



# РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 69

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

5.2024

## 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:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

«Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям

им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения Москвы

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

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 (регистрационный номер: ПИ № ФС77-87655 от 25 июня 2024 г.).

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38  
Тел.: +7 (495) 735-08-64

E-mail: PantelyushinaTV@zdrav.mos.ru  
<http://www.ped-perinatology.ru>

Журнал доступен в электронном виде!

Подписка на электронное издание:

Рукопт

Национальный цифровой ресурс

Индекс: 485861

Урал-Пресс

Электронный каталог

Индекс: 43516

Полные тексты на платформе

НЭБ — <https://elibrary.ru>

В электронной базе

EastView — <https://shop.eastview.com>

На сайте журнала —

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Главный редактор

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

### Заместитель главного редактора

Крапивкин Алексей Игоревич, д.м.н., директор Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ; проф. кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

### 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

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

### Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

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

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

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

Балькова Л.А., чл.-кор., проф. РАН 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

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

Дегтярев Д.Н., д.м.н., проф., г. Москва, Россия

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

Захарова И.Н., д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Зелинская Д.И., д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Карачунский А.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

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

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

Морозов Д.А., д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Морозов С.Л., к.м.н., г. Москва, Россия

Николаева Е.А., д.м.н., г. Москва, Россия

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

Пампура А.Н., д.м.н., 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. Санкт-Петербург, Россия

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

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

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

Харламов Д.А., к.м.н., г. Ярославль, 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

Байко С.В., д.м.н., проф., г. Минск, Белоруссия

Вольнец Г.В., д.м.н., г. Москва, Россия

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

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

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

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

Зоркин С.Н., д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Козлова Л.В., д.м.н., проф., г. Смоленск, Россия

Летифов Г.М., д.м.н., проф., г. Ростов-на-Дону, Россия

Макарова Т.П., д.м.н., проф., г. Казань, Россия

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

Никанорова М.Ю., д.м.н., проф., г. Копенгаген, Дания

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

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

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

# ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII

## RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 69

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

5.2024

### 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:

State Budgetary Healthcare Institution

«Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care

for Children named after V.F. Voino-Yasenetsky» of the Moscow Department of Health;  
Limited Liability Company «National Pediatric Academy of Science and Innovation»

### EDITORIAL BOARD

#### Editor-in-Chief

Tsaregorodtsev Aleksander D., MD, PhD, Prof., 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

Krapivkin Aleksey I. MD., Director Scientific and Practical Center of Specialized medical care for Children named after V.F. Voino-Yasenetsky DZM; professor of the Department of Hospital Pediatrics named after V.F. Voino-Yasenetsky. Academician V.A. Tabolin of the Pediatric Faculty of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

#### Executive Secretary

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

#### Science Editors

Ildarova Rukijat A., MD, PhD, senior researcher in the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology, pediatric cardiologist, 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

Pantelyushina Tatiana V.

Alimova I.L., MD, PhD, Prof., Smolensk, Russia  
Asmanov A.I., MD, PhD, C.M.S., 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  
Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia  
Voynova V.Y., MD, PhD, Moscow,  
Geppe N.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia  
Gorbunov S.G. MD, PhD, Moscow, Russia  
Degtyarev D.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia  
Degtyareva A.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia  
Zakharova I.N., MD Prof., Moscow, Russia  
Zelinskaya D.I. MD Prof., Moscow, Russia  
Karachunskiy A.I. MD, PhD, Prof., Moscow, Russia  
Keshishyan E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia.  
Kisteneva L.B., MD, PhD, Moscow, Russia  
Kobrinisky B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia  
Kuchero Y.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia  
Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia  
Medvedev A.I. — PhD, Moscow, Russia  
Mizernitskiy Y.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia  
Morozov D.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia  
Morozov S.L., PhD., Moscow, Russia  
Nikolaeva E.A., MD, PhD, Moscow, Russia  
Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia  
Pampura A.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia  
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., MD, PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia  
Uvarova E.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia  
Kharitonova L.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia  
Kharlamov D.A., PhD, 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.Y., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

### EDITORIAL COUNCIL

Anokhin V.A., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia  
Bayko S.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus  
Volynets G.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia  
Vyalkova A.A., MD, PhD, Prof., Orenburg, Russia  
Gabulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan  
Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver., Russia  
Zabolotnikov T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk, Russia  
Zorkin S.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kozlova L.V., MD, PhD, Prof., Smolensk, Russia  
Letifov G.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia  
Makarova T.P. MD, PhD, Prof., Kazan, Russia  
Melnikova I.M., MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia  
Nikanorova M.Y., MD, PhD, Prof., Denmark  
Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia  
Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia  
Chepurmay M.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

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 (registration number: ПИ № ФС77-87655 dated June 25, 2024), ISSN 1027-4065.

**EDITORIAL OFFICE ADDRESS:**  
119620, Moscow, Aviatorov str., 38  
Telephone: +7 (495) 735-08-64  
e-mail: PantelyushinaTV@zdrav.mos.ru  
<http://ped-perinatology.ru>

**The magazine is available in electronic form!**

Subscription to an electronic publication:

**Rukont**  
National Digital Resource  
Index: 485861

**Ural-Press**  
Electronic catalog  
Index: 43516

Full texts on the **NEB platform** — <https://elibrary.ru>  
**In the East View electronic database** — <https://shop.eastview.com>  
**On the magazine's website** — <https://www.ped-perinatology.ru>

## ПЕРЕДОВАЯ

Волгина С.Я., Гамирова Р.Г., Соловьева Н.А.,  
Кулакова Г.А., Курмаева Е.А., Курбанова Е.С.  
Медико-социальные аспекты жестокого обращения  
с детьми: роль врача-педиатра

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Халиуллина С.В., Анохин В.А., Гатауллин М.Р.,  
Павлова Т.Ю., Валиев Р.И.  
К вопросу об этиологии внебольничных пневмоний  
у детей

Ишбулдина А.В., Вахитов Х.М., Гайчик Е.А.  
Влияние вейп-курения на здоровье детей и подростков

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Лоскутова Е.В., Вахитов Х.М., Ситдикова Г.Ф.,  
Валиева Н.Р., Волянук Е.В., Вахитова Л.Ф., Яздани Е.В.  
Возможности прогнозирования неонатальной дезадап-  
тации недоношенных детей

Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Ашрафуллина Ч.И.  
Влияние грудного вскармливания на онтогенез муко-  
зального иммунитета у детей

Николаева И.В., Шайхиева Г.С., Гайнатуллина Л.Р.  
Оценка эффективности пробиотических бактерий  
*Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4*  
в профилактике микробиологических и гастроинтести-  
нальных нарушений у детей, рожденных путем кесаре-  
ва сечения

Дружкова Э.Э., Камалова А.А., Сажеева Г.И.,  
Подшивалин А.А.  
Клиническое значение определения уровня цитрулли-  
на у детей, перенесших резекцию кишечника в неона-  
тальном периоде

Мизерницкий Ю.Л., Вахитов Х.М., Ситдикова Г.Ф.,  
Сафиуллин Т.Р., Нурмиева Э.Р., Лоскутова Е.В.  
Клинико-этиологическая характеристика и цитоки-  
новый профиль у детей школьного возраста с внеболь-  
ничными пневмониями

Пахомова В.П., Морозов С.Л., Воинова В.Ю.,  
Шиманова А.Б.  
Перспективы фармакотранскриптомных маркеров  
для прогнозирования эффективности микофеноловой  
кислоты у детей со стероидзависимым нефротическим  
синдромом

Садькова Д.И., Слестникова Е.С., Галимова Л.Ф.,  
Шагимарданова Е.И., Нигматуллина Р.Р.,  
Салахова К.Р., Халиуллина Ч.Д.  
Фено-генотипические особенности детей с семейной  
гиперхолестеринемией

Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Макарова К.А.,  
Булатова А.Х., Юмашева С.Ю.  
Реактивные артриты у детей

Абраменкова А.С., Лучкина Е.В., Андреева И.Г.,  
Мамлеев Р.Н.  
Патоморфоз острого среднего отита у детей: когда пе-  
диатрическая инфекция становится хирургической?

