацидоз: рН 6,8; рСО₂ 80,1 мм рт. ст., ВЕ 22 ммоль/л. С учетом клинко-рентгенологической картины ребенку эндотрахеально был введен сурфактант. На основании полученных данных предварительно был выставлен диагноз: внутриутробная пневмония, дыхательная недостаточность 3, осложненная отечно-геморрагическим синдромом. Ранний неонатальный сепсис? Тяжелая асфиксия при рождении.

В процессе динамического наблюдения в течение первых 3 дней жизни состояние ребенка оставалось тяжелым с прогрессивным ухудшением. Нарастал отечно-геморрагический синдром, пролиферативный синдром в виде увеличения лимфатических узлов и гепатоспленомегалии. На коже сохранялись множественные геморрагические элементы и плотные образования синюшно-багрового цвета, отеки, в крови – высокий лейкоцитоз до 252·10⁹/л, палочкоядерные нейтрофилы 6%, сегментоядерные 4%, моноциты 16%, лимфоциты 75%, лимфоциты разной степени зрелости. Аппаратное дыхание проводилось симметрично, в легких оставались крепитирующие хрипы. Гемодинамика характеризовалась склонностью к артериальной гипертензии за счет прогрессирования почечной недостаточности с увеличением уровня мочевины до 22,0 ммоль/л, креатинина крови до 196,9 ммоль/л. Ребенок был в сознании, на осмотр реагировал гримасой, минимальной двигательной активностью, зрачки были симметричны, фотореакция сохранена.

Ввиду нарастания пролиферативного и геморрагического синдромов ребенок был проконсультирован гематологом, предположен врожденный лейкоз, период выраженных клинко-гематологических проявлений и рекомендовано проведение костномозговой пункции для подтверждения диагноза. Родители от данного исследования категорически отказались, и ребенку провели иммунофенотипирование лейкоцитов периферической крови методом проточной цитометрии. Результаты: лейкоциты абс.: 103 500/мкл. Лейкоформула: бласты 37%, миелоциты

3%, метамиелоциты 2%, палочкоядерные лейкоциты 4%, сегментоядерные лейкоциты 3%, моноциты 4%, лимфоциты 47%, 3/100 базофильных, полихроматофильных и оксифильных нормобластов. Лимфоциты характеризовались клеточным и ядерным полиморфизмом. Бласты крупных и средних размеров с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, с округлой и складчатой формой ядра, в некоторых просматривались нуклеолы, с базофильной и слабобазофильной цитоплазмой, часть клеток с вакуолизацией. Диагностическое заключение: иммунофенотипирование лейкоцитов периферической крови выявило моноклональную пролиферацию В-лимфоцитов с фенотипом CD 45 low+ CD19+ CD22+ CD33+CD38+HLADR+CD5-CD10-CD23-CD34-. К особенностям иммунофенотипа пациента относится aberrантная экспрессия миелоидного антигена CD33+. Иммунофенотип, вероятнее всего, согласуется с острым пре-В-клеточным лимфолейкозом (вариант VIII).

При ультразвуковом исследовании брюшной полости обнаружено небольшое количество свободной жидкости, одна из петель кишечника была резко расширена, перистальтика не определялась. По передней брюшной стенке, подмышечной и подключичной области выявлены конгломераты увеличенных, сливных лимфатических узлов. Печень и селезенка увеличены, структура их однородна.

Результаты дополнительных исследований на TORCH-инфекции, вирус Эбштейна–Барр, парвовирус были отрицательными. Бактериологические посевы мокроты, смывов с интубационной трубки не выявляли роста микроорганизмов. Бактериологическое исследование крови микрофлоры не обнаруживало. Уровень в крови С-реактивного протеина менее 6 мг/мл, прокальцитонин 2,09 нг/мл, что свидетельствовало об отсутствии бактериальной инфекции. Эхокардиоскопия, проведенная на 2-е сутки жизни, определяла наличие открытого овального окна размером до 0,15 см, открытого артериального протока до 0,3 см, эктопические хорды левого желудочка. Определялась легочная гипертензия с давлением в легочной артерии до 37 мм рт. ст. с прогрессированием в динамике. По данным нейросонографии, рисунок борозд четкий; межполушарная борозда расширена до 2,6 мм; передние рога боковых желудочков симметричны; боковые желудочки не расширены; сосудистые сплетения неоднородны; перивентрикулярные уплотнения умеренно выражены с обеих сторон.

На основании результатов клинических исследований ребенку был выставлен основной клинический диагноз: врожденный лимфобластный лейкоз, иммунофенотип пре-В-клеточный вариант. От проведения специфической терапии родители отказались.

За период лечения состояние ребенка оставалось крайне тяжелым. На 8-е сутки жизни развилось мас-

сивное легочное кровотечение с последующим развитием желудочно-кишечного и носового. В виду выраженного геморрагического синдрома и тромбоцитопении ребенок неоднократно получал переливание свежемороженой плазмы, отмтых эритроцитов и тромбоцитарной массы, посиндромную инфузионную, антибактериальную и гемостатическую терапию, энтеральное питание адаптированной молочной смесью. Прогрессирование основного заболевания сопровождалось развитием полиорганной недостаточности, в возрасте 19 дней ребенок умер.

Патологоанатомический диагноз: врожденный острый лимфобластный лейкоз с поражением всех органов, и развитием почечной и печеночной недостаточности. Геморрагический синдром, обусловленный кровоизлияниями в легкие, тимус, тонкую кишку, внутрижелудочковым кровоизлиянием. Анемия тяжелой степени. Задержка внутриутробного развития (рис. 2).

Заключение

В отечественной и зарубежной литературе имеются немногочисленные описания врожденного лейкоза [10, 11], поэтому, представленный случай вызывает особый интерес. Типичными клиническими проявлениями врожденного лейкоза служат увеличение печени и селезенки, лейкоэмические инфильтраты на коже (лейкемиды). Особенность течения заболевания у данного пациента заключалась в наличии множества прогностически неблагоприятных признаков, выявленных клинически и подтвержденных патоморфологическим исследованием. Многие авторы [12–15] к таким признакам относят

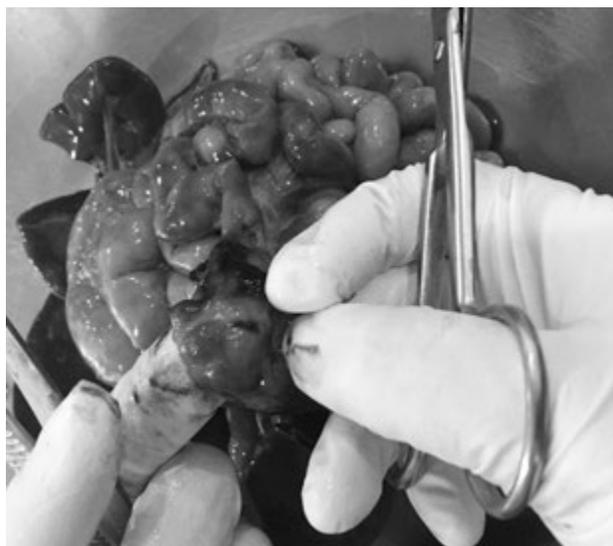


Рис. 2. Инфильтрация стенки кишечника новорожденного ребенка с врожденным лимфобластным лейкозом; увеличенные лимфатические узлы в кишечнике (данные аутопсии).

Fig. 2. Infiltration of the intestinal wall of a newborn baby; enlarged lymph nodes in the intestine (autopsy data).

большое количество очагов экстрамедуллярного поражения с выраженной диффузной и узловатой лейкозной инфильтрацией многих органов (печень, поджелудочная железа, желудок, почки), лейкоэмическое поражение менингеальных оболочек и кожи, высокий лейкоцитоз при рождении, что наблюдалось у этого ребенка. Быстрое прогрессирование заболевания, рано проявившийся геморрагический синдром, отсутствие специфической терапии ввиду отказа родителей определило неблагоприятный исход.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Perkin S.L.* Haematopoietic system. In: Gilbert Barnes E. Potter's pathology of the fetus, infant and child. 2nd ed, Elsevier, Philadelphia, USA, 2007; 2444.
2. *Bajwa R.P., Skinner R., Windebank K.P., Reid M.M.* Demographic study of leukaemia presenting within the first 3 months of life in the Northern Health Region of England. *J Clin Pathol* 2004; 57: 186–188.
3. *Graça M. Does, Devesa S.S, Curtis R.E, Martha S. L., Morton M.L.* Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. Clinical trials and observations. *Blood* 2012; 119(1): 34–43. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347872
4. *Кисляк Н.С., Махонина Л.А., Ивановская Т.Е.* Клиническое течение острого лейкоза у детей. М., 1972; 127. [*Kislyak N.S., Makhonova L.A., Ivanovskaya T.E.* The clinical course of acute leukemia in children. Moscow, 1972; 127. (in Russ).]
5. *Chowdhury T., Brady H.J.* Insights from clinical studies into the role of the MLL gene in infant and childhood leukemia. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 40(2): 192–199. DOI: 10.1002/pbc.24131
6. *Pui C.H., Chessels J.M., Camitta B., Baruchel A., Biondi A., Boyett J.M. et al.* Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11 q 23 rearrangements. Review article. *Leukemia* 2003; 17(4):700–706.
7. *Doumbia M., Uwingabiye J., Bissanskoj A., Rachid R., Benkirane S., Masrar A.* Epidemiological, clinical, cytologic and immunophenotypic aspects of acute leukemia in children: the experience at the hematology laboratory of IBN SINA University Hospital Center. *Pan Afr. Med J* 2016; 23: 258. DOI: 10.11604/pamj.2016.23.258.8396
8. *Brethon B., Cave H., Fahd M., Baruchel A.* Infant acute leukemia. *Bull Cancer* 2016; 103(3); 299–311. DOI: 10.1016/j.bulcan.2015.11.009
9. *Коленькова Г.В.* Маркеры острого лейкоза в диагнозе заболевания у детей. *Гематология и трансфузиология* 2002; 2: 28–35. [*Kolenkova G.V.* Markers of acute leukemia in the diagnosis of the disease in children. *Hematologiya and Transfusiologiya* 2002; 2: 28–35. (in Russ.)]
10. *Hafiz M.G., Khaleque M.A.* Congenital Acute Lymphoblastic Leukemia: A Rare Presentation in a One Month Old Boy. *Pediatr Therapeut* 2014; 4: 204. DOI: 10.4172/2161-0665.1000204
11. *Богдельников И.В., Усова С.В., Дябина Т.А., Четветко С.Т., Вальцева Ю.В.* Случай острого лейкоза у ребенка раннего возраста. *Здоровье ребенка* 2013; 2(45): 121–127. [*Bogadelnikov I.V., Usova S.V., Dyabina T.A., Chetvetko S.T., Vyal'tseva Yu.V.* A case of acute leukemia in a young child. *Zdorovie rebenka* 2013; 2(45): 121–127. (in Russ.)]

12. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Румянцева Ю.В., Карачунский А.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков. Москва, 2015; 71. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Rumyantseva Yu.V., Karachunsky A.I. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. Moscow, 2015; 71. (in Russ.)]
13. Agis H., Weltermann A., Fonatsch C., Haas O., Mitterbauer G., Müllauer L., et al. A comparative study on demographic, histological and cytogenetic findings and prognosis in acute myeloid leukemia with and without leukemia cutis. *Ann Hematol* 2002; 81(2): 90–95.
14. Рукавицын А.О., Ламоткин И.А., Антипова А.С. Характеристика специфических поражений кожи при острых лейкозах. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа* 2015; 2: 135–141. [Rukavitsyn A.O., Lamotkin I.A., Antipova A.S. Characteristics of specific skin lesions in acute leukemia. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa* 2015; 2:135–141. (in Russ.)]
15. Jiang X., Wang W., Zhang M. Leukemia Cutis: An Unusual Presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia in a Child. *Indian J Dermatol* 2015; 60(6): 636. DOI: 104103/0019-5154.169153

Поступила:

Конфликт интересов:

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

Received on:

Conflict of interest:

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

Антифосфолипидный синдром у беременной и глобальная церебральная ишемия у новорожденного: есть ли связь?

Д.Д. Гайнетдинова, А.А. Новоселова

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

Antiphospholipid syndrome in a pregnant woman and global cerebral ischemia in a newborn: are they connected?

D.D. Gaynetdinova, A.A. Novoselova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Церебральная ишемия – наиболее распространенная патология центральной нервной системы у новорожденных, а ее нервно-психические последствия служат причиной первичной детской инвалидности. Глобальная церебральная ишемия у новорожденного может развиваться вследствие нарушения фетоплацентарного кровотока при антифосфолипидном синдроме у беременной женщины. Рассматривается участие антифосфолипидных антител в патогенезе гипоксически-ишемического поражения головного мозга плода и новорожденного ребенка. Представлено клиническое наблюдение пациента со спастическим церебральным параличом и отставанием психомоторного развития у матери с антифосфолипидным синдромом.

Ключевые слова: новорожденный, антифосфолипидный синдром, спастический церебральный паралич, церебральная ишемия.

Для цитирования: Гайнетдинова Д.Д., Новоселова А.А. Антифосфолипидный синдром у беременной и глобальная церебральная ишемия у новорожденного: есть ли связь? Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 209–214. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-209-214

Cerebral ischemia is the most common pathology of the central nervous system in newborns, and its neuropsychological consequences cause child disability. The global cerebral ischemia in a newborn may be caused by a violation of fetoplacental blood flow in pregnant woman with antiphospholipid syndrome. The article considers the role of antiphospholipid antibodies in the pathogenesis of hypoxemia-ischemic brain damage of the fetus and newborn child. The authors present a clinical case of a patient with spastic cerebral palsy and delayed psychomotor development born from a mother with antiphospholipid syndrome.

Key words: newborn, antiphospholipid syndrome, spastic cerebral palsy, cerebral ischemia.

For citation: Gaynetdinova D.D., Novoselova A.A. Antiphospholipid syndrome in a pregnant woman and global cerebral ischemia in a newborn: are they connected? Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 209–214 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-209-214

Антифосфолипидный синдром – аутоиммунное заболевание, проявлением которого могут быть тромбоз и/или патология беременности из-за наличия в крови стойких антител к фосфолипидам [1, 2]. Антитела к фосфолипидам зарегистрированы у 5% от общей популяции [3–5]. Антифосфолипидные антитела представлены волчаночным антикоагулянтом (LAC), антителами к кардиолипину (aCL) и антителами к β_2 -гликопротеину I (β_2 gpi). Антитела к фосфолипидам представляют собой гетерогенную группу аутоантител (наследственных и приобретенных), ассоциированных с повышенным риском тромбоза и акушерских осложнений. Наличие этих антител может привести к аутоиммунному гиперкоагуляционному состоянию. Антитела связываются с фосфолипидсвязывающими белками, которые активируют рецепторы клеточной поверхности,

приводя к изменениям внутриклеточных сигнальных путей и создавая провоспалительную или гиперкоагуляционную среду [5, 6].

Нервная система плода служит основной мишенью при антифосфолипидном синдроме у матери. Неврологические проявления объясняются не только тромботическими повреждениями, они могут быть опосредованы иммунными процессами, поэтому неврологические симптомы были классифицированы как тромботические и нетромботические в соответствии с предполагаемым первичным патофизиологическим механизмом. Причина развития неврологических симптомов у новорожденного, а также место поражения (центральная или периферическая нервная система) неизвестны. Возможные объяснения могут быть связаны с подтипами антител, индивидуальной восприимчивостью или даже генетической предрасположенностью [1, 7–9]. В литературе есть описания семейных случаев антифосфолипидного синдрома, составляющих до 2% наблюдений, в которых обнаружены аутомно-доминантный тип наследования и носительство локусов DR7, DR4, DRB1 и DRw53 антигенов системы HLA [9, 10]. Семейный анамнез – важный фактор, который нужно учитывать для оценки риска развития у детей антифосфолипидного синдрома, прогнозирования течения заболева-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Гайнетдинова Дина Дамировна – д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4255-9107

e-mail: anetdina@mail.ru

Новоселова Анастасия Андреевна – студентка V курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4941-4186

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

ния и разработки индивидуализированной профилактики. При подозрении на антифосфолипидный синдром у детей важным критерием для постановки диагноза служат семейный анамнез и наличие у матери или других родственников невынашивания плода, эклампсии и преэклампсии, ревматических заболеваний, рецидивирующих инсультов в возрасте моложе 50 лет, рецидивирующих инфарктов в возрасте моложе 50 лет, рецидивирующего тромбоза.

У пациентов с антифосфолипидным синдромом выявлены следующие клинические признаки: тромбоцитопения, мигрень или мигреноподобные головные боли, кровотечения из носа, сетчатое ливедо, эпилепсия, нарушения клапанного аппарата сердца, асептический некроз костей, хорея (гиперкинезы) и артериальная гипертензия. Данные проявления не служат клиническими критериями, но их наличие у матери в совокупности с антителами к фосфолипидам представляет собой важный диагностический фактор для предположения антифосфолипидного синдрома у новорожденного [11].

Европейская группа по изучению этого заболевания у детей (Euro-Phospholipid Project Group) разнообразие клинических признаков объясняет локализацией невоспалительной тромботической васкулопатии и выделяет венозные тромбозы, тромбоцитопению, livedo reticularis как наиболее характерные проявления антифосфолипидного синдрома у детей школьного возраста. Циркулирующие антитела к фосфолипидам обуславливают широкий спектр неврологической симптоматики, обнаруживаемой примерно у 20% пациентов с антифосфолипидным синдромом [6]. Так, у этих пациентов риск развития эпилепсии увеличивается в 3,2 раза, а у детей с мультифокальным судорожным синдромом часто обнаруживается повышенный титр антител к фосфолипидам [12].

Постановка диагноза антифосфолипидного синдрома требует наличия хотя бы одного клинического критерия и одного или нескольких лабораторных критериев, которые умеренно положительны и устойчиво присутствуют у пациента не менее 12 нед [5]. Важно отметить, что эти критерии разработаны для диагностики синдрома у взрослых и детей школьного возраста и не учитывают особенностей новорожденного ребенка. Клинические критерии (хотя бы один должен присутствовать):

1) сосудистый тромбоз (один или несколько клинических эпизодов артериального, венозного или мелкососудистого тромбоза в любой ткани или органе, подтвержденных с помощью визуализации или гистологического исследования);

2) одна или несколько необъяснимых смертей морфологически нормального плода на 10-й неделе беременности или после нее, одни или несколько преждевременных родов морфологически нормаль-

ного новорожденного на 34-й неделе беременности или до нее из-за эклампсии или признанных признаков плацентарной недостаточности;

3) три или более необъяснимых последовательных самопроизвольных аборта до 10-й недели беременности с анатомическими или гормональными аномалиями у матери и исключенными хромосомными причинами у матери и отца [5].

Лабораторные критерии (хотя бы один должен присутствовать):

1) волчаночный антикоагулянт выявляется в плазме крови 2 раза или более с интервалом не менее 12 нед;

2) антитела к антикардиолипину (IgG или IgM изотип) в сыворотке или плазме содержатся в среднем или высоком титре в 2 случаях или более с интервалом не менее 12 нед;

3) антитела к β_2 -гликопротеину-1 (изотип IgG или IgM) в сыворотке или плазме определяются в среднем или высоком титре в 2 случаях или более с интервалом не менее 12 нед [5].

Выделяют несколько клинических вариантов антифосфолипидного синдрома:

1. Первичный – развивается у лиц без аутоиммунных заболеваний.

2. Вторичный – развивается у больных с ревматическими и аутоиммунными заболеваниями, со злокачественными новообразованиями, при применении ряда лекарственных препаратов (гормональных, контрацептивных, психотропных веществ, высоких доз интерферона-альфа), инфекционных заболеваний (герпесвирусная инфекция, микоплазмоз).

3. Катастрофический – мультисистемные, преимущественно органные тромбозы на уровне микроциркуляторного русла с высоким титром антител к фосфолипидам, диссеминированная внутрисосудистая активация с тромбозом в сосудах с небольшим диаметром, полиорганное поражение организма.

4. Неонатальный – развивается у новорожденных детей при передаче тромботических факторов трансплацентарным путем от матерей с антителами к фосфолипидам.

Серологические варианты антифосфолипидного синдрома – серопозитивный и серонегативный [12].

Приобретенные аномалии свертывающей системы у матери, такие как антифосфолипидный синдром, могут предрасполагать к неонатальному артериальному ишемическому инсульту [13]. Неонатальные судороги – наиболее распространенный симптом этого заболевания: в 90% случаев они возникают в первые 3 дня жизни, бывают очаговыми в 50% случаев, менее чем в 10% случаев приступы не являются двигательными. Тогда речь идет в основном об эпизодах апноэ и/или цианозе; судороги могут проявляться в виде движений челюсти, фиксации взгляда, отведения глаз, нистагма или простой икоты. Редко наблюдается при клиническом обследовании.

довании латерализация признаков с асимметрией спонтанных движений или рефлекса Моро. Гемиплегия в неонатальном периоде встречается крайне редко и проявляется значительно позднее. Такое смещение во времени объясняется функционально-структурными особенностями ипсилатерального кортикоспинального пучка развивающегося мозга [13]. До настоящего времени было зарегистрировано лишь несколько случаев неонатального антифосфолипидного синдрома, большинство из которых возникли в результате трансплацентарного прохождения материнских антител к фосфолипидам [14]. При этом отмечается, что тестирование новорожденных на наличие антител следует рассматривать только в случае клинических событий, свидетельствующих в пользу антифосфолипидного синдрома у матери [13].

Антифосфолипидный синдром – наиболее распространенный среди всех приобретенных тромбофилических состояний у беременных [15]. Примерно у 10–15% женщин с рецидивирующим выкидышем диагностируется это заболевание [16]. В то же время многие женщины с антителами к фосфолипидам имеют нормальную беременность, у некоторых наблюдается только выраженная тромбоцитопения во II и III триместрах беременности [17, 18], у некоторых беременных имеется латентно протекающий антифосфолипидный синдром [5]. Связь между наличием антител к фосфолипидам и осложнениями беременности, опосредованными плацентой, активно изучается. У беременных с антифосфолипидным синдромом повышен риск развития плацентарной недостаточности [16]. Инфаркт плаценты может играть определенную роль в последующей неврологической инвалидности ребенка. Патологическое исследование плаценты после родов, осложненных преэклампсией или задержкой внутриутробного развития плода, выявило ишемические тромботические поражения вследствие образования тромбов в кровеносных сосудах плаценты с материнской стороны. В плацентах женщин с антифосфолипидным синдромом выявлялись тромботические явления, снижалась инвазия трофобласта и трансформация спиральных артерий, обусловленная связыванием β_2 -гликопротеина с трофобластом. Отсутствие экстравиллярной инвазии трофобласта в плацентарное ложе может привести к снижению маточно-плацентарного кровотока, а следовательно, к хронической внутриутробной гипоксии плода. Выяснено, что новорожденные с внутриутробной гипоксией, которым в дальнейшем был выставлен диагноз ДЦП, имели более высокую частоту макроскопически идентифицированных плацентарных инфарктов, кист, истончения и уменьшения плаценты, что свидетельствует о нарушении нормального функционирования плаценты [19].

Несмотря на лечение, по данным кардиотокографии у многих беременных с антифосфолипидным синдромом после 34 нед беременности выявляется та или иная степень хронической

гипоксии плода. Большую прогностическую значимость в оценке состояния плода имеет ультразвуковая доплерометрия плодово-плацентарного кровотока [16]. При правильном ведении, использовании современных лечебных и диагностических технологий у 2/3 беременных с антифосфолипидным синдромом дети рождаются доношенными и не имеют грубых нарушений [16]. Влияние циркулирующих у беременной антител к фосфолипидам на головной мозг плода изучено недостаточно, несмотря на большое количество данных о патогенезе и проявлениях этого заболевания у взрослых пациентов. Проблема требует дальнейшего анализа и поиска методов эффективной диагностики и профилактики неврологических осложнений антифосфолипидного синдрома у новорожденных.

Клиническое наблюдение. Мать ребенка 8 мес обратилась с жалобами: не гулит, за игрушками не следит, голову не удерживает, на бок не поворачивается. В неврологическом статусе: отставание психомоторного развития, легкое сходящееся косоглазие, спастический тетрапарез, микроцефальный синдром.

Мальчик родился от 5-й беременности, 2-х родов. Матери 36 лет, страдает мигренью с аурой с подросткового возраста, привычным невынашиванием беременности (три необъяснимых спонтанных аборта до 10 нед гестации), перед 4-й и 5-й беременностями получен положительный результат теста на антитела к β_2 -гликопротеину (иммуноферментный анализ – ИФА). Первое и повторное серологическое исследование крови проведено с интервалом в 2 года 7 мес. По назначению гематолога принимала ацетилсалициловую кислоту и эноксапарин с момента документированной 4-й беременности и до родов (на сроке 38 нед гестации), осложненных выраженной кровопотерей. Родилась живая девочка массой тела 3050 г. После родов терапия была прекращена. Женщина легко перенесла 4-ю беременность и даже обратила внимание на отсутствие приступов мигрени.