Рылова Н.В.  
Изучение особенностей физического развития юных  
спортсменов

## EDITORIAL

5 Volgina S.Ya., Gamirova R.G., Solovyeva N.A.,  
Kulakova G.A., Kurmayeva E.A., Kurbanova E.S.  
Medical and social aspects of child abuse: the role of a pe-  
diatrician

## LITERATURE REVIEWS

13 Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Gataullin M.R.,  
Pavlova T.Yu., Valiev R.I.  
On the issue of the etiology of community-acquired pneu-  
monia in children

22 Ishbuldina A.V., Vakhitov Kh.M., Gaichik E.A.  
The impact of vaping on the health of children and adoles-  
cents

## ORIGINAL ARTICLES

29 Loskutova E.V., Vakhitov Kh.M., Sitdikova G.F.,  
Valieva N.R., Volyanuk E.V., Vakhitova L.F., Yazdani E.V.  
The potential for predicting neonatal disabilities in preterm  
infants

37 Malanicheva T.G., Agafonova E.V., Ashrafullina Ch.I.  
Influence of breastfeeding on the ontogenesis of mucosal  
immunity in children

45 Nikolaeva I.V., Shaikhieva G.S., Gaynatullina L.R.  
Evaluation of the effectiveness of probiotic bacteria  
*Bifidobacterium BB-12* and *Streptococcus thermophilus TH-4*  
in the prevention of microecological and gastrointestinal  
disorders in children born by cesarean section

52 Druzhkova E.E., Kamalova A.A., Sageeva G.I.,  
Podshivalin A.A.  
Clinical significance of determining the level of citrulline  
in children who have undergone intestinal resection during  
the neonatal period

58 Mizernitsky Yu.L., Vakhitov Kh.M., Sitdikova G.F.,  
Safullin T.R., Nurmieva E.R., Loskutova E.V.  
Clinical and etiological characteristics and cytokine  
profile in school-age children with community-acquired pneumonia

65 Pakhomova V.P., Morozov S.L., Voinova V.Yu.,  
Shimanova A.B.  
The potential of pharmacotranscriptomic markers for pre-  
dicting mycophenolic acid efficacy in children with ste-  
roid-dependent nephrotic syndrome

75 Sadykova D.I., Slastnikova E.S., Galimova L.F.,  
Shagimardanova E.I., Nigmatullina R.R., Salakhova K.R.,  
Khaliullina Ch.D.  
Phenotypic and genotypic features of children with familial  
hypercholesterolemia

82 Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Makarova K.A.,  
Bulatova A.Kh., Yumasheva S.Yu.  
Reactive arthritis in children

86 Abramenkova A.S., Luchkina E.V., Andreeva I.G.,  
Mamleev R.N.  
Pathomorphosis of acute otitis media in children: when does  
a pediatric infection become surgical?

94 Rylova N.V.  
Studying the features of physical development of young ath-  
letes

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Сабирова Д.Р., Камалова А.А., Ахмадуллина А.А.,  
Артыкова Н.А., Сабирова Л.А.

Длительный катамнез ребенка с мукополисахаридозом  
I типа, синдром Гурлер, получающего ферментозаме-  
стительную терапию

Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Хасанова Г.Р.

Случай врожденной цитомегаловирусной инфекции  
у ребенка с синдромом Прадера–Вилли

Гамирова Р.Г., Забирова К.Р., Горобец Е.А., Сафина А.Р.,  
Самойлова Л.Р., Волгина С.Я.

Эпилептическая энцефалопатия, аутизм и когни-  
тивный дефицит, обусловленные мутацией в гене  
*SYNGAP1*

Садькова Д.И., Хабибрахманова З.Р., Камалова А.А.,  
Шакирова Р.Р., Садриева А.И.

Overlap-синдром при болезни Крона

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Курмаева Е.А., Соловьева Н.А., Кулакова Г.А.,  
Волгина С.Я., Рудницкая А.А., Мухаметшина А.А.

Ранняя диагностика расстройств аутистического спек-  
тра у детей: что должен знать педиатр

Миролубов Л.М., Нурмеев И.Н., Морозов В.И.,  
Осипов А.Ю.

Наблюдение за пациентами после кардиохирургических  
вмешательств, хирургические аспекты для педиатров

## CLINICAL CASES

100 Sabirova D.R., Kamalova A.A., Akhmadullina A.A.,  
Artykova N.A., Sabirova L.A.

Prolonged catamnesis of a child with type I mucopolysac-  
charidosis, Gurler syndrome, receiving enzyme replacement  
therapy

105 Fatkullina G.R., Anokhin V.A., Khasanova G.R.

A case of congenital cytomegalovirus infection in a child  
with Prader–Willi syndrome

109 Gamirova R.G., Zabirowa K.R., Gorobets E.A., Safina A.R.,  
Samoilova L.R., Volgina S.Ya.

Epileptic encephalopathy, autism and cognitive deficit  
caused by the *SYNGAP1* gene mutation

115 Sadykova D.I., Khabibrakhmanova Z.R., Kamalova A.A.,  
Shakirova R.R., Sadrieva A.I.

Overlap syndrome in Crohn's disease

## FOR THE PRACTITIONER

119 Kurmaeva E.A., Solovieva N.A., Kulakova G.A.,  
Volgina S.Ya., Rudnitskaya A.A., Mukhametshina A.A.

Early diagnosis of autism spectrum disorders in children:  
what pediatricians should know

126 Mirolubov L.M., Nurmееv I.N., Morozov V.I.,  
Osipov A.Yu.

Observation of patients after cardiac surgery, surgical aspects  
for pediatricians

## Медико-социальные аспекты жестокого обращения с детьми: роль врача-педиатра

С.Я. Волгина<sup>1</sup>, Р.Г. Гамирова<sup>2</sup>, Н.А. Соловьева<sup>1</sup>, Г.А. Кулакова<sup>1</sup>, Е.А. Курмаева<sup>1</sup>, Е.С. Курбанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

## Medical and social aspects of child abuse: the role of a pediatrician

S.Ya. Volgina<sup>1</sup>, R.G. Gamirova<sup>2</sup>, N.A. Solovyeva<sup>1</sup>, G.A. Kulakova<sup>1</sup>, E.A. Kurmayeva<sup>1</sup>, Y.S. Kurbanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

В статье дается обзор темы жестокого обращения с детьми, описываются масштабы проблемы и факторы риска, приводящие к жестокому обращению с детьми и безнадзорности. Пережитая в детстве травма способствует формированию нарушений соматического и психического здоровья жертв на протяжении всей жизни. После изучения юридических определений жестокого обращения с детьми рассматриваются общие клинические результаты и диагностические стратегии, позволяющие врачу-педиатру провести дифференциальную диагностику между случайной и преднамеренной травмами ребенка. Представлен алгоритм дальнейших действий врача. Показано, что для оказания помощи детям, находящимся в трудной жизненной ситуации и социально опасном положении в Республике Татарстан, эффективно действует трехуровневая система медико-социальной помощи. За нарушение родительских обязанностей установлена ответственность семейным, административным и уголовным правом.

**Ключевые слова:** дети, врач-педиатр, жестокое обращение с детьми.

**Для цитирования:** Волгина С.Я., Гамирова Р.Г., Соловьева Н.А., Кулакова Г.А., Курмаева Е.А., Курбанова Е.С. Медико-социальные аспекты жестокого обращения с детьми: роль врача-педиатра. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(5): 5–12. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-5-12

This article provides an overview of child abuse, describing the scale of the problem and the factors that put children at risk of abuse and neglect. It also discusses the trauma experienced in childhood and how it contributes to the development of disorders in the physical and mental health of victims later in life. After examining the legal definitions of child abuse, common clinical findings and diagnostic strategies are reviewed to enable the pediatrician to differentiate between accidental and intentional injury to a child. An algorithm for further doctor's actions is presented. It is shown that a three-tiered system of medical and social support is effectively operating in the Republic of Tatarstan to assist children in difficult situations and prevent socially dangerous situations. Family, administrative, and criminal laws establish responsibility for violation of parental obligations.