Настоящая 5-я беременность протекала на фоне анемии 1-й степени. Простудных заболеваний не было. С 3-го месяца беременности женщину беспокоили боли в мышцах нижних конечностей и приступы мигрени, возобновившиеся через 4 мес после родов, но ставшие менее интенсивными, чем были прежде. По результатам клинических анализов у матери с 16 нед данной беременности обнаружена циркуляция антител к β_2 -гликопротеину в низких титрах, хронометрическая гиперкоагуляция. При ультразвуковом исследовании не выявлялось достоверных данных, подтверждающих наличие тромбоза маточных вен и сладж-синдрома. Мать получила лечение в течение 1 мес: сулодексид, витамин D, препараты кальция, магний диаспорал.

Роды 2-е, оперативные, на сроке 38 нед, ягодичное предлежание плода. Оценка по шкале Апгар 5/6/7 баллов, масса тела 2980 г. Околоплодные

воды светлые, скудные. Состояние ребенка в родильном доме тяжелое, резко ухудшилось на 2-й день жизни за счет судорожного синдрома (купирован тиопенталом натрия), синдрома дыхательных расстройств. С диагнозом: церебральная ишемия III степени, синдром дыхательных расстройств — доставлен в реанимационное отделение одной из больниц города. При поступлении: захождение швов костей черепа, большой родничок выбухает, размеры 3×3 см. Перiorальный цианоз и акроцианоз в покое. Двигательная активность угнетена, безусловные рефлексы отсутствуют, зрачки равные, фотореакция снижена, поза «вялого ребенка» (диффузная мышечная гипотония). В респираторной терапии нуждался до 21-го дня жизни (искусственная вентиляция легких до 12-го дня жизни, через биназальные канюли до 19-го дня жизни, через дыхательный колпак до 21-го дня жизни). На 13-й день жизни переведен в палату интенсивной терапии с диагнозом: антенатальное гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, неонатальные судороги.

При осмотре: частые вздрагивания, клонические подергивания в нижних конечностях, клонусы стоп, тремор конечностей, подбородка. Реакция на осмотр — гиперестезия, повышенная возбудимость, крик раздраженный. Безусловные рефлексы: сосательный, поисковый, хватательный вызываются, опоры — снижен, автоматической походки отсутствует. Спонтанный симметричный рефлекс Моро, феномен Магнуса—Клейне. Горизонтальный нистагм. Мышечный тонус симметрично повышен по пирамидному типу. Сухожильные рефлексы высокие, D=S.

Общий анализ крови: лейкоциты $14,17 \cdot 10^9$ /л, эритроциты $4,34 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин 149 г/л, гематокрит 43,7%, средний объем эритроцита 100,7 фл, среднее содержание гемоглобина 34,3 пг, тромбоциты $348 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы 67,8%, лимфоциты 19,0%, моноциты 9,4%, эозинофилы 3,4%, базофилы 0,4%, СОЭ 3 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок 51,7 г/л, глюкоза 5,14 ммоль/л, билирубин общий 14,2 мкмоль/л, прямой 5,0 мкмоль/л, аланинаминотрансаминаза 10 ед/л, аспаратаминовая трансаминаза 31 ед/л, мочевины 2,4 ммоль/л, креатинин крови 19 мкмоль/л, С-реактивный белок 0,01 мг/дл.

Кислотно-основное состояние: pH 7,308, pCO_2 41,9 мм рт.ст., pO_2 64,1 мм рт.ст., K^+ 3,49 ммоль/л, Na^+ 138,3 ммоль/л, Ca^{2+} 0,629 ммоль/л.

Свертываемость крови: длительность кровотечения 0 мин 50 с, время свертывания 3 мин 00 с.

Анализ крови методом ИФА: avidность антител к токсоплазме IgG — паст-инфекция, к краснухе — паст-инфекция, к цитомегаловирусу и к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов — паст-инфекция.

Антитела к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов, IgG — обнаружены 1:100, антитела к вирусу Эпштейна—Барр — обнаружены.

Анализ крови методом ПЦР: ДНК вирусов не обнаружены.

Анализ мочи методом ПЦР: ДНК цитомегаловируса не обнаружена.

Консультация офтальмолога: диски зрительных нервов бледно-розовые, границы четкие, отека и перипапиллярных кровоизлияний нет, артерии сужены, вены полнокровные, сетчатка бледно-розовая без кровоизлияний.

Нейросонография: дилатация боковых желудочков. Асимметричные перивентрикулярные уплотнения I стадии с обеих сторон. Задняя цистерна расширена. Морфологическая незрелость ЦНС. Псевдокиста в левом сосудистом сплетении.

Электроэнцефалография: биоэлектрическая активность аномальная. Чрезмерное убыстрение активности. Выраженные общемозговые изменения. Преобладание патологической активности не выявлено. Эпилептиформная активность сомнительная — заостренные волны и сомнительные комплексы острая—медленная волна над лобными и височными отведениями обоих полушарий.

Спиральная компьютерная томография головы с контрастированием: признаки повышения гидрофильности вещества полушарий головного мозга. Субкортикальные и асимметричные перивентрикулярные зоны снижения плотности белого вещества. Субарахноидальное кровоизлияние? Подпапоневрическая гематома теменной области.

Обсуждение

Ретроспективный анализ данных анамнеза, результатов исследований, клинических проявлений заболевания позволяют рассмотреть в качестве вероятного механизма повреждения головного мозга у новорожденного наличие антифосфолипидного синдрома у матери. Не исключена одна из клинических форм синдрома — неонатальный антифосфолипидный синдром. Эта редкая патология возможна у новорожденных детей при передаче трансплацентарным путем тромботических факторов от матерей с антителами к фосфолипидам. Разнообразие клинических проявлений антифосфолипидного синдрома, отсутствие общепризнанных клинических и лабораторных показателей у новорожденных существенно усложняют постановку диагноза «неонатальный антифосфолипидный синдром». Исключительное значение в постановке диагноза имеет сбор подробного анамнеза.

Среди заболеваний матери особое внимание заслуживает гемикрания, протекающая по типу «мигрени», по поводу чего женщина длительно наблюдалась у невролога с диагнозом «мигрень с аурой». Противомигренозную терапию женщина характеризует как малоэффективную. Особенностью течения у матери мигреноподобных головных болей с дебютом в подростковом возрасте можно считать

появление периода «затухания приступов» — ремиссии головной боли на фоне гравидарной антикоагулянтной терапии и возобновление приступов мигрени спустя несколько месяцев после завершения приема антикоагулянтов. В литературе мигреноподобные головные боли описываются как признаки, ассоциированные с антифосфолипидным синдромом. Цефалгии не являются клиническими критериями антифосфолипидного синдрома, но их наличие в совокупности с антителами к фосфолипидам представляет собой важный диагностический фактор для предположения у новорожденного антифосфолипидного синдрома [20].

Нам не удалось найти в литературе объяснений патофизиологических механизмов «ремиссии» головных болей на фоне лечения и «рецидива» приступов мигрени после прекращения терапии антикоагулянтами.

Некоторые исследователи объясняют возобновление головной боли у женщин с антифосфолипидным синдромом изменениями на фоне беременности реологических свойств крови с повышением ее вязкости, формированием патологической гиперкоагуляции и сосудистого спазма, спровоцированного циркулирующими антителами к фосфолипидам [21]. В основе сосудистых нарушений при антифосфолипидном синдроме лежит дисфункция эндотелия на фоне нарушений в регуляции экспрессии молекул адгезии, секреции цитокинов и метаболизма простагландинов [8, 22]. Все это в дальнейшем ведет к замедлению маточно-плацентарного кровообращения и активации тромбообразования, в том числе во внутричерепных сосудах плода.

Субкортикальные и асимметричные перивентрикулярные зоны снижения плотности белого вещества у новорожденного, отягощенный акушерский анамнез (невынашивание предыдущих беременностей), судорожный синдром возможны и при врожденной цитомегаловирусной инфекции. Однако отсутствие указаний на инфекционный процесс/ОРЗ у матери во время беременности, отсутствие у ребенка специфических антител класса IgM, высокая avidность IgG в сыворотке крови при иммуноферментном исследовании, отрицательные результаты ПЦР-анализа крови и мочи, отсутствие клинических проявлений инфекции (прогрессирующей желтухи, гепатоспленомегалии, геморрагического синдрома) у доношенного ребенка ставят под сомнение внутриутробную инфекцию. Известно, что некоторые вирусные инфекции (вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса др.)

способствуют повышению титра антител к фосфолипидам, и это представляет трудности при проведении дифференциального диагноза. Выявляемое на фоне некоторых вирусных инфекций повышение уровня антител к фосфолипидам (как правило, транзиторное) крайне редко сопровождается тромботическими осложнениями. Это связывают с различиями в иммунологических свойствах антител при антифосфолипидном синдроме и инфекционных заболеваниях: у больных с антифосфолипидным синдромом формируются β_2 -гликопротеин-I-зависимые антитела. Клиническим проявлением глобальной церебральной ишемии у ребенка стали неонатальные полиморфные судороги, купировать которые удалось вальпроевой кислотой, а к 7-ми месяцам жизни церебральная симптоматика ребенка проявилась тяжелым неврологическим дефицитом в виде синдрома спастического церебрального паралича с отставанием психомоторного развития и вторичным микроцефальным синдромом.

Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует сложность клинической картины и дифференциального диагноза у новорожденного, рожденного у матери с антифосфолипидным синдромом. Имеющиеся сведения дают основание рассматривать антифосфолипидный синдром матери как ведущий патофизиологический механизм тяжелого внутриутробного гипоксически-ишемического повреждения головного мозга у ребенка вследствие хронической фетоплацентарной недостаточности, обусловленной васкулопатией сосудов плаценты. Безусловный клинический интерес представляет заключение нейровизуализирующего исследования. Большая площадь поражения вещества головного мозга не исключает глобальную церебральную ишемию в результате указанного механизма. Безусловно, для достоверности диагноза антифосфолипидного синдрома требуются наблюдение и контроль клинико-лабораторных показателей. Все изложенное обуславливает необходимость дальнейшего изучения патогенеза, клинических проявлений, диагностики антифосфолипидного синдрома у новорожденных и детей раннего возраста, и делает перспективным поиск средств, направленных на профилактику развития заболевания. Для решения этой мультидисциплинарной проблемы следует объединить усилия специалистов различных областей медицины — неонатологов, ревматологов, неврологов, акушеров-гинекологов, иммунологов, гематологов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Fleetwood T., Cantello R., Comi C. Antiphospholipid Syndrome and the Neurologist: From Pathogenesis to Therapy. *Front Neurol* 2018; 26(9): 1001. DOI: 10.3389/fneur.2018.01001
2. Mayer M., Cerovec M., Rados M., Cikes N. Antiphospholipid syndrome and central nervous system. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112(7): 602–608. DOI: 10.1016/j.clineuro.2010.03.023

3. *Abou-Nassar K., Carrier M., Ramsay T., Rodger M.A.* The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2011; 128(1): 77–85. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.02.006
4. *Benedetto C., Marozio L., Tavella A.M., Salton L., Grivon S., Di Giampaolo F.* Coagulation disorders in pregnancy: acquired and inherited thrombophilias. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1205: 106–117. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05674.x
5. *Topel C.H., Brey R.L.* Antiphospholipid Antibody Syndrome. In: *Primer on Cerebrovascular Diseases* (Second edition). L.R. Caplan, J. Biller, M.C. Leary, E.H. Lo, A.J. Thomas, M. Yenari et al. (eds). San Diego: Academic Press, 2017; 590–594. DOI: 10.1016/B978-0-12-803058-5.00116-8
6. *Tokushige S., Matsumoto H., Takemura T., Igeta Y., Hashida H.* Secondary hypertrophic pachymeningitis in antiphospholipid syndrome. *J Neuroimmunol* 2012; 250(1–2): 115–117. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2012.05.006
7. *Müller-Calleja N., Rossmann H., Müller C., Wild P., Blankenberg S., Pfeiffer N. et al.* Antiphospholipid antibodies in a large population-based cohort: genome-wide associations and effects on monocyte gene expression. *Thromb Haemost* 2016; 116(1): 115–123. DOI: 10.1160/TH15-12-0947
8. *Berman H., Ugarte-Gil M.F., Espinosa G., Tässies D., Monteagudo J., Reverter J.C. et al.* Can inherited thrombophilia modulate the clinical phenotype of patients with antiphospholipid syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(6): 926–932.
9. *Sebastiani G.D., Iuliano A., Cantarini L., Galeazzi M.* Genetic aspects of the antiphospholipid syndrome: An update. *Autoimmun Rev* 2016; 15(5): 433–439. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.01.005
10. *Tanimura K., Jin H., Suenaga T., Morikami S., Arase N., Kishida K. et al.* β 2-Glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. *Blood* 2015; 125(18): 2835–2844. DOI: 10.1182/blood-2014-08-593624
11. *Новик Г.А., Аббакумова Л.Н., Кикнадзе К.Г.* Антифосфолипидный синдром у детей. Медицина неотложных состояний 2011; 37(6): 9–12. [*Novik G. A., Abba-kumova L.N., Kiknadze K.G.* Antiphospholipid syndrome in children. *Meditsina neotlozhnyh sostoyanii* 2011; 37(6): 9–12. (In Russ.)]
12. *Rana A., Musto A.E.* The role of inflammation in the development of epilepsy. *J Neuroinflammation* 2018; 15(1): 144. DOI: 10.1186/s12974-018-1192-7
13. *Saliba E., Debillon T., Auvin S., Baud O., Biran V., Chabernaud J.-L. et al.* Neonatal arterial ischemic stroke: Review of the current guidelines. *Arch Pediatr* 2017; 24(2): 180–188. DOI: 10.1016/j.arcped.2016.11.005
14. *Gordon O., Almagor Y., Fridler D., Mandel A., Qutteineh H., Yanir A. et al.* De novo neonatal antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44(2): 241–245. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.003
15. *Jasoni C.L., Sanders T.R., Kim D.W.* Do all roads lead to Rome? The role of neuro-immune interactions before birth in the programming of offspring obesity. *Frontiers in Neuroscience* 2015; 9: 455. DOI: 10.3389/fnins.2014.00455
16. *Ruiz-Irastorza G., Crowther M., Branch W., Khamashta M.A.* Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376(9751): 1498–1509. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60709-X
17. *Lockshin M.D., Kim M., Laskin C.A., Guerra M., Branch D.W., Merrill J. et al.* Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2012; 64(7): 2311–2318. DOI: 10.1002/art.34402
18. *Moroni G., Doria A., Giglio E., Tani C., Zen M., Strigini F. et al.* Fetal outcome and recommendations of pregnancies in lupus nephritis in the 21st century. A prospective multicenter study. *J Autoimmun* 2016; 74: 6–12. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.07.010
19. *Ergaz Z., Ornoy A.* Perinatal and early postnatal factors underlying developmental delay and disabilities. *Dev Disabil Res Rev* 2011; 17(2): 59–70. DOI: 10.1002/ddrr.1101
20. *Canaud G.* New insights in the antiphospholipid syndrome associated vasculitis: the role of the AKT/mTORC pathway. *Rev Med Interne* 2015; 36(7): 439–443. DOI: 10.1016/j.revmed.2015.02.006
21. *Гайнетдинова Д.Д., Тухфатуллина С.И.* Клиническое и доплерографическое исследование женщин с цефалгией и антифосфолипидным синдромом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2019; 119(7): 34–39. [*Gaynetdinova D.D., Tuhfatullina S.I.* Clinical and dopplerography study of women with cephalgia and antiphospholipid syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2019; 119(7): 34–39. (In Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro201911907148
22. *Di Prima F.A., Valenti O., Hyseni E., Giorgio E., Faraci M., Renda E. et al.* Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *J Prenat Med* 2011; 5(2): 41–53.

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Оккультная бактериемия как одно из проявлений инвазивной пневмококковой инфекции

Х.С. Хаертынов¹, В.А. Анохин¹, С.В. Халиуллина¹, П.Н. Емельянова², Т.Г. Степанова², А.Х. Булатова¹

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

Occult bacteremia as a manifestation of invasive pneumococcal infection

Kh.S. Khaertynov¹, V.A. Anokhin¹, S.V. Khaliullina¹, P.N. Emelyanova², T.G. Stepanova², A.Kh. Bulatova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;
²Agaphonov Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan, Russia

Цель исследования. Описание случая оккультной бактериемии, обусловленной *Streptococcus pneumoniae*.

Результаты. У ребенка 1 года 1 мес была диагностирована пневмококковая инфекция, протекавшая без очага инфекции. В результате исследований у ребенка были исключены очаги инфекции, характерные для пневмококковой инфекции, а выделение из крови *St. pneumoniae* позволило диагностировать оккультную бактериемию. Несмотря на бактериемию и признаки системного воспалительного ответа, отсутствие тяжелых клинических проявлений и признаков полиорганной недостаточности дало основание исключить сепсис.

Заключение. Представленный случай показывает, что проведение бактериологического исследования крови у детей с лихорадкой без очага инфекции с выраженными воспалительными изменениями в крови имеет большое диагностическое значение и позволяет назначить эффективную специфическую антибактериальную терапию.

Ключевые слова: дети, бактериемия, пневмококковая инфекция, очаги инфекции, антибиотикотерапия.

Для цитирования: Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Халиуллина С.В., Емельянова П.Н., Степанова Т.Г., Булатова А.Х. Оккультная бактериемия как одно из проявлений инвазивной пневмококковой инфекции. Клинический случай. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 215–218. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–215–218

Objective. To describe a case of occult bacteremia caused by *Streptococcus pneumoniae*.

Results. A 1 year and 1 month old child was diagnosed with pneumococcal infection without a focus of infection. After examination of the child, the doctors excluded foci of infection characteristics of pneumococcal infection, and the discharge of *St. pneumoniae* from the blood enabled to diagnose occult bacteremia. Despite bacteremia and signs of systemic inflammatory response, the absence of severe clinical manifestations and signs of multiple organ failure gave grounds to exclude sepsis.

Conclusion. This case demonstrates that bacteriological blood test in children with fever and without a focus of infection with pronounced inflammatory changes in the blood has important diagnostic value and helps to prescribe effective specific antibacterial therapy.

Key words: children, bacteremia, pneumococcal infection, foci of infection, antibiotic therapy.

For citation: Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Emelyanova P.N., Stepanova T.G., Bulatova A.Kh. Occult bacteremia as a manifestation of invasive pneumococcal infection. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 215–218 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–215–218

Среди инфекционных заболеваний у детей раннего возраста наибольшую актуальность представляют тяжелые бактериальные инфекции [1]. В их число обычно включают сепсис, септический шок, бактериальные менингиты, пневмонии, инфекции мочевых путей, остеомиелит, бактериальные гастроэнтериты, септический артрит и оккультную бактериемию (бактериальную инфекцию с бактериемией

без установленного очага инфекции) [1]. Из всего перечисленного именно с оккультной бактериемией связаны наибольшие диагностические трудности. Это объясняется в первую очередь неспецифической симптоматикой данной клинической формы. Фактически все ограничивается лихорадкой, интоксикацией и бактериемией в отсутствие очага инфекции [2]. Тем не менее именно оккультную бактериемию

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Хаертынов Халит Саубанович – к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9013-4402
e-mail: khalit65@rambler.ru

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

Халиуллина Светлана Викторовна – д.м.н., проф., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-7763-5512

Булатова Асия Халитовна – врач–ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6167-1882
420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Емельянова Полина Николаевна – зав. отделением Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова
Степанова Татьяна Геннадьевна – врач-инфекционист Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова
420140 Казань, пр. Победы, д. 83

мы можем рассматривать в качестве своеобразной «предтечи» тяжелого, угрожающего жизни процесса (сепсиса, шока, менингита, пневмонии). Частота оккультной бактериемии у детей 3–36-месячного возраста, как показывает статистика, колеблется в диапазоне 3–11% [3].

Streptococcus pneumoniae — самая частая причина оккультной бактериемии, составляющая примерно 50–90% всех зарегистрированных случаев этой клинической формы [4, 5]. С началом использования конъюгированной пневмококковой вакцины частота инвазивных вариантов инфекции, вызванной *St. pneumoniae*, заметно снизилась, но пневмококк остается одним из лидеров в списке причин генерализованных бактериальных процессов [6]. Это лишний раз подчеркивает значение методов лабораторной диагностики в том числе в ситуациях, связанных с «лихорадкой неясного генеза» у детей. В отечественной литературе подобного рода описания встречаются нечасто. Поэтому мы сочли возможным привести в качестве примера один из случаев пневмококковой инфекции у ребенка 1 года 1 мес, протекавшей без четко установленного локального очага заболевания.

Больной Ф., 1 год 1 мес поступил в инфекционную больницу на 3-й день болезни с диагнозом: острая респираторная вирусная инфекция, трахеит. Пневмония? Заболел остро, появилось покашливание, повысилась температура тела до 39,5 °С. Дома все члены семьи здоровы, в контакте с инфекционными больными пациент не был.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, 2-х родов на сроке 40 нед, родился с массой 3700 г, оценкой по шкале Апгар 8 баллов. Из роддома выписан на 3-й день. Рос и развивался соответственно возрасту. Масса тела при госпитализации в стационар 12 кг. Прививки сделаны по календарю. Среди перенесенных заболеваний — частые острые респираторные вирусные инфекции.

Состояние при госпитализации средней тяжести за счет синдрома интоксикации, катарального синдрома. Температура тела 37,7 °С. Сознание ясное, менингеальные знаки отрицательные, очаговой неврологической симптоматики нет. Голова гидроцефальной формы. Кожные покровы физиологической окраски, сыпи нет. В зеве умеренно выраженная гиперемия миндалин и задней стенки глотки. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание затруднено. Отмечался малопродуктивный кашель. Дыхание проводилось по всем полям, выслушивались сухие хрипы. Тоны сердца ритмичные, ясные. Частота сердечных сокращений 122 в минуту, частота дыхания 22 в минуту. Насыщение артериальной крови кислородом (SpO₂) 99%. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Суставы не изменены.

В общем анализе крови в день госпитализации: эритроциты 4,7·10¹²/л, гемоглобин 100 г/л, лей-

коциты 35,6·10⁹/л, нейтрофилы палочкоядерные 6%, сегментоядерные 77%, эозинофилы 3%, моноциты 3%, лимфоциты 11%, тромбоциты 343·10⁹/л, СОЭ 33 мм/ч. В общем анализе мочи: относительная плотность 1,020, рН 5, белок не определялся, лейкоцитов 1–2 в поле зрения. Назначено лечение: цефотаксим внутримышечно, инфузионная терапия.

В биохимическом анализе крови, выполненном на 2-й день госпитализации: общий билирубин 3,6 ммоль/л, прямой билирубин 2,5 ммоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛАТ) 8 ед/л, аспаратаминотрансфераза (АсАТ) 32 ед/л, общий белок 70 г/л, глюкоза 6,2 ммоль/л, мочевины 2,7 ммоль/л, креатинин 15 мкмоль/л, С-реактивный белок (СРБ) 81 мг/л. Проведена рентгенография органов грудной клетки, на которой инфильтративных изменений не выявлено.

В связи с выраженными воспалительными изменениями в крови (лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение СОЭ и СРБ), сохраняющейся лихорадкой и отсутствием установленных очагов инфекции возникло предположение о течении бактериального менингита. На 3-й день госпитализации выполнена люмбальная пункция: спинномозговая жидкость вытекала частыми каплями, прозрачная, количество клеток составило 1/мм³, уровень белка 0,31 г/л, глюкозы 3,5 ммоль/л. Бактериологическое исследование (посев) спинномозговой жидкости на стерильность роста микрофлоры не выявило. В то же время методом ПЦР в спинномозговой жидкости определена ДНК *St. pneumoniae*. В посевах крови выделен *St. pneumoniae*. Бактериологическое исследование (посев) мочи на стерильность дал отрицательный результат. С учетом полученных результатов был определен рабочий диагноз: пневмококковая инфекция без установленного очага инфекции. Лечение на данном этапе включало антибактериальную терапию цефотаксимом и ванкомицином в возрастной дозировке, инфузии глюкозо-солевых растворов, IgM-обогащенного внутривенного иммуноглобулина.

На 5-й день госпитализации выраженность воспалительных изменений в общем анализе крови снизилась: количество лейкоцитов составило 16,9·10⁹/л, из них палочкоядерные нейтрофилы 0, сегментоядерные 24%, эозинофилы 2%, моноциты 8%, лимфоциты 66%, эритроциты 4,9·10¹²/л, гемоглобин 101 г/л, тромбоциты 400·10⁹/л, СОЭ 42 мм/ч. На 7-й день госпитализации была проведена компьютерная томография головного мозга, по результатам которой очагов патологической плотности, накопления контрастного вещества не выявлено; дифференциация серого и белого вещества сохранена, боковые желудочки правильной формы, симметричные, расширены до 11 мм на уровне тел, до 13 мм — на уровне задних рогов, без признаков отека, III желудочек — 7 мм, IV — без особенностей. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек патологических изменений не выявило.

Температура тела нормализовалась на 13-й день от начала заболевания и 10-й день госпитализации. Менингеальные знаки на протяжении всего заболевания были отрицательными. В биохимическом анализе крови, выполненном на 9-й день госпитализации: общий билирубин 6,1 ммоль/л, прямой билирубин 2,5 ммоль/л, АлАТ 9 ед/л, АсАТ 40 ед/л, общий белок 78 г/л, глюкоза 4,5 ммоль/л, мочевины 2,5 ммоль/л, креатинин 47 мкмоль/л, СРБ 3,8 мг/л. В общем анализе крови на 15-й день госпитализации: эритроциты $4,9 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин 101 г/л, лейкоциты $11,7 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные 30%, эозинофилы 1%, моноциты 7%, лимфоциты 61%, тромбоциты $368 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 10 мм/ч. Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии на 19-й день госпитализации.