**Key words:** children, pediatrician, child abuse.

**For citation:** Volgina S.Ya., Gamirova R.G., Solovyeva N.A., Kulakova G.A., Kurmayeva E.A., Kurbanova Y.S. Medical and social aspects of child abuse: the role of a pediatrician. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(5): 5–12 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-5-12

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Волгина Светлана Яковлевна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-4147-2309

e-mail: volgina\_svetlana@mail.ru

Соловьева Наиля Анасовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-9687-4583

Кулакова Галина Александровна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0003-1741-2629

Курмаева Елена Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0003-0873-8037

Курбанова Есуман Сайбилловна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0009-0005-8926-0136

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Гамирова Римма Габдулбаровна — к.м.н., доц., зав. кафедрой неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Нейрокогнитивные исследования» Казанского (Приволжского) федерального университета,

ORCID: 0000-0002-8582-592X

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

**Ж**естокое обращение с детьми — крайне важная медико-социальная проблема, требующая немедленного решения, создающая серьезные последствия на всех этапах жизни людей. Пережитая в детстве травма влечет за собой нарушения в развитии мозга, иммунной и нервной систем. Изменения, вызванные стрессом, начинаются с дисфункции глюкокортикоидной, норадренергической и вазопрессин-окситоциновой стресс-систем и нейротрансмиттеров, которые влияют на основные процессы развития нервной системы (нейрогенез, синаптогенез и миелинизация) [1, 2]. Нейробиологические изменения, связанные со стрессом в раннем возрасте, формируют нарушения нейроиммунных реакций, микробиома, метаболизма, изменяют сон/циркадную систему [3].

В зрелом возрасте люди, пострадавшие от физического насилия в детстве, сильнее прочих подвержены возникновению проблем с физическим и психическим здоровьем. Они более уязвимы и могут становиться как жертвами насилия, так и агрессорами, иметь склонность к депрессиям, к формирова-

нию психотических симптомов и психотических расстройств, различного рода зависимостям (алкоголь, курение, пищевые расстройства). Преступления, совершенные в отношении несовершеннолетних, повышают их собственную криминальную активность [4–6].

Под жестоким обращением с детьми понимаются насильственные действия или неправомерное бездействие в отношении детей в возрасте до 18 лет. Оно охватывает все виды физической и/или эмоциональной жестокости, сексуального насилия, отсутствия заботы, невнимания и эксплуатации в коммерческих или иных целях со стороны лица, выполняющего обязанности, пользующегося доверием или облеченного властью, которые приводят к нанесению реального или потенциального ущерба здоровью ребенка [4, 7].

Жестокое обращение с детьми представляет собой комплексную и трудную для изучения проблему. Имеющиеся оценки случаев насилия варьируют в широком диапазоне в зависимости от страны и используемой методологии исследований. Лишь небольшое число детей, пострадавших от жестокого обращения, получают поддержку медицинских специалистов. Данные международных исследований свидетельствуют, что ежегодно каждый второй ребенок (около одного млрд детей) сталкивается с той или иной формой воздействия, регулярно подвергаясь физическим наказаниям и/или психологическому насилию со стороны родителей или воспитателей, каждая пятая женщина и каждый тринадцатый мужчина перенесли сексуальное насилие в детском возрасте. Большинство насильственных смертей среди детей в возрасте до 18 лет обусловлены жестоким с ними обращением [8, 9].

Вторая половина XX века прошла под знаком расширения и укрепления защиты прав человека, что отражено во Всеобщей декларации прав человека Организации объединенных наций (ООН) 1948 г. и Декларации прав ребенка ООН 1959 г. [10, 11]. Согласно последнему документу «ребенок, ввиду его физической и умственной незрелости, нуждается в специальной охране и заботе, включая надлежащую правовую защиту как до, так и после рождения». Вместе с тем права и правомерные интересы самой беззащитной категории людей — детей — были закреплены отдельной Конвенцией ООН лишь спустя 41 год [12]. В ней впервые была раскрыта специфика понятия жестокости в отношении ребенка: в содержание этого термина включаются и оскорбление ребенка, и злоупотребление родительскими правами в отношении него, и небрежность при обращении (в том числе отсутствие заботы). В частности, п. «а» ст. 37 Конвенции закрепляет, что ни один ребенок не может быть подвергнут пыткам или другим жестоким, бесчеловечным или унижающим достоинство видам обращения или наказания. Ни смертная казнь, ни пожизненное тюремное заключение, не предусма-

тривающее возможности освобождения, не назначаются за преступления, совершенные лицами моложе 18 лет. Кроме того, Конвенцией (ст. 39) также устанавливается запрет на любые виды «пренебрежения, эксплуатации и злоупотребления, пыток или любых других жестоких, бесчеловечных или унижающих достоинство видов обращения, наказания или вооруженных конфликтов», если они касаются ребенка.

В настоящее время права человека рассматриваются как наиболее значимая конституционная ценность, где подчеркивается (ст. 21), что никто не должен подвергаться пыткам, насилию, другому жестокому или унижающему человеческое достоинство обращению или наказанию [13]. Однако до сих пор в России нет специального закона о предотвращении жестокого обращения с детьми, а существующее законодательство крайне фрагментировано и лишено системности [14].

Данные официальной статистики свидетельствуют [15], что более половины преступлений в отношении детей совершались в Российской Федерации родителями или иными законными представителями (в 2020 г. — 52,6%, в 2022 г. — 58,2%). На фоне увеличения общего числа преступлений (в 2020 г. — 47 514, в 2022 г. — 60 053) возросло число тяжких (в 2020 г. — 434, в 2022 г. — 490) и особо тяжких (в 2020 г. — 956, в 2022 г. — 1124) из них. На конец 2022 г. на учете в Министерстве внутренних дел Российской Федерации состояли 134 915 родителей или иных законных представителей несовершеннолетних (в 2020 г. — 128 090, в 2021 г. — 132 700). К административной ответственности в рассматриваемый период привлечены 474 686 лиц (в 2020 г. — 480 579, в 2021 г. — 474 782), в том числе за неисполнение обязанностей по содержанию и воспитанию несовершеннолетних в соответствии с частью 1 статьи 5.35 КоАП РФ (Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях) — 436 771 (в 2020 г. — 438 782, в 2021 г. — 435 649), за нанесение побоев — 4 844 (в 2020 г. — 4 182, в 2021 г. — 4358;), за вовлечение несовершеннолетних в употребление алкогольной и спиртосодержащей продукции, новых потенциально опасных психоактивных или одурманивающих веществ в соответствии с частью 2 статьи 6.10 КоАП РФ — 640 (в 2020 г. — 568, в 2021 г. — 601), за вовлечение несовершеннолетних в процесс потребления табака в соответствии с частью 2 статьи 6.23 КоАП РФ — 333 (в 2020 г. — 260, в 2021 г. — 285). В отношении родителей или иных законных представителей, не исполняющих обязанности по воспитанию несовершеннолетних, допускающих жестокое обращение с детьми, в 2022 г. возбуждено 1102 уголовных дела по признакам преступлений, предусмотренных статьей 156 (неисполнение обязанностей по воспитанию несовершеннолетнего) Уголовного кодекса Российской Федерации (в 2020 г. — 1288). В связи с ходатайствами органов внутренних дел 2364 родителя (в 2021 г. — 2155) были ограничены в роди-

тельских правах по решению суда. В случае злостного уклонения от исполнения родительских обязанностей крайней мерой реагирования является лишение родительских прав, число которых в 2022 г. составило 4178 (в 2020 г. — 3932) [15].

В научной литературе вопрос о жестоком обращении с детьми в Российской Федерации представлен недостаточно полно. Вместе с тем в 2014 г. проводилось исследование среди студентов высших учебных заведений ( $n=1580$ , средний возраст опрошенных 21 год), в результате которого о сексуальном насилии в детстве сообщили 5,7%, о физическом насилии — 14%, об эмоциональном насилии — 37,9%, об эмоциональном пренебрежении — 57,9% опрошенных [16].

Следует подчеркнуть, что именно врач-педиатр первичного звена чаще всего сталкивается с проблемой ненадлежащего обращения с детьми. Проведенное анкетирование 73 педиатров показало, что с физическим и психологическим видами насилия над детьми встречались 40 и 53% опрошенных соответственно [17]. Жестокое обращение с детьми в рамках обычного осмотра врачи выявляли в 45% случаях. Физическое насилие считали самой распространенной формой жестокого обращения 52% педиатров, которое может привести к различным типам травм, таким как поражение кожи, ожоги, ушибы, переломы костей, повреждения брюшной полости и центральной нервной системы. Важная задача врача — определение отношения травмы ребенка к физическому насилию или случайно возникшей ситуации, а определение намерений лица, осуществляющего уход, выходит за рамки медицинской практики. И наконец, последствия физического насилия у этих детей, вероятно, будут иметь долгосрочные физические, эмоциональные, поведенческие и когнитивные проблемы [18].

Необходимо отметить, что сбор жалоб и анамнеза, возможно, окажется сложной задачей для педиатра, так как ребенок может обратиться с другой жалобой и травма будет выявлена значительно позднее. Ребенка, скорее всего, будет сопровождать родитель-обидчик, который не расскажет о том, что произошло на самом деле. Поэтому первым шагом остается сбор подробного анамнеза, который следует собрать и у родителей (анамнез травмы, биологический, наследственный, социальный) и у ребенка.

Следует помнить, что при проведении опроса детей младше 11 лет важно соблюдать особую осторожность, особенно в случаях сексуального насилия [19]. Следующие признаки травмы должны прежде всего настоять педиатра при осмотре ребенка [20, 21]:

- травма, несовместимая с предоставленным анамнезом;
- множественные переломы на различных стадиях заживления;
- повреждения метафиза кости или переломы задних частей ребер;

- любые ушибы, особенно у младенцев в возрасте до 5 мес, травмы полости рта (разрывы уздечки), субконъюнктивальные кровоизлияния;

- ушибы на лице, щеках, в области ушной раковины, ягодицах, ладонях, подошвах, шее, гениталиях у детей раннего возраста;

- узорчатые кровоподтеки (следы хватания или сдавливания), пощечины, шлепки, человеческие укусы и следы, например от ремня;

- контактные ожоги четкой формы от горячего предмета (например, вилки, утюга, плойки, зажигалки и т.д.)

- локализованные ожоги гениталий, ягодиц и промежности (особенно на этапе приучения ребенка к туалету);

- необоснованная и чрезмерная задержка обращения за медицинской помощью;

- травма головы, ранее известная как синдром встряхивания ребенка, которая сопровождается кровоизлияниями в сетчатку, внутримозжечковыми кровоизлияниями (особенно субдуральными), развитием вторичного отека головного мозга, переломами ребер.

Осмотр детей, подвергшихся жестокому обращению, обычно требует больше времени, особенно если это касается детей раннего возраста, поскольку они в большей степени зависят от родителей, которые за ними ухаживают. Физикальный осмотр должен включать оценку общего внешнего вида ребенка, жизненно важных показателей, параметров физического развития, оценку по шкале комы Глазго и полное обследование органов и систем, включая обследование по поводу конкретной травмы (например, конечностей) [22].

Важным аспектом является проведение дифференциальной диагностики между случайной и нанесенной травмой, зависящей от ее типа, возраста ребенка, от клинической симптоматики, проведения дополнительных исследований. После физикального обследования определяют, какие лабораторно-инструментальные исследования и консультации каких специалистов требуется провести.

При наличии кровотечения следует сделать общий анализ крови, включая тромбоциты, оценить продолжительность протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, уровень фактора VIII, фактора IX и Виллебранда, фибриногена, D-димера с последующей консультацией при необходимости гематолога [23]. При переломах костей и наличии остеопении (остеопороза) определяют уровень общего и ионизированного кальция в сыворотке крови, магния, фосфора, меди, витамина С, щелочной фосфатазы, церулоплазмينا, а также витамина D 25-ОН и паратиреоидного гормона, соотношение кальция и креатинина в моче. Проводится рентгенологическое исследование пораженных костей, при необходимости — компьютерная томография или магнитно-резонансная томография.

Возможно, потребуется консультация детского эндокринолога и/или генетика (для исключения несовершенного остеогенеза) [24]. При любой травме грудной клетки (травма в анамнезе, ушибы или ссадины; переломы ребер, грудины или ключиц) следует определять уровень тропнина и, если он превышает 0,04 нг/мл, необходимо рассмотреть возможность проведения эхокардиографии [25].

Исключение травмы брюшной полости у детей рекомендуется проводить при наличии других травм, даже в отсутствие явных внешних признаков (болезненность, вздутие или кровоподтеки на передней стенке живота). Следует оценить уровни трансаминаз (аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы), амилазы и липазы (при подозрении на повреждение поджелудочной железы), оценить общий анализ мочи (наличие эритроцитов может указывать на повреждение мочевыводящих путей), наличие гваяковой кислоты в кале (подозрение на повреждение кишечника). Если уровни трансаминаз превышают 80 МЕ/л или содержание липазы превышает 100 МЕ/л, необходимо выполнить компьютерную томографию брюшной полости/таза с внутривенным введением контрастного вещества, так как ультразвуковое исследование в этом случае может быть недостаточно чувствительным [26].

У детей с изменением психического статуса важно провести тестирование на наличие токсичных и наркотических веществ в моче и сыворотке крови, по показаниям организовать консультацию специалиста по медицинской токсикологии [27]. Кроме того, следует сделать качественные фотографии места повреждения у ребенка, таких как ожоги, следы укусов, ушибы или другие травмы, которые станут важным доказательством физического насилия. Необходимо подробно описать жалобы, данные анамнезов, физикального обследования и лабораторно-инструментальных исследований при их наличии в истории развития ребенка. Указанная информация может понадобиться для суда. По показаниям ребенок должен быть госпитализирован в стационар.

Для оказания помощи детям, находящимся в трудной жизненной ситуации и социально опасном положении, в Республике Татарстан действует трехуровневая система медико-социальной помощи детям и их семьям [28, 29]. Ее основные задачи — выявление, мониторинг, анализ причин и принятие экстренных мер по защите прав детей и их семей в трудной жизненной ситуации и социально опасном положении, а также разработка и реализация индивидуальных комплексных программ оказания медико-социальной, правовой и психологической помощи [30].

Первый уровень оказания помощи включает кабинеты, второй — межмуниципальные отделения, третий уровень — Республиканский центр медико-социальной помощи детям и их семьям, находящимся в трудной жизненной ситуации и социально опасном положении (ГАУЗ «Детская республикан-

ская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан). Особое внимание обращается на следующие семьи:

- с ребенком или родителем (родителями) инвалидом;
  - с неудовлетворительными условиями для жизнеобеспечения детей (с низким среднедушевым доходом, отсутствием работы у родителей, неудовлетворительными жилищными условиями, отсутствием у семьи постоянного жилья и т.д.);
  - в которых родители не исполняют своих обязанностей по жизнеобеспечению (отсутствие необходимой одежды, регулярного питания, несоблюдение санитарно-гигиенических условий) и воспитанию детей (игнорирование их насущных интересов, отсутствие связей со школой, попустительство вредным привычкам детей (алкоголизм, наркомания), асоциальному поведению, вовлечение детей в противоправные или антиобщественные действия);
  - в которых родители ведут аморальный образ жизни, имеются постоянные конфликтные ситуации, угрозы, применение насилия над детьми;
  - с зафиксированным жестоким обращением с детьми (физическое, сексуальное, моральное);
  - в которых родители злоупотребляют спиртными напитками, употребляют наркотические, психотропные вещества, при наличии психических заболеваний;
  - имеющие детей с отклоняющимся поведением (состоящих на учете в подразделении Министерства внутренних дел по делам несовершеннолетних, совершивших правонарушение, антиобщественное деяние, замеченных в употреблении алкоголя, психоактивных веществ, наркотиков, склонных к бродяжничеству, к агрессии и т.д.);
  - жертвы вооруженных и межнациональных конфликтов, экологических и техногенных катастроф, стихийных бедствий, с наличием у членов семьи статуса беженцев и вынужденных переселенцев;
  - в которых оба родителя или единственный родитель являются несовершеннолетними;
  - в которых произошли развод родителей, признание родителя пропавшим без вести, отбытие его в места лишения свободы, длительное пребывание на стационарном лечении, смерть одного из родителей или другого родственника;
  - в которых родители или ребенок возвратились из мест лишения свободы;
  - в которых осуществлена попытка совершения суицида ребенком;
  - другие трудные жизненные ситуации, требующие содействия государственных органов [31].
- При выявлении признаков или при подозрении на жестокое обращение с детьми педиатр участковый обязан:
- поставить в известность о своих предположениях руководителя детской поликлиники и социального работника;

- отметить факт жестокого обращения с ребенком в журнале учета;
- правильно оформить медицинскую документацию (историю развития ребенка);
- при необходимости обеспечить госпитализацию ребенка, подвергнувшегося жестокому обращению и нуждающегося в защите, в стационар и изоляцию [30].