В описываемом случае у ребенка развилась пневмококковая инфекция без четкого воспалительного очага. По нашему мнению, данная клиническая ситуация может быть обозначена как оккультная бактериемия. Как известно, пневмококковая инфекция характеризуется разнообразием клинических проявлений, при этом наиболее часто регистрируемой клинической формой является пневмония [7]. Однако в описываемом случае ни клинических, ни рентгенологических признаков поражения органов дыхания выявлено не было. Другая манифестная форма инфекции – менингит, причем *St. pneumoniae* рассматривается в качестве одной из наиболее распространенных причин бактериальных менингитов, отличающихся и длительным течением и сравнительно частым развитием осложнений [8–10]. В приведенном случае у ребенка из спинномозговой жидкости была выделена ДНК *St. pneumoniae*. Отсутствие менингеальных симптомов, воспалительных изменений в спинномозговой жидкости не позволило рассматривать наблюдаемое явление как проявление бактериального менингита. Обнаружение как самого возбудителя, так и его ДНК в спинномозговой жидкости мы считаем лишь свидетельством инвазивной пневмококковой инфекции. В такого рода ситуации возбудителя находят в различных тканях и биологических жидкостях организма (бактериемия, бактериоракция, бактериурия).

Следует заметить, что в литературе имеются описания случаев развития так называемых бактериальных менингитов без плеоцитоза [11–13]. По мнению D.B. Polk и R.W. Steele [11], частота такого рода процессов при менингитах у детей составляет 0,5–12%.

Основная причина, по которой возможно их развитие, – нейтропения [12]. S.A. Lukes и соавт. [14] считают, что в 45% случаев инфекции центральной нервной системы у пациентов с нейтропенией протекают без развития плеоцитоза. Мы не станем оспаривать это утверждение, только хотим отметить, что в приведенном нами случае нейтропения не была выявлена.

Таким образом, в результате исследований у ребенка были исключены наиболее вероятные локальные очаги заболевания, характерные для пневмококковой инфекции, а данный клинический вариант мы обозначили как оккультную бактериемию. Несмотря на бактериемию и признаки системного воспалительного ответа, отсутствие тяжелых клинических проявлений и признаков полиорганной недостаточности позволило исключить сепсис. Как известно, полиорганная недостаточность в сочетании с установленной инфекцией служат ключевыми критериями диагностики сепсиса [15].

Согласно предложенному L.G. Baraff (2008) [3] алгоритму обследования детей в возрасте 3–36 мес, госпитализируемых с лихорадкой без очага инфекции, к основным направлениям диагностического поиска относятся оценка выраженности воспалительной реакции крови по числу лейкоцитов и нейтрофилов, уровень СРБ или прокальцитонина, бактериологическое исследование кала, мочи и крови, а также по показаниям – рентгенография органов грудной клетки и люмбальная пункция [3]. Аналогичные критерии диагностики (известные в литературе как бостонские, филадельфийские и рочестерские) используются при обнаружении лихорадки без очага инфекции у детей первых 3 мес жизни [1]. Цель диагностического поиска – установление этиологии заболевания, локализация возможного воспалительного очага и принятие решения о необходимости антибактериальной терапии. Препаратами первой линии терапии при пневмококковой инфекции, как известно, служат β-лактамы [7]. Однако при инвазивных формах терапии рекомендуется проводить цефалоспорины третьего поколения и/или ванкомицином [16, 17]. В нашем случае именно комбинированная терапия цефотаксимом с ванкомицином позволила добиться положительного исхода заболевания.

Приведенный случай показывает, что бактериологическое исследование крови у детей с лихорадкой без очага инфекции с выраженными воспалительными изменениями в крови имеет большое диагностическое значение и позволяет обеспечить эффективную антибактериальную терапию.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Filho E.M., de Carvalho W.B. Current management of occult bacteremia in infants. *J Pediatr (Rio J)* 2015; 91(6): S61–S66. DOI: 10.1016/j.jpmed.2015.06.004
2. Arora R., Mahajan P. Evaluation of child with fever without source: review of literature and update. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60: 1049–1062. DOI: 10.1016/j.pcl.2013.06.009

3. Baraff L.J., Bass J.W., Fleisher G.R., Klein J.O., McCracken G.H., Powell K.R. et al. Practice Guideline for the Management of Infants and Children 0 to 36 Months of Age With Fever Without Source. *Ann Emerg Med* 1993; 22(7): 1198–1210. DOI: 10.1016/s0196-0644(05)80991-6
4. Jaffe D.M., Tanz R.R., Davis A.T., Henretig F., Fleisher G. Antibiotic administration to treat possible occult bacteremia in febrile children. *N Engl J Med* 1987; 317: 1175–1180.
5. Bass J.W., Steele R.W., Wittler R.R., Weisse M.E., Bell V., Heisser A.H. et al. Antimicrobial treatment of occult bacteremia: a multi-center cooperative study. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 466–473.
6. Gomez B., Hernandez-Bou S., Garcia-Garcia J.J., Mintegi S. Bacteremia in previously healthy children in emergency departments: clinical and microbiological characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 453–460. DOI: 10.1007/s10096-014-2247-z
7. Баранов А.А., Таточенко В.К. Клинические рекомендации. Педиатрия (Пневмония у детей). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005; 28. [Baranov A.A., Tatchenko V.K. Clinical guidelines. Pediatrics (Pneumonia in children). М.: GEOTAR-Media, 2005; 28. (in Russ.)]
8. Van de Beek D., Cabellos C., Dzupova O., Esposito S., Klein M., Kloek A.T. et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016; 22(S3): S37–S62. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.01.007
9. Brouwer M.C., Tunkel A.R., van de Beek D. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23(3): 467–492. DOI:10.1128/CMR.00070-09
10. Arditi M., Mason E.O.Jr., Bradley J.S., Tan T.Q., Barson W.J., Schutze G.E. et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics* 1998; 102(5): 1087–1097. DOI: 10.1542/peds.102.5.1087
11. Polk D.B., Steele R.W. Bacterial meningitis presenting with normal cerebrospinal fluid. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 1040–1042.
12. Domingo P., Mancebo J., Blanch L., Coll P., Net A., Nolla J. Bacterial meningitis with “normal” cerebrospinal fluid in adults: A report on five cases. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 115–116.
13. Hase R., Hosokawa N., Yaegashi M., Muranaka K. Bacterial meningitis in the absence of cerebrospinal fluid pleocytosis: A case report and review of the literature. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014; 25(5): 249–251. DOI: 10.1155/2014/568169
14. Lukes S.A., Posner J.B., Nielsen S., Armstrong D. Bacterial infections of the CNS in neutropenic patients. *Neurol* 1984; 34: 269–275.
15. Лекманов А.У., Миронов П.И., Руднов В.А., Кулабухов В.В. Современные дефиниции и принципы интенсивной терапии сепсиса у детей. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2018; 15(4): 61–69. DOI 10.21292/2078-5658-2018-15-4-61-69 [Lekmanov A.U., Mironov P.I., Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. Modern definitions and principles of intensive care for sepsis in children. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii* (Bulletin of Anesthesiology and Intensive Care) 2018; 15(4): 61–69. (in Russ.)]
16. Knapp K.M., Schutze G.E. The Approach to Treatment of Invasive Pneumococcal Disease in the 1990s. *J Ark Med Soc* 1997;94(6):263–266.
17. American academy of pediatrics. Therapy for Children With Invasive Pneumococcal Infections. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 1997; 99(2): 289–299.

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Инфицирование носоглотки монозиготных близнецов вирусом Эпштейна–Барр

С.В. Халиуллина^{1,2}, Е.М. Покровская², В.А. Анохин¹, Х.С. Хаертынов¹, К.Р. Халиуллина¹,
Е.Е. Хасанова³

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

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

³ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова»
Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Monozygous twins with Epstein–Barr infection in the nasopharynx

S.V. Khaliullina^{1,2}, E.M. Pokrovskaya², V.A. Anokhin¹, Kh.S. Khaertynov¹, K.R. Khaliullina¹,
E.E. Khasanova³

¹Kazan Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

³Agaphonov Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan, Russia

Приведено клиническое наблюдение за монозиготными близнецами с гипертрофией органов лимфоглоточного кольца. Результаты обследования выявили наличие у обоих пациентов IgG к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр. У одного из близнецов дополнительно выделена ДНК вируса Эпштейна–Барр в смыве из ротоглотки. Именно этот ребенок предъявлял жалобы, характерные для больных с аденоидными вегетациями, и нуждался в хирургическом лечении (эндоскопическая шейверная аденотомия и радиоволновая двусторонняя тонзиллотомия). Обследование второго близнеца в целях выявления ДНК вируса Эпштейна–Барр в ротоглотке на момент первичного обследования и в отсутствие жалоб дало отрицательный результат. У этого пациента диагностированы аденоиды 1–2-й степени. Появившиеся в течение последующего года наблюдения жалобы у второго близнеца с ранее отрицательными результатами на маркеры активной вирусной инфекции Эпштейна–Барр послужили поводом для повторного специфического лабораторного обследования. В смыве из ротоглотки этого ребенка была обнаружена ДНК вируса Эпштейна–Барр. Результаты наблюдения с использованием близнецового метода контроля по партнеру позволили продемонстрировать значимость инфицирования вирусом Эпштейна–Барр в патогенезе и клинических проявлений хронических заболеваний органов лимфоглоточного кольца у детей.

Ключевые слова: дети, гипертрофия органов лимфоглоточного кольца, вирус Эпштейна–Барр, близнецовый метод контроля по партнеру, лечение.

Для цитирования: Халиуллина С.В., Покровская Е.М., Анохин В.А., Хаертынов Х.С., Халиуллина К.Р., Хасанова Е.Е. Инфицирование носоглотки монозиготных близнецов Эпштейна–Барр вирусом. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(5): 219–222. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-219-222

The article describes a clinical case of monozygotic twins with hypertrophy of the organs of the lymphopharyngeal ring. The examination revealed IgG to the Epstein–Barr virus capsid antigen in both patients. One twin had Epstein–Barr virus DNA in the sample from the oropharynx. It was this child who had complaints typical of patients with adenoid vegetation, and he required surgical treatment (endoscopic shaver adenotomy and radio wave bilateral tonsillectomy). At the time of the initial examination and in the absence of complaints the second twin revealed no DNA of Epstein–Barr virus in the oropharynx. This patient was diagnosed with adenoids of 1–2 degree. Due to the complaints of the second twin that appeared during the following year of observation, with previously negative results on active Epstein–Barr virus markers served as the reason for a repeated specific laboratory examination. Epstein–Barr virus DNA was found in a sample from this child's oropharynx. This case using the twin control method by partner enabled us to demonstrate the significance of Epstein–Barr virus in the pathogenesis and clinic manifestations of chronic diseases of the lymphopharyngeal ring organs in children.

Key words: children, hypertrophy of the lymphopharyngeal ring organs, Epstein–Barr virus, twin control method by partner, treatment.

For citation: Khaliullina S.V., Pokrovskaya E.M., Anokhin V.A., Khaertynov Kh.S., Khaliullina K.R., Khasanova E.E. Monozygous twins with Epstein–Barr infection in the nasopharynx. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2020; 65:(5): 219–222 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-219-222

© Коллектив авторов, 2020

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

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

Хаертынов Халил Саубанович – к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000-0001-7763-5512

Халиуллина Карина Равиловна – студент Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-7327-7025

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Покровская Елена Михайловна – к.м.н., доц. кафедры хирургии, акушерства и гинекологии Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета,

ORCID: 0000-0001-9437-4895

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Хасанова Елена Евгеньевна – к.м.н., врач-инфекционист Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова 420140 Казань, Проспект Победы, д. 83

Распространенность вирусной инфекции Эпштейна–Барр исключительно велика [1, 2]. При всей вариабельности этого показателя в разных географических регионах следует признать, что в целом практически все взрослое население имеет антитела к этому возбудителю. Тропность вируса к органам и системам определяет широкий спектр проявлений заболевания: от бессимптомного носительства, инфекционного мононуклеоза, рекуррентных респираторных заболеваний до тяжелых поражений печени, центральной нервной системы, злокачественных новообразований. В работах отечественных ученых было показано, что инфицирование вирусом Эпштейна–Барр может клинически проявляться острыми респираторными инфекциями, анемией, функциональными расстройствами сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, хронической ЛОР-патологией [3–5].

Как показали многочисленные наблюдения, возможные проявления так называемой первой встречи с вирусом Эпштейна–Барр определяются рядом причин: состоянием иммунной системы, возрастом, расовой принадлежностью и пр. [1]. Обычно заражение не формирует клиническую симптоматику, поэтому остается не распознанным и не регистрируется. Такой вариант первичного инфицирования составляет в среднем 50–60%. Вместе с тем исследования показали, что ряд таких неспецифических с позиций современной инфектологии состояний, как рекуррентные респираторные заболевания, длительный субфебрилитет, гипертрофия тканей лимфоэпителиального глоточного кольца, хронический лимфопролиферативный синдром, ассоциированы с вирусом Эпштейна–Барр [1–7].

Частым вариантом течения вирусной инфекции Эпштейна–Барр является выделение вируса со слизистой оболочки верхних дыхательных путей либо из слюны, что, как правило, не сопровождается жалобами пациентов. Как относиться к этому феномену? Считать ли его просто «лабораторной находкой», патологическим состоянием, которое может привести к развитию клинически выраженного заболевания, неблагоприятным фоном для развития тяжелой патологии в будущем? Однозначного ответа на этот вопрос пока нет.

В соответствии с одной из точек зрения причиной гипертрофии лимфоидной ткани носоглотки как у детей, так и у взрослых, является ее реакция на инфицирование вирусом Эпштейна–Барр [3–5]. Это вполне объяснимо, поскольку персистенция вируса способствует подавлению механизмов апоптоза клеток лимфоидного ряда, что способствует гиперплазии ткани глоточной и небных миндалин [6, 7]. Интересны работы отечественных оториноларингологов [5], в которых показана связь вирусной инфекции Эпштейна–Барр с хронической патологией лимфоэпителиального глоточного кольца у детей.

Оценка вклада различных факторов в формирование изучаемой патологии проводится с помощью разного рода методических приемов. Тем не менее эталонными принято считать методы, построенные на изучении реакций близнецов. Монозиготные близнецы, имеющие одинаковый генотип, представляют в этом плане уникальный материал. Исследования с участием таких пациентов проводятся в первую очередь для оценки влияния внешних факторов на организм и на динамику патологического процесса. В этом случае учитывается воздействие какого-либо экзогенного фактора (в том числе перспективного терапевтического вмешательства) только на одного человека из монозиготной близнецовой пары. Другой близнец выступает в роли своего рода контроля. Этот подход называется «близнецовый метод контроля по партнеру» [8]. Метод хорош еще и тем, что в условиях ограниченных возможностей оценки эффективности применения тех или иных лечебных мероприятий дает возможность убедиться в их действительной полезности.

Приводим клиническое наблюдение. В клинику «Март» г. Казань обратились монозиготные близнецы Н.Я. и К.Я. 2010 г. рождения. На момент первого обращения пациентам было 7 лет. Пациент Н.Я. предъявлял жалобы на постоянную заложенность носа, храп, частые ОРВИ, пациент К.Я. — жалобы на периодически возникающие острые респираторные заболевания (не более 3–4 эпизодов за год).

Анамнез жизни: дети от первой беременности, аллергологический и наследственный анамнез не отягощены, физическое, половое и нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Из перенесенных заболеваний: острые респираторные и кишечные инфекции, ветряная оспа. Оба мальчика состоят на учете у кардиолога с диагнозами: малые аномалии развития сердца, дополнительная хорда левого желудочка, у К.Я. — дополнительно открытое овальное окно.

ЛОР-статус Н.Я.: эндоскопический осмотр полости носа и носоглотки проводился под аппликационной анестезией 10% Sol. lidocaini эндоскопом 2,7 мм 0°. Слизистая оболочка полости носа и носоглотки физиологической окраски, выделений в полости носа и в носоглотке нет. Определяются рыхлые аденоидные вегетации 3-й степени, отечные перитубарные валики. Фарингоскопически определяются гипертрофия небных миндалин 3-й степени, лакуны небных миндалин свободные. Отоскопия: барабанные перепонки серые, втянутые. Слуховые трубы при продувании проходимы.

Больной К.Я.: эндоскопически слизистая оболочка физиологической окраски, носовые ходы свободные, в носоглотке — аденоидные вегетации 1–2-й степени, устья слуховых труб проходимы. Фарингоскопически определяются небные миндалины на уровне небных дужек, лакуны свободные. Отоскопия: барабанные перепонки серые, опознавательные знаки четкие.

У обоих пациентов взят материал стерильным тампоном с поверхности глоточной миндалины для определения ДНК наиболее актуальных в данной ситуации лимфотропных герпесвирусов — Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) — методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Генетический материал тех же герпесвирусов определяли в крови обследуемых детей (ДНК методом ПЦР). Кроме того, у пациентов взят биологический материал из зева и носа для определения бактериальной микрофлоры. Дополнительно для подтверждения предполагаемой этиологии заболевания в крови детей определяли антитела к антигенам вирусов (к капсидному и раннему антигенам вируса Эпштейна–Барр и цитомегаловируса) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Все лабораторное исследование проводилось на базе клинико-диагностических лабораторий — СИТИЛАБ (Казань) и МЦ Айболит (Казань).

Обследование пациентов для выявления антител к цитомегаловирусу и вирусу герпеса человека 6-го типа (ПЦР и ИФА) дало отрицательные результаты. ДНК вируса Эпштейна–Барр в крови детей также обнаружена не была. Результат бактериологического исследования был отрицательным у обоих мальчиков. Со слизистой оболочки ротоглотки Н.Я. выделена ДНК вируса Эпштейна–Барр, тогда как у К.Я. результат был отрицательным.

Методом ИФА у мальчиков определяли антитела к вирусу Эпштейна–Барр (anti-EBV-IgM VCA, anti-EBV-IgG VCA и anti-EBV-IgG EA) и цитомегаловирусу (anti-CMV-IgM), ассоциированных с острым процессом. К сожалению, на момент обследования пациентов возможности серологического подтверждения активной инфекции вируса герпеса человека 6-го типа не было, поэтому наличие активной инфекции оценивали по результату ПЦР. Данные приведены в таблице.

Результаты лабораторного обследования близнецов показали, что оба ребенка были инфицированы вирусом Эпштейна–Барр (см. таблицу), причем от момента заражения прошло не менее 6 мес,

Таблица. Результаты лабораторного обследования близнецов
Table. Results of laboratory examination of twins

| Маркер инфекции | Н.Я. | К.Я. |
|---|-------------------|---------------|
| ДНК ЭБВ в смыве из ротоглотки до лечения | Обнаружена | Не обнаружена |
| ДНК ЦМВ в смыве из ротоглотки до лечения | Не обнаружена | Не обнаружена |
| ДНК ВГЧ-6 в смыве из ротоглотки до лечения | Не обнаружена | Не обнаружена |
| IgM (anti-EBV-IgM) к капсидному белку (VCA) | Не обнаружен | Не обнаружен |
| IgG к раннему антигену (EA) | Не обнаружен | Не обнаружен |
| IgG (anti-EBV-IgG) к капсидному белку (VCA) | 1.35* | 4.31 |
| anti-CMV-IgM | Не обнаружен | Не обнаружен |

*Коэффициент позитивности (КП), нормальное значение 0.00–1.00. ЭБВ — Эпштейна–Барр вирус (EBV); ЦМВ — цитомегаловирус (CMV); ВГЧ — вируса герпеса человека.

что в целом совпадает с давностью появления жалоб. Сопоставление данных ЛОР-осмотра, последовавшей затем эндоскопии с результатами лабораторного обследования позволило предположить, что персистенция вируса Эпштейна–Барр и гипертрофия миндалин (у Н.Я. — 3-й степени, у К.Я. — 1–2-й степени) — взаимосвязанные процессы.

Под наркозом пациенту Н.Я. выполнена эндоскопическая аденотонзиллотомия. Послеоперационный период протекал без осложнений. В послеоперационном периоде Н.Я. получил лечение препаратом Инозин пранобекс в соответствии с инструкцией (два курса по 10 дней с интервалом 8 дней, в дозе 250 мг 4 раза в день). При повторном исследовании ДНК вируса Эпштейна–Барр методом ПЦР получен отрицательный результат. Через год после операции проведена диагностическая эндоскопия — носоглотка свободная.

Ребенок К.Я. также наблюдался в динамике. Он получил стандартное лечение (местные антисептики, физиопроцедуры). Противовирусные препараты в терапии не использовались, поскольку ДНК герпесвирусов в крови и ротоглотке обнаружены не были. При повторном осмотре через год выявлены аденоиды 1-й степени. В течение последующего года у К.Я. появились жалобы на заложенность носа, затруднение носового дыхания, храп по ночам. При осмотре выявлены признаки гипертрофии носоглоточной миндалины 2–3-й степени. Ребенок вновь обследован в целях выявления герпесвирусов: в смыве из ротоглотки обнаружена ДНК вируса Эпштейна–Барр. Повторный забор материала из зева и носа для бактериологического исследования не выявил диагностически значимой микрофлоры. Такая динамика изменений в носоглотке и обнаружение ДНК потенциального возбудителя укрепили нашу уверенность в связи этих двух природных феноменов: инфицирования вирусом Эпштейна–Барр и гипертрофии носоглоточной миндалины.

Очевидно, что мы имеем дело с хронической вирусной инфекцией Эпштейна–Барр, манифестирующей в данном случае воспалительной патологией

носоглотки. Дополнительным аргументом в данном случае может служить также то, что назначение одному из близнецов противовирусного лечения обеспечило saniрующий эффект и способствовало купированию воспалительных явлений.

Вопрос о необходимости хирургического удаления аденоидных вегетаций и тонзиллярных миндалин активно обсуждается. В июле 2018 г. были опубликованы результаты большого многоцентрового исследования, посвященного изучению ассоциации долгосрочного риска респираторных, аллергических и инфекционных заболеваний с удалением аденоидов и тонзиллярных миндалин у детей [9]. Авторы

показали, что потенциальное воздействие тонзилэктомии и аденоидэктомии на абсолютный риск развития заболеваний верхних дыхательных путей было существенным и это определяет необходимость поиска альтернативных вариантов лечения такого рода состояний.

Безусловно, единичные наблюдения не позволяют делать однозначных выводов и рекомендаций. Тем не менее очевидно и то, что дальнейшее изучение влияния герпесвирусов на формировании хронической ЛОР-патологии позволит по-иному взглянуть на патогенез этого явления и даст возможность расширить спектр терапевтических воздействий.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Smatti M.K., Al-Sadeq D.W., Ali N.H., Pintus G., Abou-Saleh H., Nasrallah G.K.* Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol* 2018; 8: 211. DOI: 10.3389/fonc.2018.00211
2. *Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В., Ким М.А., Бовтало Л.Ф., Белугина Л.В.* Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. *Детские инфекции* 2016; 15(1): 15–24. [*Simovanyan E.N., Denisenko V.B., Grigoryan A.V., Kim M.A., Bovtalo L.F., Belugina L.V.* Epstein–Barr viral infection in children: improving the program of diagnosis and treatment. *Childhood infections* 2016; 15 (1): 15–24. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24
3. *Савенкова М.С., Вашура Л.В., Абдулаев А.К., Анджель А.Е., Балакирева Г.М., Румянцева И.Г., Кузнецова Е.С.* Значение герпесвирусных инфекций у детей. *Педиатрия* 2016; 95(2): 134–141. [*Savenkova M.S., Vashura L.V., Abdulaev A.K., Andzhel' A.E., Balakireva G.M., Rumyantseva I.G., Kuznetsova E.S.* The importance of herpesvirus infections in children. *Pediatriya* 2016; 95(2): 134–141. (in Russ.)]
4. *Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Попова Т.И.* Клинические формы вирусной инфекции Эпштейна–Барр. *РМЖ* 2019; 10:36–41 [*Ponezheva ZH.B., Grishaeva A.A., Popova T.I.* Clinical forms of Epstein–Barr viral infection. *RMJ* 2019; 10: 36–41. (in Russ.)] http://www.rmj.ru/articles/infektsiya/Klinicheskie_formy_virusnoy_infekcii_Epshteyna_Barr/?print_page=Y#ixzz6Y2cFdMJB
5. *Начаров П.В., Джагацпаян И.Э.* Результаты клинических, иммунологических лабораторных исследований и анализа газового состава выдыхаемого воздуха у больных хроническим тонзиллитом. *Клиническая лабораторная диагностика* 2015; 9: 51–52. [*Nacharov P.V., Dzhagacpanyan I.E.* Results of clinical, immunological laboratory studies and analysis of the gas composition of exhaled air in patients with chronic tonsillitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* (Russian clinical laboratory diagnostics) 2015; 9: 51–52. (in Russ.)]
6. *Endo L.H., Vassallo J., Sakano E., Brousset P.* Detection of Epstein–Barr virus and subsets of lymphoid cells in adenoid tissue of children under 2 years of age. *Int J Pediatr Otorhinol* 2002; 66(3): 223–226.
7. *Endo L.H., Sakano E., Camargo L.A., Vassallo J.* Detection of Epstein–Barr virus in childrens adenoids by in situ hybridization. *Int Congress Series* 2003; 1257: 157–160. DOI: 10.1016/S0531-5131(03)01160-9
8. *Ларина Л.А.* Состояние ЛОР-органов и звукового анализатора у близнецов. *Российская оториноларингология* 2003; 1: 87–89. [*Larina L.A.* The state of the ENT organs and sound analyzer in twins. *Rossiyskaya otorinolaringologiya* 2003; 1: 87–89. (in Russ.)]
9. *Byars S., Stearns S., Boomsma J.* Association of Long-Term Risk of Respiratory, Allergic, and Infectious Diseases With Removal of Adenoids and Tonsils in Childhood. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 144(7): 594–603. DOI: 10.1001/jamaoto.2018.0614

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Осложненное течение перекрута яичка у ребенка

В.И. Морозов¹, М.С. Поспелов², Н.З. Амерханов², Л.К. Кутлююлова²

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

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

Complicated testicular torsion in a child

V.I. Morozov¹, M.S. Pospelov², N.Z. Amerkhanov², L.K. Kutluyulova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Цель исследования. Демонстрация возможных исходов и осложнений перекрута яичка, важности своевременного и правильного выбора тактики лечения, а также функциональных результатов лечения данной патологии на отдаленных сроках. Описаны клинический случай осложненного течения перекрута яичка у подростка 14 лет с послеоперационными осложнениями в виде нагноения, несостоятельности послеоперационной раны и частичной эвентрацией яичка, а также тактика лечения и особенности послеоперационного ведения пациента. В результате лечения пациент был выписан домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по дальнейшему наблюдению.

Выводы. Перекрут яичка — неотложное состояние, при котором требуется немедленное хирургическое лечение. Острое нарушение кровообращения при данной патологии вызывает значительные морфологические изменения в половой железе, приводя к развитию деструктивных осложнений, потере функции органа, а в отдаленные сроки — к нарушению репродуктивной функции. Даже при сомнительном диагнозе перекрута яичка должна производиться срочная операция — скрототомия, ревизия яичка.

Ключевые слова: дети, подростки, атрофия яичка, эвентрация, антиспермальные антитела, тактика лечения.

Для цитирования: Морозов В.И., Поспелов М.С., Амерханов Н.З., Кутлююлова Л.К. Клинический случай осложненного течения перекрута яичка у ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 223–226. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-223-226

Objective. To demonstrate the possible outcome and complications of testicular torsion, the importance of timely and correct choice of treatment tactics, as well as the functional long-term results of treatment.

The article describes a clinical case of complicated testicular torsion in a 14-year-old teenager with postoperative complications such as suppuration, postoperative wound failure, and partial testicular eventration, as well as treatment tactics and postoperative course of the patient. As a result of the treatment, the patient was discharged from the hospital in satisfactory condition.

Conclusion. Testicular torsion is urgent disease that requires emergency surgical treatment. Acute circulatory disorders in this pathology cause significant morphological changes in the testis, resulting to the development of destructive complications, loss of organ function, and in the long term — reproductive disfunction. Even a questionable diagnosis of testicular torsion requires urgent surgery — scrototomy, revision of the testicle.

Key words: children, adolescents, testicular atrophy, eventration, antisperm antibodies, treatment tactics.

For citation: Morozov V.I., Pospelov M.S., Amerkhanov N.Z., Kutluyulova L.K. Complicated testicular torsion in a child. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 223–226 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-223-226

Перекрут яичка служит причиной синдрома «острой мошонки» у детей в 7,8–13,4% случаев [1–3]. Перекрут яичка — серьезное осложнение, которое может привести к ишемии яичка и его атрофии. Чаще всего эта патология встречается

в возрасте 10–15 лет [3, 4]. Следствием перекрута элементов семенного канатика является острое нарушение кровообращения паренхимы яичка по ишемическому типу с развитием впоследствии атрофии яичка [3–5]. Чем больше выражен перекрут (360° и более) и чем больше проходит время с момента его возникновения (6 ч и более), тем выше вероятность необратимых сосудистых нарушений ишемического характера в паренхиме яичка [5, 6]. При сохранении во время операции яичка с необратимыми сосудистыми нарушениями в дальнейшем возможно развитие бесплодия вследствие атаки антиспермальных антигенов здорового яичка через гематотестикулярный барьер [5–7]. Приводим описание редкого клинического случая перекрута яичка у подростка 14 лет с послеоперационными осложнениями в виде нагноения, несостоятельности послеоперационной раны и частичной эвентрации яичка из мошонки. Описание подобного осложнения в доступной литературе нами не найдено.

© Коллектив авторов, 2020

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

e-mail: morozov.valer@rambler.ru

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Поспелов Михаил Сергеевич — врач—детский хирург, зав. хирургическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-9819-3319

Амерханов Нияз Зуфарович — врач—детский хирург хирургического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-3779-8135

Кутлююлова Ляйсан Кадыровна — врач—детский хирург отделения оперблок №1 Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-1532-2945

e-mail: lesya93kk@gmail.com

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Цель: показать возможные исходы и осложнения перекрута яичка, важность своевременного и правильного выбора тактики лечения, а также функциональные результаты лечения данной патологии на отдаленных сроках.

Клиническое наблюдение. Пациент 14 лет поступил в хирургическое отделение №2 Детской республиканской клинической больницы (ДРКБ) с диагнозом: инфицированная некротизированная рана мошонки справа. Состояние после перекрута правого яичка с последующей деторсией, несостоятельностью послеоперационной раны с эвентрацией правого яичка. Состояние после острой транзиторной ишемии правого яичка с частичной атрофией его паренхимы.

Из анамнеза известно, что ребенок болен с 01.11.18: появились тошнота, боли внизу живота и в правой половине мошонки, умеренная гиперемия правой половины мошонки, повышение температуры тела до субфебрильной. Обратились в ЦРБ по месту жительства и госпитализированы в хирургическое отделение 03.11.18. Проведено лечение антибиотиками и местно мазями – без эффекта. 05.11.18 хирургом проведена операция: вскрытие абсцесса мошонки. 07.11.18 был консультирован детским урологом городской детской больницы. Заключение: перекрут правого яичка. Рекомендовано оперативное лечение в экстренном порядке. 07.11.18 там же выполнена операция: скрототомия справа, деторсия яичка (перекрут на 360°), дренирование мошонки. В послеоперационном периоде развилась несостоятельность швов, произошла эвентрация яичка на 2/3 объема наружу из полости мошонки. В области правой половины мошонки на поверхности эвентрированного яичка образовался струп размером 2,5×2 см.

15.12.18 ребенок был консультирован профессором кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, назначено местное лечение: обработка раны раствором бриллиантового зеленого, наложение повязки-супензория с гепариновой мазью. Рекомендована доплерография яичек с определением индекса резистентности и исследование гормонального профиля: тестостерон, фолликулостимулирующий гормон, ингибин В, антиспермальные антитела. 12.01.19 ребенок был планово госпитализирован в хирургическое отделение №2 ДРКБ с жалобами на воспалительные изменения в области правой половины мошонки и наличие струпа черного цвета на поверхности эвентрированной части правого яичка.

Соматический статус: без особенностей. Локальный статус: В области правой половины мошонки имеется дефект кожи с частично эвентрированным правым яичком, над которым расположен струп размерами 2×2,5 см с демаркационной линией. Инфильтрации, гиперемии кожи мошонки нет. Пальпация яичек безболезненная, с правой стороны пальпиру-

ется повышенной плотности, несколько уменьшенное в размере (по сравнению с контралатеральной стороной) правое яичко (рис. 1).

Результаты анализов крови на гормональный профиль при поступлении в ДРКБ от 16.12.18: уровень ингибина В 101,2 пг/мл (норма 4–352 пг/мл), уровень свободного тестостерона 8,78 пг/мл (норма 9,1–32,2 пг/мл), уровень антиспермальных антител 15,32 МЕ/мл (норма 0–54,99 МЕ/мл). По результатам проведенных анализов крови на антиспермальные антитела и гормональный профиль показаний к экстирпации правого яичка не выявлено.

23.01.19 выполнена операция: некрэктомия, висцеролиз эвентрированного правого яичка с фиксацией его в полости правой половины мошонки (рис. 2). Протокол операции: под общим обезболиванием после обработки операционного поля растворами антисептиков произведено иссечение рубцово-некротических тканей по всей окружности эвентрированного (2/3 площади яичка – вне мошонки) яичка. Диффузная кровоточивость с поверхности раны – гемостаз раствором перекиси водорода. Сформирован «карман» (ложе) в полости правой половины мошонки, куда погружено правое яичко. Иссечены края кожной раны мошонки. Дренирование полости правой половины мошонки (паратестикулярное пространство) резиновым выпускником. Послойное ушивание послеоперационной раны до дренажа.

Лечение в послеоперационном периоде: антибактериальная терапия (цефазолин), обезболивающие (спазмалин), препараты, улучшающие микроциркуляцию (трентал, ацетилсалициловая кислота), перевязки.

Перед выпиской из стационара в общих анализах крови и мочи показатели в пределах нормы. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов мошонки:



Рис. 1. Вид раны перед операцией. В области раны черный струп.

Fig. 1. Illustration 1. Condition of the wound before operation. There is a black eschar in the area of the wound.



Рис. 2. Начало операции. Выделение частично эвентрированного яичка.

Fig. 2. Start operation. Separation of the testis.

правое яичко: 19×15 мм, эхоструктура диффузно неоднородная, эхогенность смешанная, средостение не дифференцируется, контуры четкие, ровные. Внутрияичковый кровоток просматривается только по периферии. Индекс резистентности (IR) снижен до 0,51 (норма 0,6). Слева: показатели в норме. Для сравнения приводим данные доплерографии, проведенной до последней операции: правое яичко 20,5×15 мм, головка придатка 5×4,8 мм. Эхоструктура неоднородная, контуры четкие, ровные. Вены не расширены. Кровоток сохранен. Индекс резистентности IR 0,7. Слева: норма.

В результате лечения послеоперационная рана зажила первичным натяжением, пальпация яичек безболезненная. Пациент был выписан домой в удовлетворительном состоянии. Рекомендовано наблюдение хирурга, уролога по месту жительства; ограничение физических нагрузок на 3 мес; избегать травм, переохлаждений; прием препаратов – трентал, аскорутин, витамин Е; УЗИ правого яичка с доплерографией через 3 мес; определение уровня антиспермальных антител и гормонального профиля (тестостерон, фолликулостимулирующий гормон, ингибин В) в крови с последующей консультацией уролога.

Каганез: через 3 мес ребенок был повторно консультирован урологом ДРКБ Казани. Результаты анализа крови на антиспермальные антитела в пределах нормы, отсутствует рост антиспермальных антител. Показатели гормонального профиля также в пределах возрастной нормы. При этом отмечается уменьшение размеров в динамике и уплотнение яичка (рис. 3). Было принято решение продолжить диспансерное наблюдение до 6-месячного срока послеоперационного периода, после чего провести контрольное



Рис. 3. Вид через 3 мес после операции.

Fig. 3. The state of the wound 3 months after operation.

обследование и консилиум с участием урологов-андрологов и эндокринологов с целью определения дальнейшей тактики ведения данного пациента.

При диспансерном осмотре через 6 мес урологом-андрологом и эндокринологом диагностирована атрофия правого яичка (имеет тестообразную консистенцию, размер яичка более чем в 2 раза меньше здорового левого). Уровень половых гормонов несколько снизился, однако вопреки ожиданиям повышения уровня антиспермальных антител не отмечено. С учетом результатов этого обследования после проведенного консилиума с участием детского и взрослого урологов-андрологов, эндокринолога принято решение об удалении атрофированного яичка. В дальнейшем данная операция была успешно выполнена в плановом порядке.

Заключение

Перекрут яичка – неотложное состояние, требующее немедленного хирургического лечения. Острое нарушение кровообращения при данной патологии вызывает значительные морфологические изменения в половой железе, приводя к развитию деструктивных осложнений, потере функции органа, а в отдаленные сроки – к нарушению репродуктивной функции. Даже при сомнительном диагнозе перекрута яичка должна производиться срочная операция – скрототомия, ревизия яичка. Особенность данного наблюдения состоит в том, что вопреки ожиданиям лечащих врачей и данным литературы [1] у пациента с развившейся атрофией правого яичка в отдаленные сроки заболевания не выявлено повышения уровня антиспермальных антител, а уровень половых гормонов в крови снизился незначительно.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Болезни органов репродуктивной сферы у мальчиков и юношей. Под ред. А.А. Баранова. М.: ПедиатрЪ, 2013; 99. [Diseases of the reproductive system of boys. A.A. Baranov (ed.). Moscow: Pediatr, 2013; 99. (in Russ.)]
2. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Детская урология. Руководство. М.: Медицина, 1986; 496. [Lopatkin N.A., Pugachev A.G. Children's Urology. Manual. Moscow: Meditsina, 1986; 496. (in Russ.)]
3. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия (пер. с англ.). Т. 2. СПб., 1999; 387. [Ashkraft K.U., Kholder T.M. Pediatric Surgery. Vol. 2. Saint Petersburg, 1999; 387. (in Russ.)]
4. Разин М.П., Галкин В.Н., Сухих Н.К. Детская урология-андрология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 403. [Razin M.P., Galkin V.N., Sukhikh N.K. Children's Urology and Andrology. Moscow: GEOTAR-Media, 2011; 403. (in Russ.)]
5. Пугачев А.Г. Детская урология. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 832. [Pugachev A.G. Children's Urology. A manual for physicians. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 832. (in Russ.)]
6. Хирургические болезни детского возраста. Под ред. Ю.Ф. Исакова. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 403. [Surgical diseases of children. Yu.F. Isakov (ed.). Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media, 2006; 403. (in Russ.)]
7. Детская хирургия. Под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 1168. [Pediatric surgery. Yu.F. Isakov, A.F. Dronov (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 1168. (in Russ.)]

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Отдаленные психоневрологические исходы у глубоко недоношенных детей, перспективы диагностики и коррекции

А.И. Сафина¹, Е.В. Волянюк^{1,2}

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

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

Long-term neuropsychiatric outcomes of deeply premature infants, prospects for diagnosis and correction

A.I. Safina¹, E.V. Volyanyuk^{1,2}

¹Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Kazan, Russia;

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

Цель работы: изучение отдаленных психоневрологических исходов у глубоко недоношенных детей во взаимосвязи с осложнениями неонатального периода.

Материал и методы. Проведен анализ отдаленных психоневрологических исходов в процессе трехлетнего наблюдения за 97 детьми, родившимися с массой менее 1000 г, в отделении катамнеза недоношенных детей.

Результаты. Показано, что предикторами развития хронической патологии у недоношенного ребенка служат: экстремально низкая масса тела при рождении, длительная (более 30 дней после рождения) зависимость от дополнительного кислорода, наличие внутрижелудочковых кровоизлияний 3–4-й степени и перивентрикулярной лейкомаляции, формирование бронхолегочной дисплазии в сочетании с низкими показателями физического (менее 10-го центиля) и психомоторного развития к 12 мес скорректированного возраста. К наиболее значимым факторам, которые оказывают протективное влияние на головной мозг, относятся грудное вскармливание, охранительный режим, развивающие методики, минимизация постнеонатальной инфекции, профилактика бронхолегочной дисплазии.

Заключение. Изучение здоровья глубоко недоношенных детей в течение первых 3 лет жизни и более необходимо для разработки мероприятий по внедрению улучшенной дородовой, акушерской и неонатальной помощи с целью увеличения выживаемости и снижения инвалидности среди тех, кто родился слишком рано.

Ключевые слова: глубоко недоношенный ребенок, экстремально низкая масса тела, поражения головного мозга, внутрижелудочковые кровоизлияния 3–4-й степени, перивентрикулярная лейкомаляция, бронхолегочная дисплазия, исходы.

Для цитирования: Сафина А.И., Волянюк Е.В. Отдаленные психоневрологические исходы у глубоко недоношенных детей, перспективы диагностики и коррекции. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 227–231. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-227-231

Objective: to study long-term neuropsychiatric outcomes in deeply premature infants with neonatal complications

Material and methods. The authors analyzed long-term neuropsychiatric outcomes during a three-year follow-up of 97 children born with a weight less than a 1000g in the department of catamnesis of premature children.

Results. The authors found the following predictors of the development of chronic pathology in a premature children: extremely low body weight at birth, long-term (more than 30 days after birth) use of additional oxygen, intraventricular hemorrhages of 3–4 degree and periventricular leukomalacia, the formation of broncho-pulmonary dysplasia in combination with low rates of physical (less than 10 centiles) and psychomotor development by 12 months of corrected age. The most significant factors that have a protective effect on the brain include: breastfeeding, protective regimen, developmental techniques, minimization of post-neonatal infection, prevention of broncho-pulmonary dysplasia.

Conclusion. The study of the health of deeply premature children during their first three and even more years of life is necessary to develop measures to improve antenatal, obstetric and neonatal care in order to increase survival and reduce disability among premature babies.

Key words: deeply premature child, extremely low body weight, brain lesions, intraventricular hemorrhages of 3–4 degree, periventricular leukomalacia, bronchopulmonary dysplasia, outcomes.

For citation: Safina A.I., Volyanyuk E.V. Long-term neuropsychiatric outcomes of deeply premature infants, prospects for diagnosis and correction. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 227–231 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-227-231

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Сафина Асия Ильдусовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии,

ORCID: 0000-0002-3261-1143

e-mail: Safina_asia@mail.ru

Волянюк Елена Валерьевна – к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии, рук. Городского центра катамнеза недоношенных детей Детской городской больницы №1, ORCID: 0000-0003-2342-3092

420012 Казань ул. Бутлерова, д. 36

Согласно данным ВОЗ ежегодно в мире на свет появляется 15 млн недоношенных детей, т.е. практически каждый десятый новорожденный. При этом недоношенность и ее осложнения служат главной причиной летальности у детей до 5-летнего возраста. Частота преждевременных родов колеблется в мире то 5 до 18%. Существенные различия по смертности недоношенных детей связаны с низкими материальными возможностями в отдельных странах. Так, 50% детей, рожденных на сроке геста-

ции менее 33 нед, ежегодно умирают в странах с низким уровнем медицинской и неонатальной помощи. Сложность статистического учета заболеваемости и смертности недоношенных детей связана с различиями в подходах учета всех исходов беременности. Неврологические исходы также различаются между странами и даже между регионами внутри страны. Это зависит от медицинских возможностей наблюдения и коррекции, а также уровня заболеваемости в периоде новорожденности.

В настоящее время достигнуты высокие уровни выживаемости глубоконедоношенных детей, которая на сроке гестации 26–28 нед достигает 90%, а на сроке 25 нед и менее не превышает 60%. Тяжелые неврологические осложнения регистрируются у детей, рожденных на сроке 26 нед, в 10% случаев, а на сроке 22 нед – в 50% случаев [1]. Таким образом, преждевременные роды на сроке гестации 25 нед и менее имеют колоссальный риск по смертности и инвалидности. Предикторами неблагоприятных неврологических исходов служат интраперивентрикулярные кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, хронические заболевания легких, постнатальная стероидная терапия, некротический энтероколит, мужской пол; определенную долю имеют неизвестные факторы в процессе выхаживания [2].

Целью работы: изучение отдаленных психоневрологических исходов у глубоконедоношенных детей во взаимосвязи с осложнениями неонатального периода.

Материал и методы

В результате 3-летнего наблюдения в отделении катамнеза недоношенных проведен анализ состояния здоровья 97 детей, родившихся с массой менее 1000 г.

Результаты и обсуждение

По нашим данным, на первых этапах выхаживания недоношенных детей с экстремально низкой массой тела в отделениях реанимации и патологии новорожденных чаще всего диагностировали врожденную пневмонию, некротический энтероколит, бронхолегочную дисплазию, внутриутробную гипотрофию, ишемическо-геморрагические поражения центральной нервной системы (ЦНС) различной степени тяжести (внутрижелудочковые кровоизлияния 1–3-й степени, перивентрикулярная лейкомаляция), тяжелые формы ретинопатии недоношенных, потребовавшие операции лазерокоагуляции сетчатки (табл. 1) [3, 4].

Интраперивентрикулярные кровоизлияния и перивентрикулярная лейкомаляция – основные индикаторы поражения незрелого мозга недоношенного ребенка и факторы риска поражения ЦНС. По данным А. Leviton и Р. Gressens [5], новорожденные с разрешившейся кистозной перивентрикулярной лейкомаляцией подвержены повышенному

Таблица 1. Заболеваемость недоношенных детей с экстремально низкой массой тела на первых этапах выхаживания (n=97)

Table 1. Morbidity of premature infants with extremely low body weight at the first stages of nursing (n=97)

| Заболеваемость | Абс. число | % |
|---------------------------|------------|------|
| Внутриутробная гипотрофия | 34 | 35,0 |
| ИВЛ с рождения | 78 | 80,4 |
| СРАР с рождения | 19 | 19,5 |
| Врожденная пневмония | 86 | 88,6 |
| БЛД | 72 | 74,2 |
| НЭК | 13 | 13,4 |
| Сепсис | 4 | 4,1 |
| ВЖК 1-й степени | 34 | 35,5 |
| ВЖК 2-й степени | 21 | 21,6 |
| ВЖК 3-й степени | 4 | 4,1 |
| ПВЛ | 16 | 16,4 |
| РН с ЛК | 32 | 32,9 |

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; СРАР – спонтанное дыхание с положительным давлением на выдохе; БЛД – бронхолегочная дисплазия; НЭК – некротизирующий энтероколит; ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция; РН – ретинопатия недоношенных; ЛК – лазерокоагуляция.

рisku неблагоприятного исхода, как и дети с персистирующей или поздней кистозной перивентрикулярной лейкомаляцией. Как известно, имеется тесная корреляция между тяжестью интраперивентрикулярного кровоизлияния и психоневрологическим исходом. Однако, по данным I. Adams-Chapman и соавт. [6], 14% детей с интраперивентрикулярными кровоизлияниями 3-й степени и вентрикулоперитонеальным шунтом имели нормальное психомоторное развитие к 18–22 мес скорректированного возраста. Анализ показал, что благоприятные исходы отмечались у девочек в отсутствие перивентрикулярной лейкомаляции и с нормальным физическим развитием к 18-месячному возрасту [6].

Показано, что в процессе развития мозга существуют так называемые критические окна, когда особенно высок риск специфических поражений [7]. У 30% глубоконедоношенных детей на магнитно-резонансной томограмме обнаруживают изменения в зоне белого вещества в виде повреждения нейронов и активности микроглии. Результат этого процесса – регенерация новых клеток, которые не поддерживают нормальное развитие: не происходит миелинизация аксонов, нарушается дифференцировка клеток, которые служат мишенью для воспалительных медиаторов. В итоге нарушаются связи между белым и серым веществом мозга, что приводит к неврологической патологии различной степени тяжести. В последние годы наметилась тенденция к уменьшению тяжелых

структурных дефектов головного мозга у глубоко недоношенных детей, с одной стороны, и к увеличению микроструктурных повреждений — с другой. В результате наблюдается снижение частоты развития тяжелого церебрального паралича. В то же время возрастает количество когнитивных, нейросенсорных и языковых расстройств, происходит снижение интегрального и ассоциативного мышления [8]

У новорожденных крайне малого гестационного возраста значительно повышен риск нарушения функции мозга, связанного с повреждением белого вещества, которое считается следствием уязвимости олигодендроцитов [5]. Поражение белого вещества, по-видимому, сопровождается расстройствами структуры и функции коры головного мозга и глубокого серого вещества, включая избыточный апоптоз без замены, повреждение выживших нейронов, нарушение синаптогенеза и нейронных связей. Последние достижения в области изучения кортикогенеза позволяют предположить, что нейроны мигрируют из зон прорастания через белое вещество в кору. Эндотоксические и воспалительные процессы, которые, вероятно, способствуют повреждению белого вещества, также способны повреждать развивающиеся нейроны. Вместе эти данные подтверждают гипотезу о том, что повреждение белого вещества у недоношенных новорожденных сопровождается гибелью нейронов, когда они мигрируют через опасное «минное поле» белого вещества, подвергнувшись травме. Повреждение белого вещества головного мозга, являющееся важным предшественником долгосрочной инвалидности среди недоношенных детей, имеет как эндогенные, так и экзогенные компоненты.

Для диагностики этих состояний используется магнитно-резонансная томография (МРТ), которая служит более чувствительным методом в сравнении с нейросонографией (НСГ) — 17% детей с изменениями при МРТ имеют нормальные показатели НСГ. Однако МРТ не относится к первоочередным методам обследования [9].

Оценка психоневрологических исходов у глубоко недоношенных детей затрагивает следующие сферы: когнитивное развитие, крупная моторика, мелкая моторика, языковое развитие, нейросенсорные нарушения. Наиболее тяжелая степень моторного нарушения — церебральный паралич, степень тяжести которого значительно влияет на качество жизни. При церебральном параличе возникает разница между моторными и когнитивными расстройствами. По данным L. Woodward и соавт. (2006) [9], у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией церебральный паралич развивается в 61% случаев, с внутрижелудочковым кровоизлиянием 4-й степени — в 50%, с интраперивентрикулярным кровоизлиянием 1-й степени — в 8% и у недоношенных детей без изменений на НСГ — в 4% [9]. В последние годы отмечаются снижение частоты тяжелого церебрального паралича у детей

с экстремально низкой массой тела и увеличение случаев легких неврологических расстройств [10].