В свою очередь, руководитель детской поликлиники (социальный работник) должен выяснить обстоятельства социальной опасности для ребенка и срочно проинформировать органы и учреждения системы профилактики безнадзорности и правонарушений несовершеннолетних, направляя экстренное извещение (при этом передача персональных данных ребенка по каналам межведомственного взаимодействия допускается без оформления добровольного информированного согласия одного из его родителей или иных законных представителей). При необходимости он должен организовать проведение экстренного заседания медико-социальной комиссии медицинской организации с целью разработки индивидуальной комплексной программы оказания помощи [31]. Таким образом, при выявлении ребенка, находящегося в социально опасном положении, в обязанности работников медицинской организации совместно с их руководителем входит инициация межведомственного взаимодействия с органами и учреждениями системы профилактики безнадзорности и правонарушений несовершеннолетних, а также при необходимости внутриведомственное взаимодействие с другими медицинскими учреждениями.

Далее социальный работник (возможно, совместно с участковой бригадой/врачом) с представителями комиссии по делам несовершеннолетних и защите их прав, органов опеки и попечительства посещают ребенка на дому, затем проводится межведомственный консилиум с решением вопроса о необходимости подачи сигнальной карты в информационную систему: «Учет и мониторинг семей и несовершеннолетних, находящихся в социально опасном положении в Республике Татарстан». Далее для этой семьи разрабатывается индивидуальная программа реабилитации (включая оказание специализированной медицинской, социальной, психологической и юридической помощи в межмуниципальных отделениях (центрах) медико-социальной помощи второго уровня системы), в которой участвует ряд ведомств: комиссия по делам несовершеннолетних и защите их прав; орган опеки и попечительства; орган управления социальной защитой населения; орган внутренних дел; орган управления здравоохранением; орган, осуществляющий управление в сфере образования; орган по делам молодежи; орган службы занятости. В свою очередь, информация о семье с социально опасным положением передается на участок специалистом по социальной работе. После этого осуществ-

ляется еженедельное диспансерное наблюдение (медико-социальный патронаж, включающий мониторинг обстановки в семье, проведение профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий мультидисциплинарной командой, состоящей из врача-педиатра, врачей-специалистов и специалиста по социальной работе) несовершеннолетних, находящихся в социально опасном положении, которое обеспечивается работниками отделения (кабинета) медико-социальной помощи при тесном взаимодействии с медицинскими работниками участковой педиатрической службы, дошкольных образовательных и общеобразовательных организаций с предоставлением еженедельного отчета в Республиканский центр медико-социальной помощи и прикреплением патронажного бланка в амбулаторную карту пациента или патронажный журнал. Сведения о работе Республиканского центра медико-социальной помощи детям и их семьям в трудной жизненной ситуации и социально опасном положении ежеквартально предоставляются в отдел организации медицинской помощи детям и службы родовспоможения Управления лечебной и профилактической помощи Министерства здравоохранения Республики Татарстан. Решение о снятии с диспансерного учета таких детей принимается на заседании медико-социальной комиссии медицинской организации. В случае попыток суицида среди несовершеннолетних внесение сигнальных карт в информационную систему осуществляется в течение суток [30]. Информация по детям, возвращаемым из зон боевых действий, и детям из семей мобилизованных ежемесячно поступает в Республиканский центр медико-социальной помощи [32]. Следует помнить, что важным звеном раннего выявления семейного неблагополучия признана служба экстренной психологической помощи по телефону (общероссийский детский телефон доверия 8–800–2000–122).

Таким образом, главное достижение сформированной трехуровневой системы медико-социальной помощи детскому населению в Республике Татарстан заключается в организации оптимальной маршрутизации, своевременности и доступности оказания качественной мультидисциплинарной помощи детям, находящимся в трудной жизненной ситуации и социально опасном положении.

За нарушение родителями своих обязанностей установлена ответственность семейным, административным и уголовным правом. Родители (один из них) могут быть лишены родительских прав (ст. 69) [33], если они:

- уклоняются от выполнения своих обязанностей, в том числе от уплаты алиментов;
- отказываются без уважительных причин взять своего ребенка из родильного дома (отделения) либо из иной медицинской организации, образовательной

организации, организации социального обслуживания или из аналогичных организаций;

- злоупотребляют своими родительскими правами;

- жестоко обращаются с детьми, в том числе осуществляют физическое или психическое насилие над ними, покушаются на их половую неприкосновенность;

- являются больными хроническим алкоголизмом или наркоманией;

- совершили умышленное преступление против жизни или здоровья своих детей, другого родителя детей, супруга, в том числе не являющегося родителем детей, либо против жизни или здоровья иного члена семьи.

Согласно статье 5.35 и статье 6.10 Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях неисполнение или ненадлежащее исполнение родителями или иными законными представителями несовершеннолетних обязанностей по содержанию, воспитанию, обучению, защите прав и интересов несовершеннолетних, а также вовлечение их в употребление спиртных напитков или одурманивающих веществ влечет за собой предупреждение или наложение административного штрафа [34]. Уголовная ответственность, в отличие от административной, наступает в случае, если названные деяния соединены с жестоким обращением с детьми. Согласно статье 156 Уголовного кодекса Российской Федерации данные деяния наказываются штрафом либо обязательными работами, либо исправительными работами, либо принудительными работами с лишением права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью, либо лишением свободы [35].

### Заключение

Таким образом, насилие над детьми остается острой медико-социальной проблемой, представляющей угрозу развития современного общества. Имеющиеся официальные статистические данные жестокого обращения с детьми указывают на менее чем десятую часть этого бремени. Подверженность различным видам жестокого обращения с детьми связана с повышенными детской смертностью и заболеваемостью и имеет долгосрочные последствия для формирования психического здоровья, злоупотребления наркотиками и алкоголем (особенно у девочек), рискованного сексуального поведения, развития ожирения и преступного поведения, которые сохраняются и во взрослом возрасте. Именно

педиатр первый сталкивается с проблемой ненадлежащего обращения с детьми. Почти каждый третий врач встречался с последствиями физического насилия над ребенком, которые могут привести к формированию различных типов травм. Крайне важно полностью собрать жалобы и анамнез, провести тщательный физикальный осмотр, при необходимости сделать лабораторно-инструментальные исследования и проконсультировать этих детей со специалистами с отражением объективной полученной информации в истории развития ребенка. В Республике Татарстан внедрена и эффективно действует трехуровневая система медико-социальной помощи детям и их семьям, находящимся в трудной жизненной ситуации и социально опасном положении. Активное выявление подобных детей, проведение еженедельного патронажа позволяют мониторить уровень их состояния здоровья, оказывать необходимую медицинскую, психологическую, социальную и правовую помощь на основе индивидуального подхода с учетом особенностей личности ребенка и членов его семьи.

За нарушение родительских обязанностей установлена ответственность семейным, административным и уголовным правом. Безусловно, что чем быстрее педиатры установят факт жестокого обращения с детьми и информация поступит в соответствующие социальные, юридические службы, тем эффективнее будут отстаиваться интересы этих детей, находящихся в трудной жизненной ситуации и социально опасном положении.

Серьезные ожидания по стимулированию развития медико-социальной помощи детскому населению связаны с Указом Президента РФ «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства» на 2018–2027 гг., где подчеркивается, что ключевыми принципами Национальной стратегии является защита прав каждого ребенка путем формирования в нашей стране системы, обеспечивающей реагирование на нарушение прав каждого ребенка без какой-либо дискриминации, включая диагностику ситуации, планирование и принятие необходимого комплекса мер по обеспечению соблюдения прав ребенка и восстановлению нарушенных прав; правовое просвещение; предоставление реабилитационной помощи каждому ребенку, ставшему жертвой жестокого обращения или преступных посягательств. Особое внимание следует уделять уязвимым категориям детей. Необходимо разрабатывать и внедрять формы работы с такими детьми, позволяющие преодолевать их социальную изоляцию и способствующие реабилитации и полноценной интеграции в общество.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Teicher M.H., Samson J.A.* Annual research review: enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect.