Нейровизуализация у детей в школьном возрасте показывает уменьшение объема серого вещества с нарушением проводящих путей. Изучение исходов в дошкольном и школьном возрасте выявило, что у детей, рожденных на сроке менее 28 нед, высокий риск возникновения поведенческих проблем и социально-эмоциональных нарушений [11]. Исследование K. Kuban и соавт. [11], длившееся 11 лет, в котором были задействованы 219 детей, родившихся на сроке менее 26 нед, и 153 ребенка, родившихся в срок, показало, что у недоношенных детей в 3 раза увеличивается риск развития психического расстройства, возрастает риск синдрома дефицита внимания и гиперактивности (11,5 и 2,9% соответственно), аутизма (8% и 0 соответственно) и других эмоциональных расстройств.

Развивающая помощь недоношенным детям представлена различными моделями, что связано с различной степенью глубины поражений, длительностью наблюдения, условиями оказания реабилитационной помощи. Годичное наблюдение за развитием недоношенного ребенка недостаточно для прогноза его дальнейшего психоневрологического развития, значительное количество нарушений манифестируют позже. Динамическому наблюдению подлежат дети, рожденные с массой менее 1500 г, дети с тяжелой асфиксией, гипербилирубинемией, неонатальными судорогами, менингитом, хроническими заболеваниями легких. Наблюдение начинается с 4 мес скорректированного возраста. Наблюдение за ребенком осуществляется педиатром, реабилитологом, окулистом, при показаниях другими специалистами. Психолог также состоит в команде наблюдения.

Важное место при наблюдении за ребенком занимает оценка физического развития. Оценка массы, роста, окружности головы, а также прироста указанных показателей за месяц с помощью центильных кривых ИНДР Американской ассоциации академии педиатрии по физическому развитию недоношенных детей выявило в высоком проценте случаев наличие постнатальной гипотрофии 1–2-й степени (физическое развитие <10-го центиля у 78,3% детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, на 1-м году жизни и у 62,2% — на 2-м и 3-м годах) [12].

Оценка психомоторного развития проводится с учетом скорректированного возраста (разницы фактического возраста и недостающих до полных 37 нед гестации). Для оценки психоневрологического развития используются шкалы Бейли, Кентская, КАТ-КЛАМС. Шкала «КАТ/КЛАМС» (англ. CAT/CLAMS — The Clinical Adaptive Test/Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale) разработана A.J. Capute (Университет Джонса Хопкинса, США, 1984). Шкала позволяет отдельно оценить развитие навыков: 1) макро- и микромоторики; 2) решения

наглядных задач (КАТ); 3) решение речевых задач (КЛАМС). Высчитывается коэффициент развития в процентах отдельно по каждому из 3 описанных выше параметров: при >75 констатируют нормальное развитие, при ≤ 75 – задержку развития, в случае различия в показателях – диссоциацию развития. Для более точного заключения рекомендуется оценка по нескольким шкалам. Установлено, что в первое полугодие жизни у глубоконедоношенных детей практически всегда отмечался низкий прирост психомоторных навыков – так называемый период плато в развитии. Продолжительность «плато», отражающего период миелинизации и образования межсинаптических связей в головном мозге плода и новорожденного, составляет в среднем 5 мес [12].

Глубоконедоношенные дети в первый год жизни имеют, как правило, комбинированную патологию: нередки заболевания органов дыхания, зрения и слуха (табл. 2) [13]. По нашим данным, на 3-м году жизни наиболее частым нарушением развития у глубоконедоношенных детей при оценке по шкале КАТ-КЛАМС является задержка речевого развития (39,3%), задержка познавательного развития регистрируется у 18% детей, а двигательные нарушения у 14,7% (табл. 3).

Заключение

Таким образом, анализ отдаленных исходов у глубоконедоношенных детей показывает, что предикторами развития хронической патологии у недоношенного ребенка служат:

- экстремально низкая масса тела при рождении;
- длительная (более 30 дней после рождения) зависимость от дополнительного кислорода;
- наличие внутрижелудочковых кровоизлияний 3–4-й степени и перивентрикулярной лейкомаляции;
- формирование бронхолегочной дисплазии в сочетании с низкими показателями физического (менее 10-го центиля) и психомоторного развития к 12 мес скорректированного возраста.

ВОЗ продвигает общие стратегии по профилактике преждевременных родов. Это рекомендации по здоровью и питанию женщин репродуктивного возраста, отказ от курения и употребления наркотических препаратов, пренатальный ультразвуковой скрининг для исключения пороков развития, определения массы ребенка и срока гестации, а также минимум 8-кратное медицинское наблюдение во время беременности. Необходимы конкретно-ориентированные инновационные решения для предотвращения и снижения уровня преждевременных родов во всем мире.

Попытки создания условий, максимально приближенных к внутриутробным, с минимизацией сенсорных воздействий, использованием щадящих режимов вентиляции, оптимизацией вскармливания и постнеонатального сопровождения повышают компенсаторные возможности недоношенного ребенка.

Таблица 2. Заболеваемость на 1-м году жизни детей, родившихся с экстремально низкой массой тела (n=97)

Table 2. Morbidity in the first year of life in children born with extremely low body weight (n=97)

| Заболеваемость | Абс. число | % |
|---|------------|------|
| Анемия недоношенных | 56 | 57,7 |
| ФН ЖКТ | 48 | 49,4 |
| Задержка физического развития (масса тела <10-го центиля) | 76 | 78,3 |
| БЛД с ДН 1-й степени | 41 | 42,2 |
| Поражения нервной системы | 97 | 100 |
| Задержка моторного развития | 76 | 78,3 |
| Нарушения зрения | 16 | 17,6 |

Примечание. ФН ЖКТ – функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта; БЛД – бронхолегочная дисплазия; ДН – дыхательная недостаточность.

Таблица 3. Заболеваемость у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела на 3 году жизни (n=61)

Table 3. Morbidity in premature infants with extremely low body weight at 3 years of age (n=61)

| Заболеваемость | Абс. число | % |
|---|------------|------|
| Задержка психомоторного развития | 10 | 16,3 |
| Эпилепсия | 4 | 6,5 |
| Слепота | 3 | 4,9 |
| Тугоухость | 1 | 0,8 |
| Обострения БЛД | 5 | 8,1 |
| ОРЗ более 4 раз в год | 12 | 19,6 |
| Инфекция мочевыводящих путей | 6 | 9,8 |
| Задержка физического развития (масса тела <10-го центиля) | 38 | 62,2 |

Примечание. БЛД – бронхолегочная дисплазия.

К наиболее значимым факторам, которые оказывают протективное влияние на головной мозг, относятся грудное вскармливание, охранительный режим, развивающие методики, минимизация постнеонатальной инфекции, профилактика бронхолегочной дисплазии.

К сожалению, пока неизвестны все факторы, которые могут повлиять на отдаленные исходы у недоношенного ребенка. Последующее наблюдение недоношенных детей этично и необходимо. Уроки его изучаются мировыми неонатологами для предотвращения риска и вреда ребенку и семье. Эти усилия должны быть объединены с мероприятиями по внедрению улучшенной дородовой, акушерской и неонатальной помощи с целью увеличения выживаемости и снижения инвалидности среди тех, кто родился слишком рано.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Potel R.* Short- and long-term outcomes for extremely preterm infants. *J Perinatol* 2016; 33(3): 318–328. DOI: 10.1055/s-0035-1571202
2. *Ambalavanan N., Waldemar A., Tyson J., Langer J., Walsh M., Parikh N., Das A.* Outcome trajectories in extremely preterm infants, Subcommittees of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2012; 130(1): 15–25. DOI: 10.1542/peds.2011-3693
3. *Natarajan G., Shankaran S.* Short- and long-term outcomes of moderate and late preterm infants. *J Perinatol* 2016; 33(3): 305–317. DOI: 10.1055/s-0035-1571150
4. Сафина А.И., Волянюк Е.В., Потапова М.В., Фишелева Т.С. Состояние здоровья детей, родившихся недоношенными по данным городского центра катамнеза г. Казани. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(5): 192–197. [Safina A.I., Volyanyuk E.V., Potapova M.V., Fischeleva T.S. The state of health of children born prematurely according to the city catamnesis center of Kazan. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(5): 192–197. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-192-196
5. *Leviton A., Gressens P.* Neuronal damage accompanies perinatal white-matter damage. *Trends Neurosci* 2007; 30 (9): 473–478. DOI: 10.1016/j.tins
6. *Adams-Chapman I., Heyne R., DeMauro S., A Duncan A., Hintz S., Pappas A.* Neurodevelopmental impairment among extremely preterm infants in the neonatal research network Follow-Up Study of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2018; 141(5): e20173091. DOI: 10.1542/peds.2017-3091
7. *Kapellou O., Counsell S., Kennea N., Dyet L., Saeed N., Stark J.* Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS Med* 2006; 3(8): 265–270. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030265
8. *Counsell S., Shen Y., Boardman J., Larkman D., Kapellou O., Ward P.* Axial and radial diffusivity in preterm infants who have diffuse white matter changes on magnetic resonance imaging at term-equivalent age. *Pediatrics* 2006; 117(2): 376–386. DOI: 10.1542/peds.2005-0820
9. *Woodward L., Anderson P., Austin N., Howard K.* Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *J Med* 2006; 355(7): 685–694.
10. *Vohr B., Stephens B., Higgins R., Bann C., Hintz S., Das A.* Are outcomes of extremely preterm infants improving? impact of bayley assessment on outcomes *J Pediatr* 2012; 161(2): 222–228. DOI: 10.1056/NEJMoa053792
11. *Kuban K, Joseph R., O’Shea T., Allred E., Heeren T., Douglass L.* Girls and boys born before 28 weeks gestation: risks of cognitive, behavioral, and neurologic outcomes at age 10 Years. *J Pediatr* 2016; 173: 69–75. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.02.048
12. *Зиборова М.И., Кешишян Е.С., Сахарова Е.С.* Долгосрочное влияние недоношенности на постнеонатальное становление нейрогуморальной регуляции Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61(1): 27–32. [Ziborova M.I., Keshishyan E.S., Saharova E.S. Long-term effects of prematurity on post-neonatal recovery of neurohumoral regulation. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2016; 61(1): 27–32. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-1-27-31
13. *Волянюк Е.В.* Результаты мониторинга заболеваемости и исходов развития к 3 годам жизни у недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела. Практическая медицина 2019; 5: 145–152. [Volyanyuk E.V. Results of monitoring morbidity and developmental outcomes by 3 years of age in premature infants born with extremely low body weight. *Prakticheskaya meditsina* 2019; 5: 145–152. (in Russ.)]

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Особенности лечения лимфатических мальформаций у детей с применением видеоэндоскопического оборудования

И.Н. Нурмеев^{1,2}, М.А. Зыкова², Л.М. Миролюбов^{1,2}, А.А. Подшивалин²

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

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

Children with lymphatic malformations and their treatment using video-endoscopic equipment

I.N. Nurmeev^{1,2}, M.A. Zyкова², L.M. Mirolyubov^{1,2}, A.A. Podshivalin²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Проблема лечения пациентов с лимфангиомами остается открытой для врачей различных хирургических специальностей ввиду специфической локализации, возраста клинической манифестации и отсутствия единого алгоритма курации таких пациентов. Цель — разработать оптимальный малоинвазивный метод лечения детей с лимфангиомами. Приведены результаты оперативного лечения 7 детей с лимфангиомами по двум разработанным в нашей клинике способам с применением видеоэндоскопического оборудования. Показано, что пациенты с лимфангиомами различных видов и топографических локализаций нуждаются в индивидуальном подходе при выборе оптимального метода лечения, учитывающего всевозможные риски рецидива. Разработанные способы лечения лимфангиом с применением видеоэндоскопического оборудования позволяют проводить миниинвазивные оперативные вмешательства у детей (в том числе новорожденных) и могут применяться для лечения при лимфангиомах как поверхностной локализации, так и многокамерных диффузно расположенных. При лечении 7 детей достигнут положительный результат при радикальном одномоментном удалении лимфангиомы под видеоконтролем, а также в случае дополненного склеротерапией способа лечения. Считаем предложенные способы лечения лимфангиом обоснованными в связи с положительным клиническим результатом и хорошим косметическим эффектом.

Ключевые слова: дети, новорожденные, лимфатическая мальформация, лимфангиома, лечение, видеоэндоскопическое удаление, склеротерапия.

Для цитирования: Нурмеев И.Н., Зыкова М.А., Миролюбов Л.М., Подшивалин А.А. Особенности лечения лимфатических мальформаций у детей с применением видео-эндоскопического оборудования. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 232–238. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-232-238

The problem of treating patients with lymphangioma remains open to doctors of various surgical specialties due to the specific location, age of clinical manifestation and the lack of a single algorithm for the treatment of these patients.

The objective is to develop an optimal minimally invasive method for treating children with lymphangiomas. This article presents the results of surgical treatment of 7 children with lymphangioma according to two methods developed in our clinic using video endoscopic equipment. The patients with various types of lymphangioma and topographic localizations require an individual approach in choosing the optimal treatment method, taking into account all possible risks of relapse. The developed treatment methods using video-endoscopic equipment are applicable for minimally invasive surgical treatment methods in children (including newborns) and can be used to treat lymphangiomas of both superficial localization and multichamber diffuse lymphangiomas. 7 children were treated with the proposed methods. A positive result was achieved both in the case of radical simultaneous removal of lymphangioma under video control, and in the case of treatment method supplemented by sclerotherapy. We consider the proposed treatment methods acceptable due to their positive clinical result and good cosmetic effect.

Key words: children, newborns, lymphatic malformation, lymphangioma, treatment, video endoscopic removal, sclerotherapy.

For citation: Nurmeev I.N., Zyкова M.A., Mirolyubov L.M., Podshivalin A.A. Children with lymphatic malformations and their treatment using video-endoscopic equipment. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 232–238 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-232-238

Лимфатические мальформации (лимфангиомы) представляют собой доброкачественные сосудистые образования, возникающие вследствие врожденной аномалии развития (порока) лимфатических сосудов. Ряд исследователей отводят лимфангиомам

промежуточное положение между опухолью и пороком развития [1–3]. Патогенез лимфангиом связан с нарушением формирования сосудов в эмбриональном периоде. Согласно классификации Международного общества по изучению сосудистых мальформа-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Нурмеев Ильдар Наилевич — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, сосудистый хирург Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-1023-1158
e-mail: nurmeev@gmail.com

Зыкова Мария Александровна — врач—детский хирург Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-1237-3547

Миролюбов Леонид Михайлович — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, сердечно-сосудистый хирург Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-2712-8309

Подшивалин Андрей Александрович — врач—детский хирург, зав. отделением хирургии детей раннего возраста Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-4296-824X
420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

ций (ISSVA, 2018) [4] лимфатические мальформации отнесены к простым сосудистым мальформациям Па класса, сосудистым аномалиям, характеризующимся медленным кровотоком. Они могут быть единичными или мультифокальными и подразделяются на крупнокистозные, мелкокистозные, смешанные лимфангиомы. В качестве причины их возникновения рассматривают мутации гена *PIC3CA* [4].

Лимфангиомы подразделяются также по этиологии, морфологии (гистологической структуре), локализации образования, времени возникновения (врожденная, приобретенная). По гистологической классификации G. Wegner (1877), различают простые лимфангиомы (или капиллярные), кавернозные и кистозные [5]; кроме того, дополнительно выделяют лимфангиомы, локализующиеся во внутренних органах [6], отмечают переходные формы и сочетание разных форм лимфангиомы [7].

По данным различных авторов, распространенность лимфангиом составляет от 1 на 2000–4000 рождений [8] до 1: 6000 [9–11]. Есть мнение, что распространенность лимфангиом у новорожденных и детей раннего возраста составляет 1 на 60 тыс. [12]. В последние годы заболевание диагностируют пренатально, но чаще обнаруживают в возрасте 1–3 лет. Наиболее частая локализация (в 75–80% случаев) – в области шеи, в 20% – в подмышечной области [13–15]. Несмотря на бессимптомное течение, медленный рост, лимфангиомы могут иногда вызывать urgentные состояния, требующие неотложного оперативного вмешательства [13].

Во врачебной практике в настоящее время существуют два основных метода лечения: склеротерапия и хирургический метод, а также их комбинации. Хирургическое лечение представлено несколькими вариантами в зависимости от локализации лимфангиомы. В некоторых случаях возможно традиционное вмешательство с иссечением лимфангиомы в пределах неизмененных тканей [14]. При такой радикальности лечения недостаток метода состоит в травматичности операции и выраженном косметическом дефекте мягких тканей. Помимо полного удаления лимфангиомы, используют операцию вскрытия и дренирования ее полости с частичным иссечением стенок и последующим введением склерозирующих препаратов в оставшуюся полость лимфангиомы. При локализации сосудистой мальформации в грудной и брюшной полости применяются торако- и лапароскопические доступы [15]. Миниинвазивные методики активно внедряются в практику и нередко осуществляют комбинации хирургического воздействия со склеротерапией и/или физиотерапией, добавляя пункцию, катетеризацию, аспирацию содержимого (при лечении кистозных форм лимфангиомы) и введение склерозирующих препаратов – Фибро-Вейн (Fibro-Vein) или Этоксисклерол (Aetoxysclerol), которые действуют на эндо-

телией лимфатических сосудов, вызывая их склероз и рубцевание [6]. Показанием к применению комбинированного воздействия чаще служат объемные лимфангиомы с вовлечением нескольких анатомических областей при невозможности одноэтапного радикального удаления.

Эффективно применяются, в том числе и для чрескожной склеротерапии, такие препараты, как блеомицин, доксициклин, этиблор, этанол, тетрадецилсульфат натрия, ОК-432 [16]. В настоящее время препарат Пицибанил (ОК-432), механизм действия которого связан с активацией иммунной системы, рассматривается как препарат выбора при лечении лимфангиом ввиду своей эффективности и безопасности. Исследователи сообщают об эффективности метода в 60–100% случаях [17]. В работах по исследованию механизма действия этого средства [17, 18] изучены изменения клеточного и химического состава аспирированной из лимфангиом жидкости. Согласно полученным данным механизм действия ОК-432 объясняется увеличением количества лейкоцитов популяции клеток-киллеров (CD56+) и Т-клеток (CD3+) и индукции продуцируемых этими клетками цитокинов, что увеличивает проницаемость эндотелия, ускоряя отток продуцируемой лимфы из кистозных полостей лимфангиомы [18]. Для микрокистозных и смешанных форм, трудно поддающихся лечению ввиду своих гистологических и анатомических особенностей, применяется лимфографическая техника медленной инфузии блеомицина [19].

Проблема единого подхода в лечении лимфангиом, большое разнообразие применяемых оперативных и консервативных методик и при этом сохраняющийся высокий риск рецидивов, определяют повышенный интерес хирургов в части дальнейших изысканий оптимальных методов лечения. В нашей клинике созданы и применены на практике 2 оперативных видеоэндоскопических способа лечения детей с лимфангиомами [20, 21]. Цель – разработать оптимальный малоинвазивный метод лечения детей с лимфангиомами.

Характеристика детей и методы исследования

В Детской республиканской клинической больнице МЗ РТ за 5-летний период (с 2015 по 2019 г.) 7 детей (2 девочки, 5 мальчиков) с лимфангиомами оперированы малоинвазивными методами. Этим детям проведены видеоэндоскопические оперативные вмешательства по двум разработанным способам. Первый способ – комбинированный со склеротерапией. Его особенностью стало введение манипуляторов и камеры непосредственно в просвет полости кисты лимфангиомы. Под контролем видеокамеры и ультразвукового сканирования мы производили разрушение оболочек кист, объединяя полости лимфангиомы в одно пространство с последующим его опорожнением и дополнительной обработкой

склерозирующим агентом. Таким способом пролечены 2 пациента. Второй способ лечения заключается в полном радикальном удалении лимфангиомы с помощью видеоэндоскопических инструментов. По такому способу оперированы 5 детей.

Средний возраст пациентов составил 20 мес. Средняя длительность пребывания больных в стационаре после операции была $9,7 \pm 0,9$ дня. Средняя продолжительность лимфоистечения достигала $6,3 \pm 1,5$ дня, средняя длительность пребывания больных в стационаре – $14,9 \pm 1,3$ дня. Средняя длительность пребывания больных в стационаре составила в среднем $2,0 \pm 0,5$ дня. В наших наблюдениях преобладали лимфангиомы шейной и шейно-грудной локализации. Самая большая лимфангиома была диаметром 94 мм, самая маленькая – 49 мм, средний размер образования – $72,3 \pm 7,1$ мм. Предпочтительным методом диагностики считали рентгеновскую компьютерную томографию – РКТ (см. таблицу).

Результаты

Видеоэндоскопическое оперативное вмешательство, комбинированное со склеротерапией, рекомендовано при лимфангиомах любого размера и любой локализации, а также в качестве альтернативного способа при невозможности полного радикального удаления образования. В сочетании с послеоперационным эластическим бинтованием применение указанного способа обеспечивает быстрое и надежное излечение.

Клинический пример 1. Больной А., 4 г, поступил в клинику с жалобами на объемное кистозное образование в проекции левой лопаточной области, появив-

шееся в возрасте 1 года и постепенно увеличивающееся в динамике.

Объективно: в проекции лопаточной области слева выявлено кистозное образование размерами 5×8 см, кожные покровы над образованием не изменены. Согласно результатам ультразвукового исследования (УЗИ) и РКТ определены размеры образования, установлена многокамерная структура лимфангиомы. Выставлен диагноз: лимфангиома области спины. С учетом поверхностной локализации лимфангиомы, ее многокамерной структуры с перегородками определены показания к комбинированному лечению видеоэндоскопическим способом со склерозированием полости лимфангиомы.

Техника вмешательства. Под наркозом после обработки операционного поля в проекции лимфангиомы выполнены два разреза кожи по 5 мм, через которые вскрыта полость лимфангиомы и через полученные отверстия введены эндоскопическая трубка-видеокамера и инструмент-манипулятор. Под одновременным видеоконтролем камеры и контролем УЗИ с помощью инструмента-манипулятора рассечены перегородки лимфангиомы и объединены в одну полость. Содержимое лимфангиомы удалено путем аспирации. Проведено интраоперационное склерозирование полученной полости растворами йода и спирта (рис. 1).

Полученная полость была дренирована силиконовой трубкой-дренажом. В послеоперационном периоде проводилась постоянная компрессия эластичным бинтом. С регулярностью 1 раз в 2 дня полость лимфангиомы склерозировали через трубку растворами йода и спирта в течение 5 дней, на 10-й день заменена

Таблица. Характеристика пациентов
Table. Patient characteristics

| Пациенты | Пол | Возраст, мес | Характер образования | Срок возникновения | Длительность пребывания в стационаре, дни | | Склеротерапия | Длительность дренирования, в днях | Размеры (D), мм | Диагностика | Послеоперационный период, дни |
|----------|-----|--------------|---|--------------------|---|----------------------|---------------|-----------------------------------|-----------------|-------------|-------------------------------|
| | | | | | общая | после лимфоистечения | | | | | |
| Х. | м | 0,17 | ЛМ грудной клетки справа | Врожденный | 15 | 2 | – | 6 | 67 | РКТ | 8 |
| К. | м | 0,13 | ЛМ грудной клетки и подмышечной области | Врожденный | 21 | 2 | – | 12 | 71 | РКТ | 14 |
| И. | м | 0,27 | ЛМ шеи слева | Врожденный | 15 | 1 | – | 7 | 49 | РКТ | 8 |
| Г. | д | 0,03 | ЛМ шеи слева | Врожденный | 15 | 2 | – | 10 | 81 | УЗИ, РКТ | 12 |
| М. | м | 0,13 | ЛМ надплечья и шеи справа | Врожденный | 16 | 4 | – | 4 | 80 | РКТ | 8 |
| Б. | д | 87 | ЛМ правой голени | С 4 лет | 11 | 0 | + | 0 | 64 | УЗИ | 10 |
| Б. | м | 52 | ЛМ спины | С 1 года | 11 | 3 | + | 5 | 94 | УЗИ, РКТ | 8 |

Примечание. ЛМ – лимфангиома; РКТ – рентгеновская компьютерная томография; УЗИ – ультразвуковое исследование.

на резиновую полосу-дренаж. Резиновая полоска удалена на 12-й день лечения. Послеоперационные раны зажили без осложнений. При контрольном осмотре на среднеотдаленных сроках признаков лимфангиомы не выявлено.

По второму разработанному способу лечения — радикальное удаление лимфангиомы с помощью видеоэндоскопических инструментов — все оперативные вмешательства выполнены в неонатальном периоде (до 1 мес). Дети поступали в отделение хирургии новорожденных из перинатального центра Детской республиканской клинической больницы. У 4 из 5 пациентов лимфангиома была выявлена антенатально при УЗИ скрининга беременных, и решением перинатального консилиума беременность в этих случаях была пролонгирована.