*J Child Psychol Psychiatry* 2016; 57(3): 241–266. DOI: 10.1111/jcpp.12507

2. Zelenko O., Mathews B. Child Maltreatment and Long-Term Physical and Mental Health Outcomes: An Exploration of Biopsychosocial Determinants and Implications for Prevention. *Child Psychiatry Hum Dev* 2023; 54(2): 421–435. DOI: 10.1007/s10578-021-01258-8
3. Agorastos A., Pervanidou P., Chrousos G.P., Baker D.G. Developmental trajectories of early life stress and trauma: a narrative review on neurobiological aspects beyond stress system dysregulation. *Front Psychiatry* 2019; 10: 118. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.00118
4. Жестокое обращение с детьми. Всемирная организация здравоохранения. [Child abuse. World Health Organization] URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/child-maltreatment> / Ссылка активна на 18.03.2022
5. Zhang X., Wu L., Wang J., Mao F., Sun J., Cao D., Cao F. The Independent and Joint Effects of Different Childhood Abuse Types on Subjective Prospective and Retrospective Memory Impairment During Pregnancy. *Front Psychol* 2021; 12: 753008. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.753008
6. Kaufman J., Torbey S. Child maltreatment and psychosis. *Neurobiol Dis* 2019; 131: 104378. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.01.015
7. U.S. Department of Health & Human Services, Administration for Children and Families, Administration on Children, Youth and Families, Children's Bureau. Child Maltreatment 2021. 2023. <https://www.acf.hhs.gov/cb/data-research/child-maltreatment/> / Ссылка активна на 4.09.2024.
8. Глобальный доклад о положении дел в области предупреждения насилия в отношении детей за 2020 г. [Global status report on preventing violence against children 2020. (in Russ.)]. <https://www.who.int/teams/social-determinants-of-health/violence-prevention/global-status-report-on-violence-against-children-2020> / Ссылка активна на 4.09.2024.
9. Seven strategies for ending violence against children. Geneva: World Health Organization; 2017, 109 p. <https://www.who.int/ru/news/item/11-07-2016-new-strategies-to-end-violence-against-children> / Ссылка активна на 4.09.2024.
10. Всеобщая декларация прав человека (принята на третьей сессии Генеральной Ассамблеи ООН резолюцией 217 А (III) от 10 декабря 1948 г.) [Universal Declaration of Human Rights (adopted at the third session of the UN General Assembly by resolution 217 A (III) of December 10, 1948)] [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_120805](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_120805) / Ссылка активна на 4.09.2024.
11. Декларация прав ребенка (принята резолюцией 1386 (XIV) Генеральной Ассамблеи ООН от 20 ноября 1959 года [Declaration of the Rights of the Child (adopted by resolution 1386 (XIV) of the UN General Assembly on November 20, 1959)] [https://www.un.org/ru/documents/decl\\_conv/declarations/childdec.shtml](https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/declarations/childdec.shtml) / Ссылка активна на 4.09.2024.
12. Конвенция ООН о правах ребенка (Принята резолюцией 44/25 Генеральной Ассамблеи от 20 ноября 1989 года) [UN Convention on the Rights of the Child (Adopted by General Assembly resolution 44/25 of November 20, 1989)] [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_9959](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_9959) / Ссылка активна на 4.09.2024.
13. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993 с изменениями, одобренными в ходе общероссийского голосования 01.07.2020) [Constitution of the Russian Federation (adopted by popular vote on 12/12/1993 with amendments approved during the all-Russian vote on 07/01/2020). (in Russ.)] <https://docs.cntd.ru/document/9004937> / Ссылка активна на 4.09.2024.
14. Ерохина Е.В., Филиппова Е.О. Проблемы жестокого обращения с детьми. *Российская юстиция* 2021; 3: 23–27. [Erokhina E.V., Filippova E.O. Problems of child abuse. Rossiiskaya yustitsiya 2021; 3: 23–27. (in Russ.)] DOI: 10.18572/0131-6761-2021-3-23-25
15. Министерство труда и социальной защиты Российской Федерации. Государственный доклад о положении детей и семей, имеющих детей, в Российской Федерации, 2022; 357. [Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation. State report on the situation of children and families with children in the Russian Federation, 2022; 357. (in Russ.)] <https://mintrud.gov.ru/docs/2564> / Ссылка активна на 4.09.2024.
16. Качаева М.А., Sethi D., Бадмаева В.Д. Исследование распространенности неблагоприятных событий детства среди молодых людей в Российской Федерации. WHO Regional Office for Europe; 2014; 31 с. [Kachaeva M.A., Sethi D., Badmaeva V.D. Study of the prevalence of adverse childhood events among young people in the Russian Federation: report. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2014. 31 p. (in Russ.)] Исследование распространенности неблагоприятных событий детства среди молодых людей в Российской Федерации: доклад (who.int) / Ссылка активна на 4.09.2024.
17. Намазова-Баранова Н.В., Устинова Л.С., Альбицкий В.Ю., Эфендиева К.Е., Шер С.А., Вишнева Е.А. и др. Осведомленность и компетенции педиатров первичного звена по вопросам жестокого и ненадлежащего обращения с детьми: результаты одномоментного исследования. *Педиатрическая фармакология* 2020; 17(5): 429–436. [Namazova-Baranova N.V., Ustinova L.S., Al'bitskiy V.YU., Efendieva K.E., Sher S.A., Vishnyova E.A. et al. Awareness and competencies of pediatrician on child abuse: preliminary results of the international cross-sectional study. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2020; 17(5): 429–436. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v17i5.2162
18. Chen H.H., Wang I.A., Hsieh T.W., Tsay J.H., Chen C.Y. Early predictors for maltreatment-related injuries in infancy and long-term mortality: a population-based study. *BMC Public Health* 2023; 23(1): 2232. DOI: 10.1186/s12889-023-17180-8
19. Giles S., Alison L., Christiansen P., Humann M., Alison E., Tejero R. An Economic Evaluation of the Impact of Using Rapport-Based Interviewing Approaches With Child Sexual Abuse Suspects. *Front Psychol* 2021; 12: 778970. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.778970
20. Ruiz-Maldonado T.M., Russell M.R., Giardino E.R., Moles R.L., Giardino A.P., Windle M.L. et al. Physical Child Abuse. 2023. <https://emedicine.medscape.com/article/915664-overview#showall> / Ссылка активна на 4.09.2024.
21. Danaher F., Vandeven A., Blanchard A., Newton A.W. Recognizing, diagnosing, and preventing child maltreatment: an update for pediatric clinicians. *Curr Opin Pediatr* 2018; 30(4): 582–590. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000648
22. Zeanah C.H., Humphreys K.L. Child Abuse and Neglect. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2018; 57(9): 637–644. DOI: 10.1016/j.jaac.2018.06.007
23. Christian C.W.; Committee on Child Abuse and Neglect, American Academy of Pediatrics. The evaluation of suspected child physical abuse. *Pediatrics* 2015; 135(5): e1337–1354. DOI: 10.1542/peds.2015-0356
24. Flaherty E.G., Perez-Rossello J.M., Levine M.A., Henrickus W.L. American Academy of Pediatrics Committee on Child Abuse and Neglect; Section on Radiology, American Academy of Pediatrics; Section on Endocrinology, American Academy of Pediatrics; Section on Orthop. Evaluating children with fractures for child physical abuse. *Pediatrics* 2014; 133: e477–89. DOI: 10.1542/peds.2013-3793
25. Bennett B.L., Mahabee-Gittens M., Chua M.S., Hirsch R. Elevated cardiac troponin I level in cases of thoracic nonaccidental trauma. *Pediatr Emerg Care* 2011; 10: 941–944. DOI: 10.1097/PEC.0b013e3182307afe

26. Lindberg D.M., Shapiro R.A., Blood E.A., Steiner R.D., Berger R.P. Utility of hepatic transaminases in children with concern for abuse. *Pediatrics* 2013; 1(2): 268–275. DOI: 10.1542/peds.2012–1952
27. Archer J.R., Wood D.M., Dargan P.I. How to use toxicology screening tests. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2012; 7(5): 194–199. DOI: 10.1136/archdischild-2012–301792
28. Федеральный закон от 24.07.1998 № 124-ФЗ (ред. от 28.04.2023) «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации» [Federal Law of July 24, 1998 No. 124-FZ (as amended on April 28, 2023) “On the basic guarantees of the rights of the child in the Russian Federation”. (in Russ.)] <https://docs.cntd.ru/document/901713538> / Ссылка активна на 4.09.2024.
29. Федеральный закон от 24 июня 1999 г. № 120-ФЗ «Об основах системы профилактики безнадзорности и правонарушений несовершеннолетних» (с изменениями на 21 ноября 2022 года) [Federal Law of June 24, 1999 № 120-FZ “On the fundamentals of the system for preventing neglect and juvenile delinquency” (as amended on November 21, 2022). (in Russ.)]. <https://docs.cntd.ru/document/901737405> / Ссылка активна на 4.09.2024.
30. Приказ Министерства здравоохранения Республики Татарстан (РТ) от 3 октября 2023 г. № 2278 «О реализации модели трехуровневой системы медико-социальной помощи детям и их семьям, находящимся в трудной жизненной ситуации и социально опасном положении» [Order of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (RT) dated October 3, 2023 № 2278 “On the implementation of a model of a three-level system of medical and social assistance to children and their families in difficult life situations and socially dangerous situations”. (in Russ.)]
31. Письмо Минздрава России от 25.05.2017 № 15–2/10/2–3461 «О направлении Методических рекомендаций "Организация трехуровневой системы медико-социальной помощи детям в трудной жизненной ситуации"» [Letter of the Ministry of Health of Russia dated 25.05.2017 No. 15–2/10/2–3461 “On the direction of Methodological recommendations “Organization of a three-level system of medical and social assistance to children in difficult life situations”. (in Russ.)]
32. Приказ Министерства здравоохранения Республики Татарстан от 22.02.2022 № 452 «Об организации медицинского обеспечения лиц, прибывших в Республику Татарстан с территории Украины» [Order of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan dated February 22, 2022 No. 452 “On the organization of medical support for persons arriving in the Republic of Tatarstan from the territory of Ukraine”. (in Russ.)]
33. «Семейный кодекс Российской Федерации» от 29.12.1995 № 223-ФЗ (ред. от 31.07.2023) (с изм. и доп., вступ. в силу с 26.10.2023) [“Family Code of the Russian Federation” dated December 29, 1995 No. 223-FZ. (in Russ.)] <https://docs.cntd.ru/document/9015517> / Ссылка активна на 4.09.2024.
34. «Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях» от 30.12.2001 № 195-ФЗ (ред. от 22.06.2024) [“Code of the Russian Federation on Administrative Offenses” dated December 30, 2001 No. 195-FZ. (in Russ.)]. <https://docs.cntd.ru/document/901807667> / Ссылка активна на 4.09.2024.
35. «Уголовный кодекс Российской Федерации» от 13.06.1996 N 63-ФЗ (ред. от 12.06.2024) (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.07.2024) [Criminal Code of the Russian Federation” dated June 13, 1996 N 63-FZ. (in Russ.)] <https://docs.cntd.ru/document/9017477> / Ссылка активна на 4.09.2024.

Поступила: 26.08.24

Received on: 2024.08.26

*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 вопросу об этиологии внебольничных пневмоний у детей

С.В. Халиуллина<sup>1</sup>, В.А. Анохин<sup>1</sup>, М.Р. Гатауллин<sup>2</sup>, Т.Ю. Павлова<sup>2</sup>, Р.И. Валиев<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;<sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

## On the issue of the etiology of community-acquired pneumonia in children

S.V. Khaliullina<sup>1</sup>, V.A. Anokhin<sup>1</sup>, M.R. Gataullin<sup>2</sup>, T.Yu. Pavlova<sup>2</sup>, R.I. Valiev<sup>1</sup><sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;<sup>2</sup>Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan, Russia

По данным мировой статистики, заболеваемость внебольничной пневмонией у детей составляет более 150 млн случаев в год, и этот показатель, несмотря на введение вакцинации, практически не снижается. Ведущей причиной внебольничной пневмонии у детей дошкольного возраста признаны респираторные вирусы, при этом во внеэпидемический период доминирует респираторно-синцитиальный вирус. Из бактериальных возбудителей важную роль по-прежнему играют пневмококки. В последние годы отмечен рост доли *Mycoplasma pneumoniae* в спектре причин пневмонии. Современные клинические рекомендации при назначении антибактериальной терапии предлагают учитывать возраст пациента, прививочный анамнез, данные мониторинга о циркулирующих возбудителях пневмоний. Пандемия COVID-19 и последовавшая в последние 2 года отмена строгих ограничений мероприятий внесли коррективы в структуру инфекционной заболеваемости, в том числе в этиологию заболеваний нижних дыхательных путей.

**Ключевые слова:** дети, внебольничная пневмония, этиология, возбудитель.

**Для цитирования:** Халиуллина С.В., Анохин В.А., Гатауллин М.Р., Павлова Т.Ю., Валиев Р.И. К вопросу об этиологии внебольничных пневмоний у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(5): 13–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-13-21

According to global statistics, the number of cases of community-acquired pneumonia in children exceeds 150 million per year, and despite the introduction of vaccinations, this figure has not significantly decreased. Respiratory viruses, particularly respiratory syncytial virus, are recognized as the main cause of community-acquired pneumonia among preschool children during non-epidemic periods. Pneumococci also continue to play a significant role among bacterial pathogens. There is a significant increase in the prevalence of *M. pneumoniae* in the etiological structure of community-acquired pneumonia in recent years. Modern clinical guidelines for the use of antibiotics recommend taking into account patient age, vaccination status, and data on circulating pneumococcal strains when prescribing treatment. The COVID-19 pandemic and its subsequent relaxation of strict restrictions in the last two years have led to changes in the structure of infectious diseases, including the causes of lower respiratory tract infections.

**Key words:** children, community-acquired pneumonia, etiology, pathogen.

**For citation:** Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Gataullin M.R., Pavlova T.Yu., Valiev R.I. On the issue of the etiology of community-acquired pneumonia in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(5): 13–21 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-13-21

Согласно определению рабочей классификации бронхолегочных заболеваний у детей от 2011 г. «пневмония — острое инфекционное заболевание легких, преимущественно бактериальной природы, характеризующееся очаговым поражением респираторных

отделов с внутриальвеолярной экссудацией» [1, 2]. Определение исчерпывающее, и во многом удовлетворяющее практическое здравоохранение, тем не менее реалии последних лет внесли изменения в это понятие и сегодня пневмония определяется уже как «острое инфекционное заболевание легочной паренхимы, диагностируемое по синдрому дыхательных расстройств и/или по физикальным данным, а также инфильтративным изменениям на рентгенограмме» без обязательного указания на ее бактериальное происхождение [3, 4]. Более того, Всемирная организация здравоохранения в своем лаконичном определении трактует понятие «пневмония» всего лишь как одну из «форм острой респираторной инфекции, которая поражает легкие» [5]. Неизменным по-прежнему остается деление пневмоний на внебольничные и нозокомиальные, что не требует специальных комментариев.