Все дети характеризовались как доношенные, родились в срок. Сопутствующей хирургической патологии выявлено не было. Обследование новорожденного ребенка проводилось согласно алгоритму для подготовки к операции и помимо общепринятых анализов включало УЗИ внутренних органов, УЗИ лимфангиомы и РКТ области расположения лимфангиомы для визуализации ее структуры и топографо-анатомических особенностей локализации. Эти данные позволяли судить о возможности радикального одномоментного удаления образования. Поверхностная локализация лимфангиомы во всех описываемых клинических случаях определила возможность одномоментного ее удаления с использованием видеоэндоскопического оборудования.

Клинический пример 2. Пациент Г. переведен в отделение хирургии новорожденных на 1-й день жизни с постнатально диагностированным кистозным образованием на шее. При клиническом осмотре отмечалось объемное образование мягко-эластичной консистенции на боковой поверхности шеи слева размерами приблизительно 60×30×50 мм (рис. 2). По данным УЗИ, по латеральной поверхности шеи слева объемное тонкостенное многокамерное образование, 60×30 мм с жидкостным содержимым. На серии томограмм на левой боковой поверхности шеи (от основания черепа до уровня надключичной ямки) визуализируется патологическое образование овальной формы с достаточно четкими, ровными контурами. Размеры образования 58×34×50 мм, плотность 8, 13 и 16 ед. Н, после внутривенного введения контрастного вещества плотностные показатели достоверно не меняются. Визуализируются тонкие сосуды диаметром не более 1 мм: артериальные сосуды отходят от наружной сонной, подключичной артерий и сосуд, направленный к левой подключичной вене. Магистральные сосуды шеи слева проходят вдоль медиальной поверхности образования. Левая грудинно-ключично-сосцевидная мышца поддавлена, оттеснена кнаружи. Заключение РКТ патологическое образование (лимфангиома) на левой

боковой поверхности шеи, не накапливающее контрастное вещество (рис. 3).

На основании данных клинической картины и результатов обследования выставлен диагноз: лимфангиома шеи слева. В качестве лечебной тактики выбрано оперативное лечение — радикальное удаление лимфангиомы с использованием видеоэндоскопического оборудования. Выполнено одномоментное оперативное вмешательство по разработанному способу [21].

Техника вмешательства. Доступ — 3 разреза кожи по нижней границе образования для введения эндоскопических инструментов. После установки первого троакара в подкожной жировой клетчатке создавали искусственное малое рабочее пространство нагнетанием CO₂ до давления 5–6 мм рт.ст. со скоростью потока 7 л/мин. После пневмодиссекции окружающих лимфангиому мягких тканей, под визуальным контролем камеры, проведенной через первый

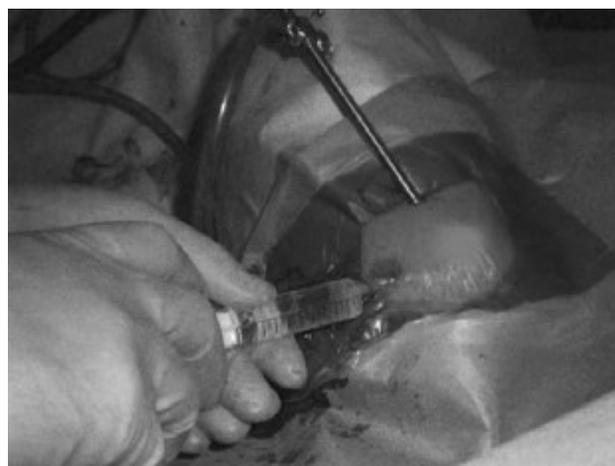


Рис. 1. Интраоперационное склерозирование полости лимфангиомы.

Fig. 1. Intraoperative sclerotherapy of the lymphangioma cavity.



Рис. 2. Внешний вид ребенка перед операцией. Отмечены границы лимфангиомы на коже.

Fig. 2. Appearance of the child before surgery. Marked borders of lymphangiomas on the skin.

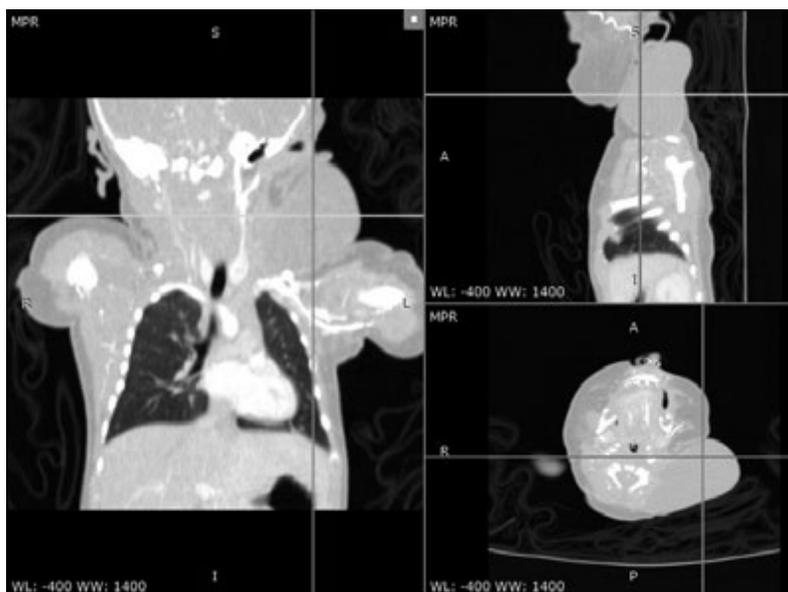


Рис. 3. Компьютерная томограмма новорожденного с лимфангиомой шеи.
Fig. 3. CT scans of a newborn with neck lymphangioma.

троакар, устанавливали дополнительные манипуляторы для эндоскопических инструментов (рис. 4). Осуществляли постепенное выделение лимфангиомы из мягких тканей с сохранением ее структуры (рис. 5). После опорожнения полости лимфангиомы ее извлекали через один из разрезов для манипулятора.

В ложе лимфангиомы в пределах подкожно-жировой клетчатки была установлена дренажная трубка, фиксированная к коже отдельным швом. После извлечения троакаров из подкожной жировой клетчатки раны ушиты и наложена давящая повязка на кожу послеоперационной области.

Послеоперационный период протекал без осложнений, выполнялись перевязки послеоперационных ран. На 5-е сутки послеоперационного периода удалена дренажная трубка. На 10-е сутки после операции проведено контрольное

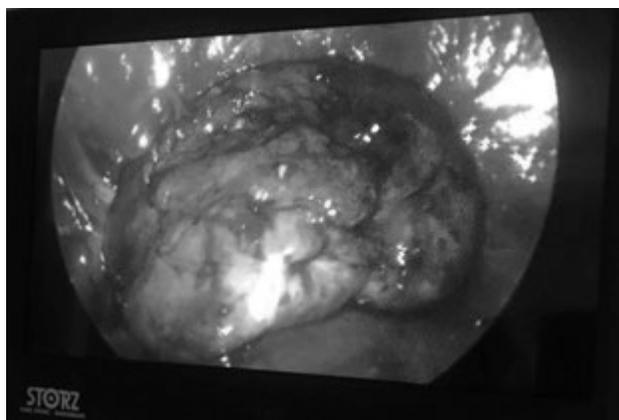


Рис. 5. Видеоэндоскопическая интраоперационная картина при удалении лимфангиомы мягких тканей.
Fig. 5. Videoendoscopic intraoperative picture for removal of neck soft tissue lymphangioma.

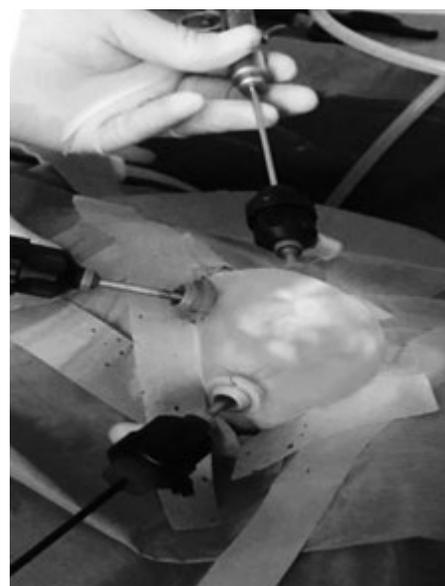


Рис. 4. Вид операционного поля во время хирургического вмешательства.
Fig. 4. View of the surgical field during operation.

УЗИ, жидкостных скоплений не обнаружено. Раны зажили первичным натяжением, сняты швы, ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии. Гистологическое исследование подтвердило диагноз лимфангиомы. Контрольный осмотр через 1 и 3 мес – признаков лимфангиомы нет. Техническим результатом во всех приведенных случаях было полное радикальное одномоментное удаление лимфангиомы мягких тканей под видеоконтролем, что исключает рецидив образования и дает хороший косметический эффект.

Обсуждение

Отсутствие специфической локализации этих сосудистых мальформаций и конкретного возраста клинической манифестации образования характеризуют проблему лечения при лимфангиомах как мультидисциплинарную, требующую вмешательства специалистов различного профиля (педиатр, детский хирург, специалисты по визуализирующим методам диагностики) и применения разнообразных методик лечения [22]. В лечении пациентов с лимфангиомами важна стратегия выбора метода в каждом конкретном случае. Исторически применялись различные способы воздействия на ткани лимфангиомы, в том числе разнообразные комбинированные химические методы, а также использовалась выжидательная тактика. В современной литературе сложилось условное разделение методов лечения на радикальное хирургическое удаление образования в пределах здоровых тканей и комбинированное лечение – сочетание хирургических методов с дополнительным воздействием: лазерным, криодеструкции, электрокоагуляции, СВЧ-гипертермии, склеротерапии [23]. У каждого

из этих методов есть преимущества и недостатки. Так, использование комбинированного лечения ограничено поверхностной локализацией лимфангиом и их размерами [13].

Сохраняющийся высокий риск рецидива обуславливает необходимость совершенствования имеющихся технологий и поиска оптимальных сочетаний различных тактик лечения. В последнее время создается тенденция к комбинированному подходу в лечении пациентов с лимфангиомами, а направленность на высокий эстетический результат, наряду с полным излечением, имеет все большую актуальность.

Учитывая поверхностную локализацию лимфангиом у новорожденных и отсутствие диффузного интратканевого роста в данных случаях, мы применили только хирургический метод лечения, который характеризовался одномоментностью и радикальностью удаления патологического образования в пределах здоровых тканей. Считаем предложенный способ наиболее рациональным в связи с его малой травматичностью и хорошим косметическим эффектом при удалении поверхностно расположенных лимфангиом.

Выводы

Пациенты с лимфангиомами различных видов и различной топографической локализаций нуждаются в индивидуальном подходе при выборе оптимального метода лечения, учитывая всевозможные риски рецидива. К наиболее весомым достоинствам видеоэндоскопических способов лечения при лимфангиомах относятся следующие:

- минимальная травматизация тканей при реализации обоих способов, что приводит к более быстрой реабилитации пациентов, снижению интенсивности болевых ощущений в послеоперационном периоде, уменьшению потребности в обезболивании и сокращению сроков восстановления после операции;
- адекватная визуализация образования и его полное удаление (способ №2), что снижает риск рецидива и лимфорей в послеоперационном периоде. Данный способ позволяет проводить радикальное удаление поверхностно расположенных лимфангиом у детей (в том числе у новорожденных);
- улучшение косметического эффекта операции при применении обоих способов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кармазановский Г.Г., Степанова Ю.А., Дубова Е.А., Журенкова Т.В., Кригер А.Г. Кистозная лимфангиома поджелудочной железы: возможности лучевых методов исследования. Медицинская визуализация 2009; 3: 95–100. [Kartmazanovskiy G.G., Stepanova Yu.A., Dubova E.A., Shurencova T.V., Kriger A.G. Cystic Lymphangioma of the pancreas: possibilities of radiology. Meditsinskaya Vizualizatsiya 2009; 3: 95–100. (in Russ.)]
2. Чундокова М.А., Уварова Е.В., Шафранов В.В., Вельская Ю.И., Волков В.В., Эмирбекова С.К. и др. Лимфангиома промежности у девочки 8 лет (клиническое наблюдение). Репродуктивное здоровье детей и подростков 2015; 1: 44–49. [Chundokova M.A., Uvarova E.V., Shafranov V.V., Vel'skaya Yu.I., Volkov V.V., Emirbekova S.K. et al. Perineal lymphangioma in an 8-year-old girl (clinical observation). Reproditivnoe zdorov'e detey i podrostkov 2015; 1: 44–49. (In Russ.)]
3. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P., Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Fourth Edition. 2013; 135. http://www.issva.org/about_issva (last revision May 2018).
4. Wegner G. Lymphangiome. Arch Klin Chir 1877; 20: 641.
5. Поляев Ю.А., Петрушин А.В., Гарбузов Р.В. Малоинвазивные методы лечения лимфангиом у детей. Детская больница 2011; 3(45): 8–12. [Poljaev Yu.A., Petrushin A.V., Garbuзов R.V. Minimally invasive methods of treating lymphangiomas in children. Detskaya bol'nitsa 2011; 3(45): 8–12. (in Russ.)]
6. Детская хирургия. Национальное руководство. Ю.Ф. Исаков, А.Ф. Дронов (ред.). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 1168. [Pediatric Surgery. A National Guide. Yu.F. Isakov, A.F. Dronov (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 1168. (in Russ.)]
7. Parsi K. Congenital Vascular Malformations. In: Congenital Vascular Malformations. W. Kim (ed.). Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2017; 241–256.
8. Jung E., Won H.S., Lee P.R., Lee I.S., Kim A., Nam J.H. The progression of mediastinal lymphangioma in utero. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 16(7): 663–666. DOI:10.1046/j.1469-0705.2000.00271.x
9. Ruano R., Takashi E., Schultz R., Zugaib M. Prenatal diagnosis of posterior mediastinal lymphangioma by two- and three-dimensional ultrasonography. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 31(6): 697–700. DOI: 10.1002/uog.5327
10. Неонатальная хирургия. Ю.Ф. Исаков, Н.Н. Володин, А.В. Гераськин (ред.). М.: Издательство «Династия», 2011; 680. [Neonatal surgery. Yu.F. Isakov, N.N. Volodin, A.V. Geras'kin (eds). Moscow: «Dinastiya», 2011; 680. (in Russ.)]
11. Chen Y.N., Chen C.P., Lin C.J., Chen S.W. Prenatal Ultrasound Evaluation and Outcome of Pregnancy with Fetal Cystic Hygromas and Lymphangiomas. J Med Ultrasound 2017; 25(1): 12–15. DOI: 10.1016/j.jmu.2017.02.001
12. Поддубный И.В., Рябов А.Б., Абрамян М.А., Трунов В.О., Козлов М.Ю., Топилин О.Г. и др. Хирургическое лечение лимфангиом у детей: описание серии случаев. Онкопедиатрия 2019; 6(1): 53–64. DOI: 10.15690/onco.v6i1/1998. [Poddubnyj I.V., Ryabov A.B., Abramyan M.A., Trunov V.O., Kozlov M.Ju., Topilin O.G. et al. Surgical treatment of lymphangiomas in children: case series description. Onkopediatriya 2019; 6(1): 53–64. (in Russ.)]
13. Исаков Ю.Ф. Хирургические болезни детского возраста. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004; 2: 584. [Isakov Ju.F. Surgical diseases of childhood. Moscow: GEOTAR-MED, 2004; 2: 584. (in Russ.)]
14. Батаев С.М., Афаунов М.В., Иенатыев Р.О., Зурбаев Н.Т., Федоров А.К., Богданов А.М. и др. Эндохирургическое лечение детей с лимфангиомами редкой локализации. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2017; 7(2): 68–73. [Bataev S.M., Afaunov M.V., Ignat'ev R.O., Zurbaev N.T., Fyodorov A.K., Bogdanov A.M. et al. Endosurgical treatment of children with lymphangiomas of rare localization. Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii. 2017; 7(2): 68–73. (in Russ.)]
15. Cahill A.M., Nijs E., Ballah D., Rabinowitz D., Thompson L., Rintoul N. et al. Percutaneous sclerotherapy in neonatal and

- infant head and neck lymphatic malformations: a single center experience. *J Pediatr Surg* 2011; 46(11): 2083–95. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2011.07.004
16. Ogita S., Tsuto T., Nakamura K., Deguchi E., Iwai N. OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. *J Pediatr Surg* 1994; 29(6): 784–785. DOI: 10.1016/0022-3468(94)90370-0
 17. Ogita S., Tsuto T., Nakamura K., Deguchi E., Tokiwa K., Iwai N. OK-432 therapy for lymphangioma in children: why and how does it work? *J Pediatr Surg* 1996; 31(4): 477–480. DOI: 10.1016/s0022-3468(96)90478-9
 18. Da Ros V., Iacobucci M., Puccinelli F., Spelle L., Saliou G. Lymphographic-Like Technique for the Treatment of Microcystic Lymphatic Malformation Components of <3 mm. *Am J Neuroradiol* 2018; 39(2): 350–354; DOI: 10.3174/ajnr.A5449
 19. Нурмеев И.Н., Смирнов О.Г., Рашитов Л.Ф., Осипов Д.В., Кадриев А.Г. Способ лечения лимфангиом. Патент России №2465838. 2015; Бюл. №31. www.fibs.ru [Nurmeev I.N., Smirnov O.G., Rashitov L.F., Osipov D.V., Kadriev A.G. Method for the treatment of lymphangiomas. Patent of Russia № 2465838. 2015; №31. www.fibs.ru (in Russ.)]
 20. Акрамов Н.Р., Филатов В.С., Подшивалин А.А., Поспелов М.С., Зыкова М.А., Чигвинцев Г.Е. Способ лечения лимфангиом. Патент России № 2711257. 2020; Бюл. № 2. www.fibs.ru [Akramov N.R., Filatov V.S., Podshivalin A.A., Pospelov M.S., Zyкова M.A., Chigvincev G.E. Method for the treatment of lymphangiomas. Patent Rossii №2711257. 2020; №2. www.fibs.ru (in Russ.)]
 21. Paya K., Puig S. Склеротерапия в консервативном лечении лимфатических мальформаций у детей. Вопросы практической педиатрии 2013; 8(1): 23–31. [Paya K., Puig S. Sclerotherapy in the conservative treatment of lymphatic malformations in children. *Voprosy prakticheskoi pediatrii* 2013; 8(1): 23–31. (in Russ.)]
 22. Поддубный И.В., Рябов А.Б., Трунов В.О., Козлов М.Ю., Топилин О.Г., Манукян С.Р. и др. Хирургическое лечение кистозной лимфангиомы сложной анатомической локализации у ребенка в возрасте 1 года 7 мес. *Детская хирургия* 2018; 2(3): 155–157. [Poddubnyj I.V., Rjabov A.B., Trunov V.O., Kozlov M.Yu., Topilin O.G., Manukjan S.R. et al. Surgical treatment of cystic lymphangioma of complex anatomical localization in a child aged 1 year 7 months. *Detskaya khirurgiya* 2018; 2(3): 155–157. (in Russ.)]

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Дистанционная диагностика и определение тактики лечения сложных врожденных пороков сердца у новорожденных

Л.М. Миролюбов, И.Н. Нурмеев

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

Remote diagnostics and treatment tactics for complex congenital heart defects in newborns

L.M. Mirolubov, I.N. Nurmeev

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Лечение сложных врожденных пороков сердца у новорожденных требует выработки лечебной тактики в короткие временные сроки. Нередко возможность осмотра пациента кардиологом или кардиохирургом оказывается неосуществимой по причине удаленности нахождения новорожденного.

Цель — изложение принципов разработанного алгоритма дистанционной диагностики и выработки тактики лечения сложных врожденных пороков сердца у новорожденных.

Приведены особенности течения разных пороков сердца у новорожденных с учетом специфики гемодинамики. Изложены принципы установки диагноза с применением дистанционного консультирования пациента. Авторами разработана шкала в баллах, которая позволяет выбрать лечебную тактику по принадлежности выявленного порока сердца к определенной группе.

Выводы. 1. Дистанционное консультирование по поводу диагностики и тактики лечения пациентов с врожденными пороками сердца высоко актуально для регионов с низкой плотностью населения. 2. Особенно большое значение дистанционный бесконтактный способ приобретает в периоды чрезвычайных ситуаций и эпидемий.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, диагностика, лечение, тест-опросник.

Для цитирования: Миролюбов Л.М., Нурмеев И.Н. Дистанционная диагностика и определение тактики лечения сложных врожденных пороков сердца у новорожденных. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2020; 65:(5): 239–244. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-239-244

Complex congenital heart defects in newborns require the development of therapeutic tactics in a short time. It is often impossible for the patient to visit a cardiologist or cardiac surgeon due to the remoteness.

Objective: to describe the principles of the algorithm for remote diagnostics and treatment tactics of newborns with complex congenital heart defects.

The article presents the features of the course of heart disease in newborns, taking into account the specificity of hemodynamics. The authors describe the diagnostic principles using remote consultation of the patient. The authors developed a scale to choose therapeutic tactics by the specific group of the identified heart disease.

Conclusions: 1. Remote consultation on the diagnosis and treatment tactics of patients with congenital heart defects is highly relevant for regions with a low population density; 2. Remote contactless consultation is particularly important during periods of emergency and epidemics.

Key words: children, congenital heart defects, diagnosis, treatment, test questionnaire.

For citation: Mirolubov L.M., Nurmeev I.N. Remote diagnostics and treatment tactics for complex congenital heart defects in newborns. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2020; 65:(5): 239–244 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-239-244

Известно более 90 вариантов врожденных пороков сердца и множество их сочетаний. Существует около 15 разработанных в разных странах в разные годы классификаций врожденных пороков сердца, такие как синие и бледные пороки; с обогащением и с обеднением малого круга кровообращения и т.д. [1, 2]. Ни одна из классификаций не может быть признана совершенной. У новорожденных и детей раннего возраста с врожденными пороками

сердца чрезвычайно важно прогнозирование возможных ухудшений состояния. Врожденные пороки сердца, приводящие к критическим состояниям в период новорожденности, составляют 28–30% от всех возможных пороков сердца. Поэтому в практической деятельности для удобства, а также с целью стандартизации возможных вариантов мы разработали следующую схему прогноза критических состояний — собственную классификацию врожденных пороков сердца (2001–2002 г.) [3, 4].

Доказано, что однажды допущенное критическое состояние (в основном гипоксия и сердечная недостаточность с выраженным падением показателей гемодинамики и насыщения крови кислородом) значительно снижает шансы ребенка с пороком сердца на выживание. Это связано с гипоксическим повреждением как нервных, так и гуморальных тонких механизмов регуляции деятельности сердца

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Миролюбов Леонид Михайлович — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2712-8309
e-mail: mirolubov@mail.ru

Нурмеев Ильдар Наилевич — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, сосудистый хирург Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-1023-1158
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

и гомеостаза в организме. Ввиду незрелости всех органов и систем у новорожденного гипоксическое повреждение часто носит фатальный характер, а предстоящее оперативное вмешательство с дополнительными факторами хирургического риска в виде искусственного кровообращения, глубокого наркоза и общей гипотермии организма больного резко снижает шансы на выживание [3].

Цель – изложение принципов разработанного алгоритма дистанционной диагностики и выработки тактики лечения сложных врожденных пороков сердца у новорожденных.

Схема-классификация врожденных пороков сердца, разработанная автором [3], представлена на рисунке. Схема проста и наглядна, ее применение позволяет педиатру избежать сложной проблемы установки и верификации врожденного порока сердца, ограничивая диагностический поиск определением группы пороков с последующим выбором типовой тактики лечения. Схема включает синдромы и гемодинамические паттерны, их формирующие. Состояния кровообращения, соответственно, делятся на фетально-независимые и фетально-зависимые, что позволяет осуществить выбор хирургической тактики и срока коррекции.

Тип кровообращения, зависящего от функционирования фетальных коммуникаций, свойствен нескольким сложным порокам сердца, при которых несомненно всецело определяется работой открытого артериального протока, овального окна, аранциева протока. Как следует из определения группы пороков, самопроизвольная ликвидация указанных коммуникаций приводит к кризовому течению, что может быть реализовано посредством синдрома сердечной недостаточности или синдрома прогрессирующей артериальной гипоксемии, равно как и комбинации двух синдромов.

Оставшаяся часть пороков сердца характеризуется наличием лево-правого шунта крови. У таких новорожденных тяжесть состояния не коррелирует с наличием фетальных коммуникаций, что определяет гладкое течение в 1-й месяц жизни. Тем не менее к концу периода новорожденности, по мере снижения легочного сопротивления начинают появляться признаки сердечной недостаточности и легочной гипертензии. В этом случае уместнее говорить о легочной гиперволемии как предшественнике гипертензии. Кроме того, фетально-зависимые пороки делятся на подгруппы по сходности механизма реализации патогенеза и требующегося набора лечебных мероприятий.



Рисунок. Схема-классификация врожденных пороков сердца. ВПС – врожденный порок сердца; ТАДВЛ – тотальный дренаж вен легкого; ЛГ – легочная гипертензия; СВУГ – синдром Бланда–Уайта–Гарланда (аномальное отхождение левой коронарной артерии от легочной артерии); СН – сердечная недостаточность; СЦПС – сложные цианотические пороки сердца.
Figure. Scheme-classification of congenital heart defects.

К дуктус-зависимым порокам относят те, при которых новорожденный нежизнеспособен без функционирующего открытого артериального (боталова) протока. В зависимости от того, какой круг кровообращения претерпевает изменения, рассматривают легочную и системную дуктус-зависимую гемодинамику. Единственным действенным способом влияния на закрытие боталова протока остается простагландин E_1 .

Аналогично дуктус-зависимости введен термин «форамен-зависимость», что объясняется доминирующим влиянием овального окна на кровообращение [3, 4]. К форамен-зависимым порокам относят тотальный аномальный дренаж легочных вен, транспозицию магистральных артерий, атрезию трехстворчатого клапана, синдромы гипоплазии левых и правых отделов сердца. В большей степени в указанную группу относят варианты пороков, при которых стабилизация гемодинамики возможна путем увеличения диаметра овального окна.

На практике дети с диагнозом «транспозиция магистральных артерий, дуктус-зависимая гемодинамика, прогрессирующая артериальная гипоксемия» нуждаются в лечении препаратами группы простагландина E . Равно как установление диагноза «синдром гипоплазии левого отдела сердца, форамен-зависимая гемодинамика, прогрессирующая левожелудочковая недостаточность» диктует необходимость выполнения процедуры Рашкинда [5].

Следует отметить, что при синдроме гипоплазии левого отдела сердца и транспозиции магистральных сосудов гемодинамика зависит от работы овального окна и открытого артериального протока одновременно. В первом случае через овальное окно осуществляется поток крови в правый, единственный желудочек и посредством открытого артериального протока заполняются аорта, церебральные и коронарные сосуды. При транспозиции магистральных сосудов артериальный проток обеспечивает смешивание артериальной крови непосредственно после рождения ребенка и пропорционально снижению уровня сопротивления легочных сосудов происходит смешение крови посредством овального окна.

Отдельно рассматривается подгруппа, представленная лишь одним пороком – тотальным аномальным дренажом легочных вен инфракардиального типа. Этот порок определен в отдельную подгруппу согласно архитектуре схемы, несмотря на то что не обладает сходством с другими пороками и нет типовых методик его паллиативного лечения [3, 4].

С целью оптимизации диагностики и обеспечения быстроты реагирования была разработана схема-алгоритм оценки состояния новорожденного с пороком сердца. В основе алгоритма лежит

фокусирование внимания специалистов-педиатров и неонатологов на отдельные симптомы, для каждого из которых был выполнен достоверный расчет долевой ценности в диагностическом процессе. Зачастую тяжесть состояния ребенка с врожденным пороком сердца диктует необходимость начала специальной терапии уже в родовом зале и в течение процесса транспортировки. В отдельных случаях, напротив, наличие шума в сердце у ребенка с тяжелым неврологическим статусом исключает возможность транспортировки.

Разработанный опросник применяется для определения тяжести состояния родившегося ребенка с предполагаемым врожденным пороком сердца. Тест-опросник должен применяться педиатрами и неонатологами стационаров первого уровня, к коим относят родильные отделения центральных районных больниц и родильные дома; неонатологами и реаниматологами стационаров второго уровня – отделений патологии и реанимации для новорожденных и отделений патологии новорожденных в перинатальных центрах и стационарах педиатрического профиля. Среди множества симптомов были выделены и «взвешены» наиболее существенные из них, способные объективно отразить тип гемодинамики порока и тяжесть состояния ребенка. Тест применяется двумя способами:

- применение инструмента «офлайн» с пошаговым выбором соответствующих ответов, калькуляцией количества баллов и выбором направления диагностики;
- дистанционная «онлайн» работа с детским кардиологом специализированного отделения, когда выбор и определение значения симптомов осуществляется коллегиально.

В результате заполнения анкеты-опросника (см. таблицу) должны быть получены ответы на 24 вопроса. Диагностическая значимость каждого ответа суммируется, и в конце получаем ключ, который подсказывает вероятный диагноз и тактику лечения [6].

Ключ теста-опросника

1. Сумма баллов больше 35 – высокая вероятность наличия врожденного порока сердца с дуктус-зависимой гемодинамикой.

- Оксигенотерапия нежелательна;
- внутривенное введение путем титрации препаратов простагландина E_1 с начальной дозой 0,05 мкг/кг/мин, по факту появления результата лечения дозу снижают до 0,01–0,025 мкг/кг/мин;
- нормализация кислотно-щелочного баланса;
- при появлении показаний к применению искусственной вентиляции легких ее необходимо осуществлять при низких концентрациях кислорода.

В случаях идентификации сердечной недостаточности как основного синдрома, а также ее комбина-

ции с артериальной гипоксемией, к указанному следует добавить следующее:

- кардиотоническая поддержка и мочегонные;
- транспортировка новорожденного в отделение сердечно-сосудистой хирургии по мере стабилизации состояния с продолжением лечебных мероприятий во время всего перемещения новорожденного.

2. Сумма баллов от 20 до 35 – ребенок имеет врожденный порок сердца с дуктус-зависимой легочной гемодинамикой или форамен-зависимой гемодинамикой.

- Оксигенотерапия может быть назначена по результатам пробы с кислородом: показана при положительной пробе (сатурация повышается, гемодинамика по типу форамен-зависимой);

- оксигенотерапия противопоказана при отрицательной пробе (гемодинамика по типу дуктус-зависимой);

- введение простагландинов не требуется при гемодинамике по типу форамен-зависимой;

- ведение простагландинов требуется при гемодинамике по типу дуктус-зависимой, легочной.

Наличие сердечной недостаточности при гемодинамике типа форамен-зависимой – показано назначение фуросемида и инфузионной терапии в дозе 2/3 от физиологической расчетной потребности;

3. Сумма баллов от 10 до 20 – в любой из диагностических групп ребенок пребывает в компенсированном состоянии.

- Лечение не требуется;

- дообследование и верификация диагноза в специализированном отделении сердечно-сосудистой хирургии (в возрасте до 1 мес).

4. Сумма баллов от 0 до 10 – диагноз врожденного порока сердца маловероятен.

- Ребенку требуется обследование в профильном отделении (патологии новорожденных).

5. Менее 0 баллов – результаты тестирования нетипичны для врожденного порока сердца.

Если у ребенка подозревается дуктус-зависимый порок, диагноз формируется следующим образом:

- врожденный порок сердца (гемодинамика дуктус-зависимая, легочная), прогрессирующая артериальная гипоксемия;

- врожденный порок сердца (гемодинамика дуктус-зависимая, системная), сердечная недостаточность, недостаточность кровообращения (указывается степень).

Установление диагноза такого типа не предполагает обязательной анатомической детализации вида порока, обуславливает действие – отмену оксигенотерапии, начало внутривенного введения препарата простагландина E₁ непосредственно после выявления принадлежности к диагностической группе.

Препараты группы простагландина E₁ разных фирм-производителей известны под различными торговыми марками с одинаковым действующим

Таблица. Тест-опросник

Table. Test questionnaire

| Оцениваемые параметры | Баллы |
|---|-------|
| Недоношенность | –2 |
| Аспирация околоплодных вод (особенно меконияльная) | –2 |
| Апгар | |
| 3–5 | –2 |
| 5–7 | 0 |
| 7–9 | 1 |
| Динамика состояния | |
| улучшение состояния без медицинской поддержки | 2 |
| тяжелое состояние с момента рождения | –2 |
| ухудшение к 3–4-й неделям жизни | 4 |
| быстрое ухудшение спустя несколько часов после рождения | 5 |
| Число дыханий в покое, в минуту | |
| 40 и реже (брадипноэ с элементами апноэ) | 3 |
| от 40 до 60 | 0 |
| от 60 до 80 | 2 |
| от 80 до 100 | 4 |
| Частота сердечных сокращений в покое, в минуту | |
| реже 110 | 0 |
| от 110 до 140 | –3 |
| от 140 до 150 | 0 |
| от 160 до 180 | 1 |
| чаще 180 | 5 |
| Окраска кожи | |
| цвет физиологический | 2 |
| акроцианоз | 0 |
| мраморность | 4 |
| цианоз тотальный | 5 |
| цианоз дифференцированный | 5 |
| Периферический пульс | |
| наполнение удовлетворительное на всех конечностях | 0 |
| не определяется на бедренной артерии | 5 |
| снижен, симметрично | 5 |
| Аускультативная картина | |
| шум систолический 1/6 на основании | 0 |
| шум систолический 2–3/6 вдоль левого края грудины | 2 |

Продолжение таблицы

| Оцениваемые параметры | Баллы |
|---|-------|
| шум систолический 2/6 с максимумом на спине | 4 |
| сердечного шума нет | -1 |
| Динамика шума | |
| возникает спустя несколько часов или дней после рождения | 0 |
| выслушивается в родильном зале | 4 |
| усиливается с ухудшением состояния | 3 |
| исчезает с ухудшением состояния | 6 |
| Динамика массы тела в первые дни жизни | |
| в пределах нормы | 0 |
| нет динамики | 1 |
| патологическая прибавка | 2 |
| Оценка состояния новорожденного с подозрением на ВПС | |
| Диурез | |
| нормальный | 0 |
| стимулируется мочегонными | 2 |
| олигурия с переходом в анурию | 3 |
| Аускультативная картина в легких | |
| дыхание проводится по всем полям, хрипов нет | 0 |
| очаговые нарушения | -2 |
| постоянная крепитация по всем полям | 1 |
| Динамика на кардиотонических препаратах | |
| не использовались | 0 |
| улучшение | 2 |
| без изменений | 3 |
| Проба с дыханием 100% кислородом | |
| положительная | -2 |
| отрицательная | 6 |
| Артериальное давление руки/ноги | |
| равное | 0 |
| постоянный градиент более 30 мм рт.ст. | 5 |
| системная гипотония | 5 |
| ЭКГ | |
| без особенностей | 0 |
| гипертрофия правых отделов | 4 |
| комбинированная гипертрофия или левого желудочка | 2 |
| патологическое отклонение ЭОС влево | 5 |

Окончание таблицы

| Оцениваемые параметры | Баллы |
|--|-------|
| Рентгенография органов гр. клетки | |
| нормальные размеры сердца | -1 |
| умеренное увеличение | 3 |
| кардиомегалия | 4 |
| Легочные поля | |
| патологии нет | 3 |
| инфильтрация очаговая | -2 |
| легочной рисунок усилен | 2 |
| диффузное снижение пневматизации | 5 |
| легочной рисунок обеднен | 4 |
| иные изменения | -5 |
| Сатурация O₂, % | |
| от 95 до 100 | 0 |
| от 90 до 95 | 2 |
| от 80 до 90 | 1 |
| менее 80 | 4 |
| КЩС (pO₂) | |
| норма | -2 |
| умеренно снижено | 0 |
| менее 30 мм рт.ст. | 3 |
| КЩС | |
| pH норма, pCO ₂ норма | 1 |
| pH снижено, pCO ₂ повышено | -2 |
| pH снижено, pCO ₂ норма | 2 |
| pH снижено, pCO ₂ снижено | 3 |

Примечание. ВПС – врожденный порок сердца; ЭОС – электрическая ось сердца; КЩС – кислотно-щелочное состояние.

веществом – алпростадил. Наиболее удобна форма выпуска в виде ампул с 100 мкг алпростадил. Средняя доза препарата составляет 0,05 мкг/кг/мин.

При разведении ампулы алпростана до 20 мл в изотоническом растворе натрия хлорида расчет производится по формуле: $[D \cdot M \cdot 12]$ мл/ч, где D – скорость введения (мкг/кг/мин); M – масса тела (кг). Результат введения алпростадил отмечается «на игле». По факту достижения искомого эффекта (повышение насыщения крови кислородом до уровня от 85 до 90% или устранения симптоматики сердечной недостаточности) лечебная доза может быть снижена до 0,01–0,025 мкг/кг/мин.

Алпростадил характеризуется некоторыми побочными эффектами, наиболее опасное из которых – апноэ. Таким образом, при применении этого препарата коллектив должен быть подготовлен к экс-

тренному переходу к искусственной вентиляции легких. Иные побочные эффекты (судороги, гиперемия кожи, диарея) могут быть купированы снижением дозы и полной отменой алпростатида.

Предлагаемый алгоритм дистанционной диагностики врожденных пороков сердца прошел апробацию на территории республики Татарстан в течение более 15 лет с положительным результатом.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечная и сосудистая хирургия. Москва: Медицина, 1996; 1018. [Burakovskiy V.I., Bokeria L.A. Heart and vascular surgery. Moscow: Meditsina, 1996; 1018. (in Russ)]
2. Болезни сердца и сосудов. Под ред. Е.И. Чазова. Москва: Медицина, 1992; 2: 250. [Heart and vascular diseases. E.I. Chazov (ed.). Moscow: Meditsina, 1992; 2: 250. (in Russ)].
3. Мирюлюбов Л.М. Врожденные пороки сердца у новорожденных и детей первого года жизни. Казань: Медицина, 2008; 149. [Mirolyubov L.M. Congenital heart defects in newborns and children of the first year of life. Kazan, Meditsina, 2008; 149. (in Russ)].
4. Белоконь Н.А., Подзолков В.П. Врожденные пороки сердца». Серия Библиотека практического врача. М.: Медицина, 1990; 352. [Belokon' N.A., Podzolkov V.P. Congenital heart defects. The Library of a practicing physician series. Moscow: Meditsina, 1990; 352. (in Russ.)]
5. Mavroudis C., Backer C.L. Pediatric Cardiac Surgery. Wiley, 2012; 960.
6. Мирюлюбов Л.М., Петрушенко Д.Ю., Калиничева Ю.Б., Сабирова Д.Р. Диагностика и лечение врожденных пороков сердца у новорожденных. Казанский медицинский журнал 2015; 96(4): 628–632. [Mirolyubov L.M., Petrushenko D.Yu., Kalinicheva Yu.B., Sabirova D.R. Diagnosis and treatment of congenital heart defects in newborns. Kazanskii meditsinskii zhurnal 2015; 96: 628–632. (in Russ.)]

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

К 100-летию постдипломного образования педиатров в Казанской государственной медицинской академии (исторический очерк)

А.И. Сафина, Л.З. Сафина, М.А. Даминова, И.Я. Лутфуллин, И.И. Закиров, Т.В. Михайлова, О.А. Степанова, Е.В. Волянюк, Н.Л. Рыбкина, Е.Г. Игнашина, М.В. Потапова

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

To the 100th anniversary of postgraduate pediatric education at the Kazan State Medical Academy (historical essay)

A.I. Safina, L.Z. Safina, M.A. Daminova, I.Ja. Lutfullin, I.I. Zakirov, T.V. Mikhailova, O.A. Stepanova, E.V. Volyanyuk, N.L. Rybkina, E.G. Ignashina, M.V. Potapova

Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Post-Graduate Professional Education, Kazan, Russia

В 2020 г. исполняется 100 лет с начала постдипломного образования врачей-педиатров в Казанской государственной медицинской академии (Казанский ГИДУВ). В статье приводится краткий очерк по истории кафедры педиатрии, а в дальнейшем кафедры педиатрии и неонатологии с момента ее основания до наших дней.

Ключевые слова: дети, кафедра педиатрии, кафедра педиатрии и неонатологии, педиатры, Казанский ГИДУВ, Казанская государственная медицинская академия, история медицины.

Для цитирования: Сафина А.И., Сафина Л.З., Даминова М.А., Лутфуллин И.Я., Закиров И.И., Михайлова Т.В., Степанова О.А., Волянюк Е.В., Рыбкина Н.Л., Игнашина Е.Г., Потапова М.В. К 100-летию постдипломного образования педиатров в Казанской государственной медицинской академии (исторический очерк). Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 245–255. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–245–255

2020 is the 100 anniversary of the of post-graduate education of pediatricians at the Kazan State Medical Academy. The article gives a brief essay on the history of the Department of Pediatrics, and further the Department of Pediatrics and Neonatology from the moment of its foundation to the present day.

Key words: children, department of pediatrics, department of pediatrics and neonatology, pediatricians, Kazan State Pediatric Medical University, Kazan State Medical Academy, history of medicine.

For citation: Safina A.I., Safina L.Z., Daminova M.A., Lutfullin I.Ja., Zakirov I.I., Mikhailova T.V., Stepanova O.A., Volyanyuk E.V., Rybkina N.L., Ignashina E.G., Potapova M.V. To the 100th anniversary of postgraduate pediatric education at the Kazan State Medical Academy (historical essay). Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65:(5): 245–255 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–245–255

1920–1953 гг. Кафедра педиатрии – одна из первых кафедр Казанской государственной медицинской академии. Датой ее основания является включение детской больницы, организовать которую было поручено профессору Е.М. Лепскому, в состав Клинического казанского института (в последующем Казанского ГИДУВа), что произошло 15 июня 1920 г. (рис. 1).

Создание больницы предшествовало созданию кафедры, которое произошло в 1919 г., когда Казан-

ский губздрав поручил Е.М. Лепскому организовать детскую больницу и предоставил для нее одно из лучших, просторных зданий в центре Казани – бывший особняк купца Оконишников на ул. Комлева (рис. 2).

Со свойственной ему энергией Ефим Моисеевич горячо взялся за выполнение этого поручения. Время было трудное: еще не закончилась гражданская война и шли бои на польском фронте; в стране царила разруха, испытывалась нужда буквально во всем; не хватало подготовленных медицинских кадров.

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Сафина Асия Ильдусовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-3261-1143
e-mail: Safina_asia@mail.ru

Сафина Луиза Закариевна – к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0003-3262-4646

Даминова Мария Анатольевна – к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0001-6445-0893

Лутфуллин Ильдус Яудатович – к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-0224-2746

Закиров Ильнур Илгизович – к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии,

ORCID: 0000-0002-2611-1580

Михайлова Татьяна Владимировна – к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-3632-220X

Степанова Ольга Александровна – к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии

Волянюк Елена Валерьевна – к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии

Рыбкина Надежда Леонидовна – к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии

Игнашина Елена Германовна – к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии

Потапова Марина Вадимовна – к.м.н., асс. кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

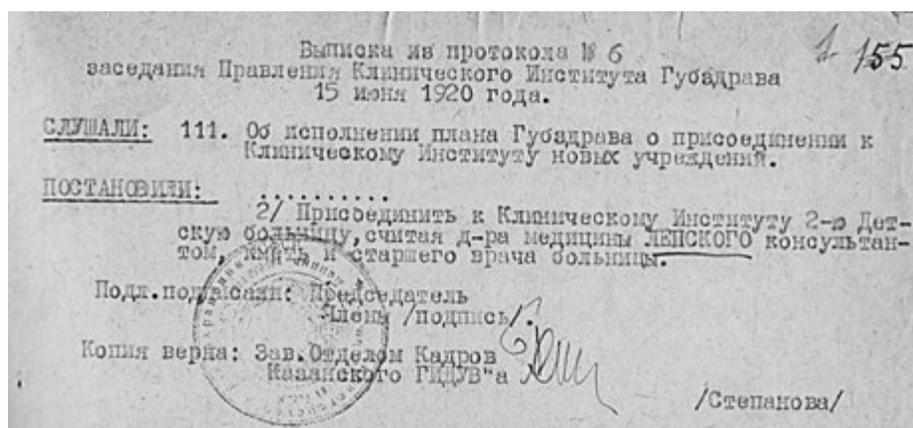


Рис. 1. Выписка из протокола заседания правления Клинического института от 15 июня 2020 г. о присоединении детской клиники в состав института (из архива Казанской государственной медицинской академии).

Fig. 1. Extract from the minutes of the meeting of the Board of the Clinical Institute dated June 15, 2020 on the joining of the children's clinic to the institute (from the archive of the Kazan State Medical Academy).

Открытая Е.М. Лепским детская больница одной из первых вошла в состав Клинического института, основанного в Казани 22 апреля 1920 г. – в день рождения В.И. Ленина. В.И. Ленин одобрил устав этого института, представленный ему народным комиссаром здравоохранения Н.А. Семашко. В 1923 г. Клинический институт был переименован в Государственный институт для усовершенствования врачей имени В.И. Ленина (ГИДУВ). Необходимость создания такого института выдвигалась самой жизнью. Империалистическая и гражданская войны нарушили нормальную подготовку лечеб-

ных кадров; медицинские факультеты были вынуждены производить досрочные выпуски врачей из-за недостатка опытных преподавателей, снизилось качество обучения. Для открывающихся по Декрету советского правительства новых детских лечебно-профилактических учреждений требовались высококвалифицированные врачи-педиатры.

Ефим Моисеевич Лепский – выдающийся казанский ученый, педиатр, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, руководил кафедрой более 30 лет (1921–1953). Учебный процесс на кафедре был начат уже в 1921 г. С 1926 г. были



**Бывший особняк
Оконишниковой,
архив Р.Ахунова**

Рис. 2. Детская клиника ГИДУВа им В.И. Ленина, г. Казань.

Fig. 2. Children's Clinic of the State Institute for Additional Development of Doctors named after V.I. Lenin, Kazan.

организованы специальные 3- и 4-месячные курсы для усовершенствования и специализации врачей по педиатрии. На этих циклах стали читать клинический курс детских болезней с введением в педиатрию, курс лекций по организации охраны материнства и младенчества, инфекционным болезням и туберкулезу, расстройством питания, рахиту, профилактике дифтерии и кори. Детальные программы лекций и практических занятий были разработаны самой кафедрой, ибо в тот период общих программ для циклов усовершенствования по педиатрии не существовало. Большую роль в деле углубления учебного процесса и разработки учебных планов и программ сыграли систематически проводимые методические совещания с курсантами. В дальнейшем за основы стали приниматься учебный план и программы усовершенствования врачей по педиатрии, утвержденные Минздравом СССР.

Клинический институт был первым научным учреждением, созданным молодой Татарской республикой. При его организации учитывалась необходимость специализации и усовершенствования врачей, прежде всего из коренной национальности — татар, представителей других народов Поволжья. Перед институтом ставилась также задача по подготовке научных работников и высококвалифицированных преподавателей для вновь открывающихся медицинских учебных заведений страны. Казанскому институту по праву принадлежит приоритет в Российской Федерации по разработке организационных и учебно-методических вопросов усовершенствования врачей.

В 1926 г. ученым секретарем института и заведующим учебной частью стал профессор Е.М. Лепский. Его работа на этом трудном посту была высоко оценена Наркомздравом РСФСР и лично наркомом Николаем Александровичем Семашко. Уделяя большое внимание совершенствованию методики преподавания, Ефим Моисеевич многократно выступал по этому поводу в периодической печати, в журналах «Советская педиатрия», «Педиатрия», «Казанском медицинском журнале» и др. Его ценные рекомендации были отражены также в методике преподавания, планах и программах курсов, проводившихся в детской клинике. Е.М. Лепский был сторонником подготовки приезжавших на усовершенствование врачей в двух основных группах — в группе специализации врачей, желавших избрать педиатрию своей специальностью, и в группе врачей-педиатров, стремившихся совершенствоваться по определенным разделам педиатрии. Выделялась также третья группа, которую составляли в основном участковые врачи — «универсалы», работавшие в поликлинических учреждениях. По мнению Ефима Моисеевича, длительность курса у каждой из этих групп должна быть различна: в первой группе (специализации) — более продолжительной, в пределах одного года,

во второй — от двух до пяти месяцев, в зависимости от раздела педиатрии, избранного для усовершенствования. Что касается третьей группы, то, по его мнению, достаточно было 3–4 мес, чтобы ввести участковых врачей, окончивших лечебный факультет, в курс современного состояния основных разделов педиатрии и ознакомить с важнейшими методами диагностики и лечения. «Конечно, — писал Ефим Моисеевич, — такие врачи не становятся после этого законченными специалистами, но после такой командировки они гораздо увереннее и правильнее работают у себя на местах и в дальнейшем, при условии работы над собой и повторных командировок на учебу, могут превратиться в знающих специалистов».

Ефим Моисеевич придавал большое значение проведению регулярных методических совещаний с курсантами, которые своими критическими замечаниями и советами помогали улучшать преподавание в Клиническом институте. Весьма важными считал Е.М. Лепский вводные занятия ассистентов (до начала курации больных) по методике клинического обследования больного и лабораторных исследований, по диететике здорового и больного ребенка. Эти занятия должны были проводиться как на курсах специализации, так и на курсах усовершенствования. Курация больных в разных отделениях клиники представлялась Ефиму Моисеевичу наиболее целесообразной формой работы с прикомандированными врачами. По его мнению, в плане практических занятий важно было выделить работу врачей в детских поликлиниках с самостоятельным приемом больных и последующим разбором их совместно с ассистентом. Он высказывался за необходимость включения в курсы специализации и усовершенствования по педиатрии, кроме гигиены и соматических заболеваний раннего и старшего возраста, острых детских инфекций, туберкулеза, организации здравоохранения, элементов хирургических знаний (рис. 3). Все эти установки профессора Е.М. Лепского востребованы и сегодня, они на протяжении многих лет бережно хранились и были осуществлены в педагогическом процессе по специализации и усовершенствованию врачей в Казанском ГИДУВе, а в последующем и в Казанской государственной медицинской академии (КГМА).

Научно-исследовательская деятельность профессора Е.М. Лепского была весьма плодотворной. Он одним из первых педиатров в нашей стране обратил внимание на стертые формы витаминной недостаточности у детей, клиническая картина которых была мало известна широкому кругу врачей, — дефицит витамина С, никотиновой кислоты. В работах Е.М. Лепского и его учеников показана частота так называемых эндогенных гиповитаминозов (при туберкулезе, малярии, ревматизме,



Рис. 3. Цикл повышения квалификации педиатров, ГИДУВ им. В.И. Ульянова-Ленина, март–июль 1934 г. (из архива КГМА).

Fig. 3. The cycle of advanced training of pediatricians, State Institute for Additional Advanced Training of Physicians named after V.I. Lenin, Kazan, March–July 1934 (from the archive of the KSMA).



Рис. 4. Занятия в палате новорожденных детской клиники ГИДУВа им. В.И. Ульянова-Ленина, март–июль 1934 г. (из архива КГМА).

Fig. 4. Classes in the neonatal ward of the children's clinic of the State Institute for Additional Development of Doctors named after V.I. Lenin, Kazan, March–July 1934 (from the archive of the KSMA).

расстройствах пищеварения и питания). Профессором Е.М. Лепским написано 108 научных работ, в том числе 10 монографий, посвященных актуальным проблемам педиатрии. Он считается одним из основоположников советской витаминологии, автором классических монографий: «Рахит и тетания рахитиков» (2 издания: 1941 г., 1945 г.), «Авитаминозы и гиповитаминозы» (2 издания в соавторстве с Р.И. Лепской: 1944 г., 1948 г.), «Гиповитаминозы в детском возрасте» (1953). Им были подготовлены 5 докторов медицинских наук (Ю.В. Макаров, Б.С. Гинзбург, М.Н. Небытова-Лукьянчикова,

Г.А. Хаин-Макарова, К.А. Святкина) и 14 кандидатов медицинских наук. Особое место среди исследований Е.М. Лепского по клинической витаминологии занимают работы, посвященные изучению минерального и прежде всего фосфорно-кальциевого обмена у детей. Глубокие исследования по проблеме рахита сделали клинику Е.М. Лепского одним из ведущих научных центров по исследованию этой проблемы в СССР.

В 1947 году по инициативе профессора Е.М. Лепского было открыто первое в Татарстане отделение для недоношенных детей, где впервые



Рис. 5. Доцент Р.М. Мамиш за выполнением научной работы (из архива кафедры).

Fig. 5. Associate Professor R.M. Mamish for the implementation of scientific work (from the archive of the department).



Рис. 6. Доцент В.Н. Печникова (крайняя слева) на занятии Е.М. Лепского с курсантами, г. Казань, 1946 г. (из архива КГМА).

Fig. 6. Associate Professor V.N. Pechnikova (far left) in the class of E.M. Lepsky with cadets, Kazan, 1946 (from the archive of the KSMA).

разрабатывались и в последующем внедрялись, вносились в преподавание на циклах повышения квалификации организационные принципы выхаживания, вскармливания, профилактики анемии и рахита недоношенных детей, т.е. уже тогда преподавались основы неонатологии (рис. 4).

С **1953 года**, после ухода с заведования профессора Е.М. Лепского, кафедрой педиатрии (в 1956 г. она переименована в кафедру педиатрии №1) в течение 18 лет, вплоть до 1970 г., руководила его ученица доцент Рабига Мухамедовна Мамиш (рис. 5). В эти годы научные работы кафедры были посвящены изучению показателей неспецифического иммунитета (Г.Р. Архипова), роли магния и микроэлементов в развитии рахита (Р.Г. Камалова), клинического значения недостаточности витаминов А, С, В₆, В₁₂,

фолиевой кислоты и эффективности использования витаминных препаратов (Р.М. Мамиш, Р.И. Еникеева, С.Я. Порсева).

1956 год стал знаковым для подготовки врачей-педиатров в Казанском ГИДУВе, произошло разделение одной педиатрической кафедры на две кафедры педиатрии №1 и №2, и до 2018 г. их развитие шло параллельно. Первым заведующим кафедрой педиатрии №2 была назначена ученица профессора Е.М. Лепского – доцент Вера Николаевна Печникова (рис. 6), которая заведовала кафедрой вплоть до 1967 г. Ее кандидатская диссертация была посвящена проблеме скрытой недостаточности тиамин у детей при различных условиях питания (1950), но в последующие годы она углубленно занималась вопросами кардиоревматологии детского

возраста и это направление становится одним из основных в работе кафедры на несколько десятилетий. Занятия с врачами сначала проводились на базе городской детской больницы №7 г. Казани, с 1962 по 1982 г. — на базе детской железнодорожной больницы г. Казани, а с 1982 г. и по настоящее время — на базе городской детской больницы №1 г. Казани (главный врач, к.м.н. М.В. Потапова).

С 1965 года в Казанском ГИДУВе, наряду с четырехмесячными циклами общего усовершенствования, начали проводиться тематические — по избранным разделам педиатрии — заболеваниям системы крови, желудочно-кишечного тракта, болезням почек, а с 1968 г. — выездные циклы обучения врачей в различных городах страны.

1967 год. На заведование кафедрой педиатрии №2 из Свердловского НИИ охраны материнства и детства приезжает молодой доктор медицинских наук Гиля Фазыловна Султанова (рис. 7). Благодаря ее активности, всего за 4 года на кафедре педиатрии №2 было подготовлено несколько кандидатских и докторская диссертации. В 1971 г. Г.Ф. Султанова перешла на заведование кафедрой педиатрии №1, где активно начали развиваться гематологическое и нефрологическое направле-



Рис. 7. Доктор медицинских наук, профессор Г.Ф. Султанова проводит конференцию с прикомандированными врачами, 1968 г. (из архива КГМА).

Fig. 7. Doctor of Medical Sciences, Professor GF Sultanova holds a conference with seconded doctors, 1968 (from the archive of the KSMA).

ния. Так, в 1975 г. в детской клинике Казанского ГИДУВа были развернуты специализированные койки для лечения детей с заболеваниями крови и почек и открыты кабинеты для диспансерного наблюдения гематологических (онкогематологических) и нефрологических больных. Под руководством профессора Гиля Фазыловны Султановой была выполнена серия работ, касающаяся изучения обмена железа у новорожденных и детей раннего возраста (Э.М. Шакирова, Э.И. Землякова,



Рис. 8. Доцент Е.М. Окулова (первый ряд 4-я слева) с сотрудниками кафедры (доцент Л.В. Царегородцева, доцент В.М. Зарипов, доцент Э.А. Гайнуллина) и курсантами цикла, 1982 г., Казань (из архива кафедры).

Fig. 8. Associate Professor E.M. Okulova (4th from the left) with the staff of the department (Associate Professor Tsaregorodtseva L.V., Associate Professor Zaripov V.M., Associate Professor Gainullina E.A.) and cadets of the cycle, 1982, Kazan (from the archive of the department).

Л.М. Султанова), начато преподавание детской нефрологии и гематологии.

1972 год. В связи с переходом Г.Ф. Султановой на кафедру педиатрии № 1 заведующей кафедрой педиатрии №2 избрана кандидат медицинских наук, доцент Евгения Максимовна Окулова (рис. 8), руко-

водившая кафедрой до 1986 г. Е.М. Окулова работала над докторской диссертацией по проблемам ревматизма и, будучи прекрасным клиницистом, воспитала целое поколение врачей. Основная научно-практическая направленность кафедры в эти годы — сердечно-сосудистая патология у детей.



Рис. 9. Доктор медицинских наук, профессор С.В. Мальцев с сотрудниками кафедры (слева направо 1-й ряд: к.м.н., доц. Э. М. Шакирова, к.м.н., асс. Л.Н. Заболотная, к.м.н., асс. Э.И. Землякова, д.м.н., проф. Т.И. Келина, д.м.н., проф., зав. кафедрой С.В. Мальцев, к.м.н., доц. В.М. Давыдова, д.м.н., проф. Н.Н. Архипова) и курсантами, 2000 г. (из архива кафедры).

Fig. 9. Professor, doctor of medical sciences S.V. Maltsev with the staff of the department (from left to right 1st row: Ph.D., associate professor E.M. Shakirova, Ph.D., assistant L.N. Zabolotnaya, Ph.D., assistant E.I. Zemlyakova, doctor of medical sciences, professor T.I. Kelina, doctor of medical sciences, professor, head of the department S.V. Maltsev, candidate of medical sciences, associate professor V.M. Davydova, MD, professor N.N. Arkhipova) and doctors, 2000 (from the archive of the department).



Рис. 10. Доктор медицинских наук, профессор А.М. Потемкина (в центре) с сотрудниками кафедры и курсантами, 1987 г. (из архива кафедры).

Fig. 10. Professor, doctor of medical sciences A.M. Potemkina (in the center) with the staff of the department and cadets, 1987 (from the archive of the department).

1976 год. На должность заведующего кафедрой педиатрии №1 избран Станислав Викторович Мальцев – выдающийся представитель Казанской педиатрической школы, достойный продолжатель исследований профессора Е.М. Лепского и профессора К.А. Святкиной (рис. 9). Профессор С.В. Мальцев – доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки РФ и РТ, член-корреспондент АН РТ, замечательный врач и выдающийся педиатр, в течение 39 лет возглавлял кафедру педиатрии с курсом поликлинической педиатрии КГМА. Под его руководством значительные успехи достигнуты в изучении минерального обмена у детей, обеспеченности витамином D различных групп населения, роли микроэлементов в развитии патологии человека, медико-социальных проблем детей подросткового возраста, проблем детской нефрологии, в диагностике и лечении заболеваний органов пищеварения у детей. Эти разработки развили и приумножили научное наследие кафедры педиатрии, в том числе в области детской витаминологии, нефрологии, гастроэнтерологии и др. Талантливый научный руководитель, профессор С.В. Мальцев подготовил целую плеяду ученых, под его руководством выполнено 8 докторских и более 30 кандидатских диссертаций. В 2000-е гг. был открыт курс поликлинической педиатрии (зав. курсом – д.м.н., проф. В.А. Файзуллина) и кафедрой, переименованной в кафедру педиатрии и поликлинической педиатрии, проводится большое количество тематических циклов по детской нефрологии, поликлинической педиатрии, подростковой медицине и др.

1986 год. В 1986–1989 гг. заведующей кафедрой педиатрии №2 была Аделаида Матиновна Потемкина, доктор медицинских наук, профессор, главный

внештатный специалист по детской аллергологии (рис. 10). Кафедра получила дополнительную клиническую базу – аллергологическое отделение 7-й детской больницы – и была переименована в кафедру педиатрии с курсом детской аллергологии. Развивалось аллергологическое направление, проводилась подготовка детских аллергологов, что привело в последующем к открытию кафедры детской аллергологии в Казанском ГИДУВе.

1990 год. Новый этап в истории развития кафедры педиатрии №2 связан с именем профессора, доктора медицинских наук, заслуженного врача РТ, главного внештатного пульмонолога и неонатолога РТ Алевтины Васильевны Кузнецовой (рис. 11), которая возглавила кафедру в 1990 г. А.В. Кузнецова была одним из организаторов становления неонатальной медицинской службы в РТ, с ее приходом кафедра начала активно развивать преподавание неонатологии. Была сформирована команда неонатологов, прошедших подготовку по перинатальной медицине и неонатологии в ведущих клиниках России и за рубежом (США, Австрия, Германия, Голландия). С 1992 г. совместно с профессорами Университета штата Мэриленд (Балтимор) и учеными ведущих акушерских кафедр Казанского ГИДУВа Алевтина Васильевна внедряла рекомендуемые ВОЗ протоколы реанимации и интенсивной терапии в перинатальную службу г. Казани и Республики Татарстан. В связи с потребностью отечественного здравоохранения того времени кафедра была преобразована в кафедру педиатрии и перинатологии. Под руководством А.В. Кузнецовой было защищено 7 кандидатских диссертаций по актуальным вопросам пульмонологии, гастроэнтерологии, неонатологии. Деятельность



Рис. 11. Доктор медицинских наук, профессор А.В. Кузнецова (2-я справа) на стажировке в США.
Fig. 11. Professor A.V. Kuznetsova (2nd from right) on an internship in the USA.

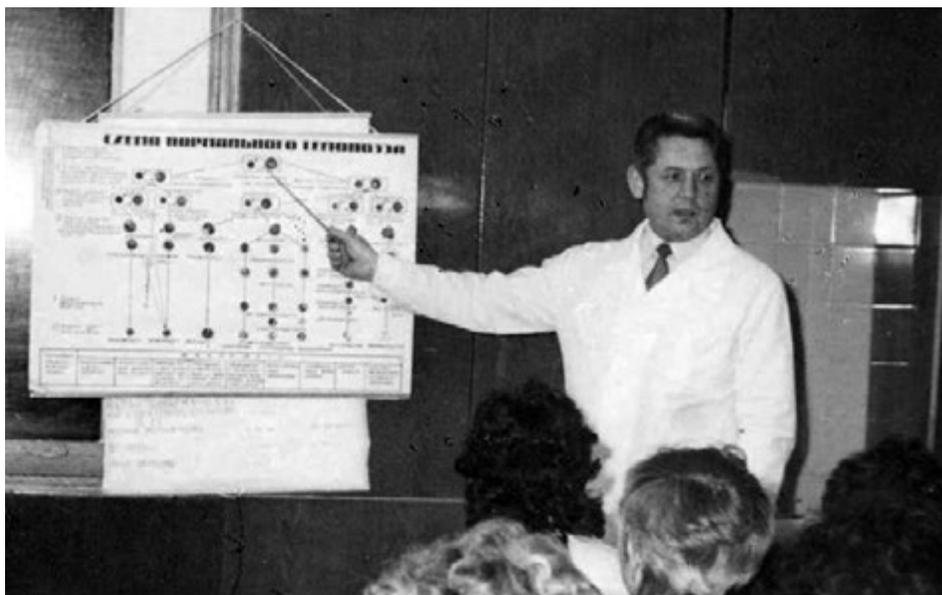


Рис. 12. Кандидат медицинских наук, доцент М.М. Зарипов читает лекцию по детской гематологии.
Fig. 12. Associate Professor, Ph.D. M.M. Zaripov giving a lecture on pediatric hematology.



Рис. 13. Делегация из Казани с визитом в США (2018 г.).

Слева направо: асс. кафедры педиатрии и неонатологии КГМА, главный врач ДГБ №1 Казани М.В. Потапова, проф. кафедры акушерства и гинекологии КГМА О.В. Чечулина, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии КГМА, проф. А.И. Сафина, доц. кафедры педиатрии и неонатологии КГМА И.Я. Лутфуллин, зам. глав. врача по акушерско-гинекологической помощи Медсанчасти КФУ И.Р. Галимова, доц. кафедры педиатрии и неонатологии КГМА Н.Л. Рыбкина, доц. кафедры педиатрии и неонатологии КГМА Е.В. Волянюк.

Fig. 13. A delegation from Kazan on a visit to the USA (2018) (from left to right: Assistant of the Department of Pediatrics and Neonatology of the KSMA, chief physician of the Children's hospital №1 of Kazan – M.V. Potapova, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the KSMA – O.V. Chechulina, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology of the KSMA, Professor – A.I. Safina, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology of the KSMA – I.Ja. Lutfullin, Deputy Chief Physician for Obstetric and Gynecological Care of the Medical Unit of the KFU – I. Galimova R., Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology of the KSMA – N.L. Rybkina, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology of the KSMA – E.V. Volanyuk.

кафедры по развитию неонатологии, несомненно, повлияла на снижение уровня ранней неонатальной смертности как в Казани, так и в Республике Татарстан в целом.

1993 год. Еще одним важным научно-практическим направлением, отвечающим требованиям времени, стала детская онкогематология. Огромная заслуга в развитии этой дисциплины принадлежит доценту кафедры, заслуженному врачу РТ и РФ Мухаметвасилю Миннехановичу Зарипову (рис. 12). В свое время Мухаметвасиль Миннеханович был единственным специалистом по детской гематологии в нашей республике. Благодаря его усилиям в 1993 г. на базе Детской городской больницы №1 был организован городской гематологический центр, включающий онкогематологические койки в стационаре и городской гематологический кабинет в поликлинике. Больница стала точкой роста этого направления в городе, получило развитие исследование гемостаза и диагностика геморрагических заболеваний у детей, тогда же было начато преподавание детской гематологии.

2009 год. Заведующей кафедрой педиатрии и перинатологии (педиатрии №2) становится доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Республики Татарстан Асия Ильдусовна Сафина (рис. 13). Под ее руководством проводятся научные исследования, диапазон которых охватывает самые разнообразные темы, включая вопросы организации помощи и катамнестического наблюдения за новорожденными, проблемы нефрологической и пульмонологической патологии у детей, улучшения исходов

выхаживания детей, родившихся недоношенными и с перинатальными нарушениями. Защищено 5 кандидатских диссертаций, посвященных наиболее актуальным проблемам детской нефрологии (Е.Г. Башкирова, Е.В. Юдина, А.В. Галеева), в том числе неонатальной нефрологии (М.А. Даминава, Г.А. Хамзина).

Кафедра активно сотрудничает с Университетом Эмори (Атланта, США), результатом чего стали 3 международных школы для врачей-неонатологов



Рис. 14. Доктор медицинских наук, доцент Д.И. Садькова

Fig. 14. Doctor of Medical Sciences, Associate Professor D.I. Sadykova



Рис. 15. Коллектив кафедры (2019 г.).

Первый ряд слева направо – лаб. С.С. Винокурова, ст. лаб. Н.Л. Киселева, доц. Е.Г. Игнашина, доц. Н.Л. Рыбкина, проф., зав. каф. А.И. Сафина, проф. С.В. Мальцев, доц. О.А. Степанова, доц. Л.З. Сафина, доц. Г.Ш. Мансурова, доц. Е.В. Волянюк; второй ряд слева направо – асс. М.Г. Фаттахов, доц. Т.В. Михайлова, доц. И.И. Закиров, доц. И.Я. Лутфуллин, доц. М.А. Даминава, асс. Р.Т. Ганиева, лаб. Р.Е. Галямова.

Fig. 15. The staff of the department (2019): the first row from left to right – lab. S.S. Vinokurova, Art. lab. N.L. Kiseleva, Assoc. E.G. Ignashina, Assoc. N.L. Rybkina, prof., Head. department A.I. Safina, prof. S.V. Maltsev, Assoc. O.A. Stepanova, Assoc. L.Z. Safina, Assoc. G.Sh. Mansurova, Assoc. E.V. Volianyuk; second row from left to right – ass. M.G. Fattakhov, Assoc. T.V. Mikhailova, Assoc. I.I. Zakirov, Assoc. I.Ja. Lutfullin, Assoc. M.A. Daminova, ass. R.T. Ganieva, lab. R.E. Galyamova

и 2 для медицинских сестер неонатальных отделений, стажировка преподавателей кафедры в Университете Эмори, онлайн-конференции и клинические разборы с зарубежными коллегами [15]. За заслуги в области развития международных отношений профессор Асия Ильдусовна Сафина была удостоена звания Почетный член Global Collaborating Center in Reproductive Health Emory University (Атланта, США).

Кафедра активно сотрудничает с практическим здравоохранением, при поддержке кафедры на базе ГАУЗ ГДБ №1 г. Казань в 2012 г. открывается городской центр катамнеза недоношенных детей (заведующая – к.м.н., доц. Е.В. Волянюк) и в 2016 г. – городской ревматологический центр (заведующий – к.м.н., доц. И.Я. Лутфуллин). Проводится обучение врачей-педиатров на тематических циклах по наиболее актуальным вопросам педиатрии и неонатологии, в том числе по программам непрерывного медицинского образования. Развивается симуляционное обучение врачей-неонатологов как на кафедре, так и с 2019 г. в центре практических навыков и симуляционного обучения КГМА.

2015 год. С 2015 по 2018 г. кафедру педиатрии с курсом поликлинической педиатрии возглавляет доктор медицинских наук, доцент, генеральный директор Всероссийской общественной организации «Ассоциация детских кардиологов России», заслуженный врач РТ Динара Ильгизаровна Садыкова (рис. 14).

В это время были продолжены богатые традиции кафедры, включающие решение вопросов оказания помощи детям с нарушениями ритма (в том числе интервенционная кардиология), дальнейшего развития неонатальной кардиологии и кардиохирургии,

разработки и внедрения профилактических программ, увеличения объемов оперативной помощи за счет расширения географии обслуживания, организации долечивания и реабилитации. В 2018 г. Д.И. Садыкова перешла на заведование кафедрой госпитальной педиатрии с курсом постдипломного образования в Казанский государственный медицинский университет.

2018 год. В этом году произошло объединение двух кафедр педиатрии Казанской государственной медицинской академии в кафедру педиатрии и неонатологии (рис. 15). В настоящее время под руководством профессора Асии Ильдусовны Сафиной на кафедре продолжается подготовка врачей педиатров и неонатологов по наиболее актуальным проблемам педиатрии. Приоритетным принципом работы коллектива кафедры остается тесное сотрудничество с практической медициной, что позволяет преподавателям чутко реагировать на запросы здравоохранения и определять направления учебного процесса.

Практически 100 лет постоянного научного и образовательного развития сделали имя кафедры педиатрии (в дальнейшем и кафедры педиатрии и неонатологии) Казанской государственной медицинской академии хорошо известным не только в Казани и Республике Татарстан, но и за их пределами. Развитие новых областей клинической педиатрии требует постоянного внимания к последним научным разработкам с учетом международного опыта. Помня и сохраняя историю, сотрудники кафедры продолжают выполнять новые поставленные задачи, укрепляя свои позиции в мире науки и образования.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Макаров Ю.В., Макарова Г.А. Профессор Ефим Моисеевич Лепский. Казань 1973: 77. [Makarov Yu.V., Makarova G.A. Professor Efim Moiseevich Lepsky. Kazan, 1973; 77. (in Russ.)]
2. Альбицкий В.Ю., Гурьева М.Э., Амиров Н.Х., Галлямов А.Б., Поспелова Е.Ю., Абросимова М.Ю. и др. Биографический словарь. «Казанский государственный медицинский университет (1804–2004 гг.): Заведующие кафедрами и профессора. Казань: Магариф, 2004; 472. [Albitsky V.Yu., Guryeva M.E., Amirov N.Kh., Gallyamov A.B., Pospelova E.Yu., Abrosimova M.Yu. et al. Biographical Dictionary – Kazan State Medical University (1804–2004): heads of departments and professors. Kazan: Magarif, 2004; 472. (in Russ.)].
3. Лурья А.Р., Лепский Е.М., Тимофеева А.И., Фридланд М.О. Государственный институт для усовершенствования врачей имени В.И. Ленина в г. Казани, 1920–1925. Казань, 1925; 75–85. [Luria A.R., Lepsky E.M., Timofeeva A.I., Fridland M.O. State Institute for Advanced Training of Physicians named after V.I. Lenin in Kazan, 1920–1925. Kazan, 1925; 75–85. (in Russ.)]
4. Давыдова В.М. 85 лет кафедре педиатрии Казанской государственной медицинской академии и детской клиники им. проф. Е.М. Лепского. Казань, 2005; 526. [Davydova V.M. 85 years of the Department of Pediatrics of the Kazan State Medical Academy and Children's Clinic named after Professor E.M. Lepsky. Kazan, 2005; 526. (in Russ.)]
5. Сафина А.И., Лутфуллин И.Я., Даминова М.А., Степанова О.А., Рыбкина Н.Л., Волянюк Е.В. и др. История кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии (к 60-летию со дня основания). Вестник современной клинической медицины 2016; 9(2): 13–20. [Safina A.I., Lutfullin I.Ja., Daminova M.A., Stepanova O.A., Rybkina N.L., Volyanyuk E.V. et al. History of the Department of Pediatrics and Neonatology of Kazan State Medical Academy (to the 60th anniversary of its founding). Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny 2016; 9(2): 13–20. (in Russ.)] DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(2).13–20
6. Зыятдинов К.Ш. Совершенствуя искусство врачевания... 95 лет Казанской государственной медицинской академии. Казань: Издательство «ТаГраф», 2015; 264. [Zyatdinov K.Sh. Improving the art of healing ... 95 years of the Kazan State Medical Academy. Kazan: Izdatel'stvo «TaGraf», 2015; 264. (in Russ.)]

7. Сафина А.И., Лутфуллин И.Я. Детская городская больница № 1 Казани и кафедра педиатрии и неонатологии КГМА: единый курс развития. Вестник современной клинической медицины 2013; 6(2): 14–16. [Safina A.I., Lutfullin I.Ja. Kazan City Children's Hospital № 1 and the Department of Pediatrics and Neonatology of KSMA: a unified course of development. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny 2013; 6(2): 14–16. (in Russ.)]
8. Зыятдинов К.Ш. От педиатрии до неонатологии – Медицину нельзя выучить до конца. Казань: Слово, 2010; 178–183. [Zyatdinov K.Sh. From pediatrics to neonatology – Medicine cannot be learned to the end. Kazan: Slovo, 2010; 178–183. (in Russ.)]
9. Мальцев С.В., Сафина Л.З. Выдающийся деятель отечественной педиатрии Е.М. Лепский (к 140-летию со дня рождения). Медицинский Совет 2018; 17: 273–278. [Maltsev S.V., Safina L.Z. An outstanding figure in Russian pediatrics, E.M. Lepsky (on the 140th anniversary of his birth). Meditsinskiy Sovet 2018; 17: 273–278. (in Russ.)]

Поступила: 14.07.20

Received on: 2020.07.14

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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