Заболеваемость внебольничной пневмонией в мире составляет более 150 млн только зарегистрированных случаев в год. Особому риску подвержены

© Коллектив авторов, 2024

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

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

Валиев Рушан Ильгамович — старший преподаватель кафедры общей гигиены Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0799-1698

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Гатауллин Марат Ринатович — глав. врач Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова, ORCID: 0000-0002-4522-3094

Павлова Татьяна Юрьевна — зав. приемным отделением Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова, ORCID: 0009-0008-7914-2816

420220 Казань, Проспект Победы, д. 83

дети младше 5 лет, годовая заболеваемость среди которых оценивается в 3,3 случая на 1000 детей [6–8]. По статистике наибольшие показатели зарегистрированы в Южной Азии (2500 случаев на 100 тыс. детей), а также в Западной и Центральной Африке (1620 случаев на 100 тыс. детей) [9]. В большинстве стран мира внебольничная пневмония — одна из ведущих причин госпитализации и вторая (после тяжелой перинатальной патологии) причина смерти детей. Летальность от пневмоний среди госпитализированных детей до 5 лет в экономически развитых странах не превышает 1%, в развивающихся же странах она достигает 15% [9–12]. По данным UNICEF, каждые 43 с в мире от пневмонии умирает ребенок. Каждый день уносит 2000 детских жизней [12]. Многие смерти могли быть предотвращены при организации вакцинации против основных возбудителей внебольничной пневмонии.

Диагностика этиологических причин инфекционных поражений нижних отделов респираторного тракта как в амбулаторных условиях, так и в стационаре остается актуальной проблемой [13–18]. Это связано в первую очередь со сложностью забора биоматериала у детей, так как собрать мокроту у ребенка технически непросто. Инвазивные же методы диагностики, признанные «золотым стандартом» диагностики (бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважом, чрескожная игольная аспирация пораженной легочной ткани, биопсия легких) крайне рискованны, да и не всегда возможны [3, 13, 14, 19]. В мировой практике для определения микробиологической природы внебольничной пневмонии у госпитализированных больных предлагается выполнять посев крови (1,4–3,4% положительных результатов), мокроты и плевральной жидкости с дополнительной окраской осадка по Грамму, бактериологическое исследование смывов из носоглотки [8, 20]. В последнем случае эксперты указывают на наличие возможной связи выделенных вирусов, атипичных бактерий и отчасти грамотрицательной флоры из носоглотки с этиологией внебольничной пневмонии. Бактерии, полученные при обследовании слизистой носоглотки, могут с равной вероятностью представлять как флору этой зоны, так и микроба — возбудителя пневмонии. Так, у условно здоровых детей первых 5 лет жизни распространенность носительства пневмококков в носоглотке может достигать 60–65%, а гемофильной палочки — 25% [21, 22]. Предлагается в данном случае решать сложившуюся ситуацию по условному диагностическому титру *Streptococcus pneumoniae*, превышающему  $10^7$  микробных клеток в 1 мл мокроты, что, по мнению авторов, должно подтвердить пневмококковую природу пневмонии [22].

Таким образом, ни одна из диагностических методик, использующих образцы биоматериала «вне респираторной трубки», не может быть признана достаточно эффективной [18]. Более того, чувствительность

бактериологического исследования мокроты, которое считают одним из наиболее специфичных среди неинвазивных методов, не превышает 50% [21, 23, 24].

Сходная ситуация сложилась с серологическими методами исследования. «Узость» гуморальной ответной реакции при большом разнообразии серотипов потенциальных возбудителей, сравнительно медленное ее формирование, высокий уровень серопревалентности в популяции существенно ограничивают применение указанных методик в расшифровке природы пневмонии у ребенка. Тестирование мочи на наличие антигена *S. pneumoniae* также не дает однозначного ответа из-за потенциальной возможности элиминации микробного биоматериала из организма через мочевой тракт даже у условно здорового ребенка [17].

Пожалуй, только в отношении возбудителей «атипичных пневмоний» определение IgM к антигенам микроба методом иммуноферментного анализа считается достоверным методом диагностики для подтверждения этиологии внебольничной пневмонии. Однако следует отметить, что эта рекомендация сделана только для группы госпитализированных больных [15]. Определение генетического материала *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* в крови методом полимеразной цепной реакции рассматривается как возможный вариант диагностики, особенно при обследовании детей младшего возраста [15–17]. Однако бактериемия при нетяжело протекающих пневмониях необязательна. Перспективными считаются методы бесклеточного секвенирования плазмы и анализа транскрипционного профиля, но для практического здравоохранения они пока недоступны [14, 20].

Тем не менее, несмотря на все трудности специфической диагностики, этиологическая структура пневмоний активно изучается. Количество публикаций, посвященных этой теме, превышает сотни. Структура патогенов, ответственных за развитие внебольничной пневмонии, меняется со временем. Известно, что природа пневмоний у детей зависит от многих причин: возраста пациента, места развития заболевания, сезона, территориальных особенностей, состояния организма, преморбидного фона, социального статуса, прививочного анамнеза и т.д. Согласно данным литературы в качестве причинных факторов внебольничной пневмонии рассматриваются более 100 бактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных патогенов. Обычно их группируют в три категории: «типичные» бактерии (*S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *M. catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и микроаэрофильные бактерии и анаэробы, связанные с аспирацией), «атипичные» бактерии (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella spp.*) и вирусы (грипп, SARS-CoV-2 и другие коронавирусы, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, вирус парагриппа, метапневмо-

вирус, бокавирус). Для пациентов разного возраста характерно преобладание в спектре возбудителей той или иной группы. Любой практикующий врач, видя пациента с признаками внебольничной пневмонии должен в первую очередь определиться с этиотропной терапией. Именно от правильности выбора зависит исход болезни. Стартовый выбор лечения при внебольничной пневмонии — эмпирический, поэтому значение мониторинга актуальных возбудителей невозможно переоценить (см. таблицу).

Исторически пневмококки считались ведущей, чуть ли не единственной причиной внебольничной пневмонии у детей [39, 40]. Такая ситуация сохранялась до введения в повседневную жизнь пневмококковых вакцин в начале 2000-х годов. С учетом высокой эффективности именно конъюгированных вакцин спектр возбудителей на этих территориях начал меняться: увеличилась роль *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*. Отдельно стоит упомянуть рост заболеваемости внебольничной пневмонией, ассоциированной с *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*, который наблюдали среди детей школьного возраста еще до начала пандемии COVID-19 [33, 40, 41]. Бремя бактериальных внебольничных пневмоний в странах, включивших в свои Национальные календари плановую вакцинацию против пневмококковой и гемофильной инфекций, ожидаемо снизилось [40, 42]. В отсутствие специфической профилактики бактерии остаются важной причиной внебольничных пневмоний (см. рисунок).

Ведущей причиной внебольничной пневмонии у детей в большинстве стран мира стали респираторные вирусы. Особенно актуальны они в возрастной группе до 5 лет, где доля этих возбудителей достигает до 80% [42]. Лидером признан респираторно-синцитиальный вирус (RSV), который обнаруживают в образцах из дыхательных путей у 7–48% обследован-

ных [39]. Неизвестно, насколько объективным можно считать рост частоты регистрации этой группы патогенов. Не последнюю роль в наметившейся тенденции роста сыграли улучшение лабораторной диагностики и разработка новых высокочувствительных методик идентификации генетического материала потенциального возбудителя. Нередко при обследовании детей с клинической картиной поражения паренхимы легких исследователи выявляют несколько патогенов одновременно. Речь в таких случаях идет о микст-инфекциях, чаще вирусно-бактериальных. Известно, что респираторные вирусы могут способствовать бактериальной колонизации за счет разрушения эпителиального барьера, трансформации рецепторов для бактериальных патогенов, иммуносупрессивного воздействия на организм ребенка [43, 44]. Наиболее изучена в этом отношении «пара» вирус гриппа и *S. pneumoniae*. Наблюдения показали, что распространение гриппа H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> связано с высокой частотой госпитализаций именно в связи с пневмококковой пневмонией на протяжении 26 сезонов с 1970 по 1995 г. [45]. Таким образом, сложившаяся ситуация с пневмонией определяется доминированием именно вирусов в спектре причин, даже без учета ассоциированных с SARS-CoV-2 поражений легких.

Тем не менее бактериальная инфекция не потеряла свою актуальность. Отмечено, что на территориях, где специфическая профилактика пневмококковой и гемофильной инфекций обязательна, структура бактериальных возбудителей пневмоний стала быстро меняться: на первое место в этой группе выходят атипичные бактерии. Такая ситуация кажется вполне логичной. При этом обобщенные результаты, полученные в разных странах, к сожалению, мало сопоставимы, поскольку и биологический материал, и методы лабораторной диагностики, и когорты пациентов значительно разнятся в исследованиях.

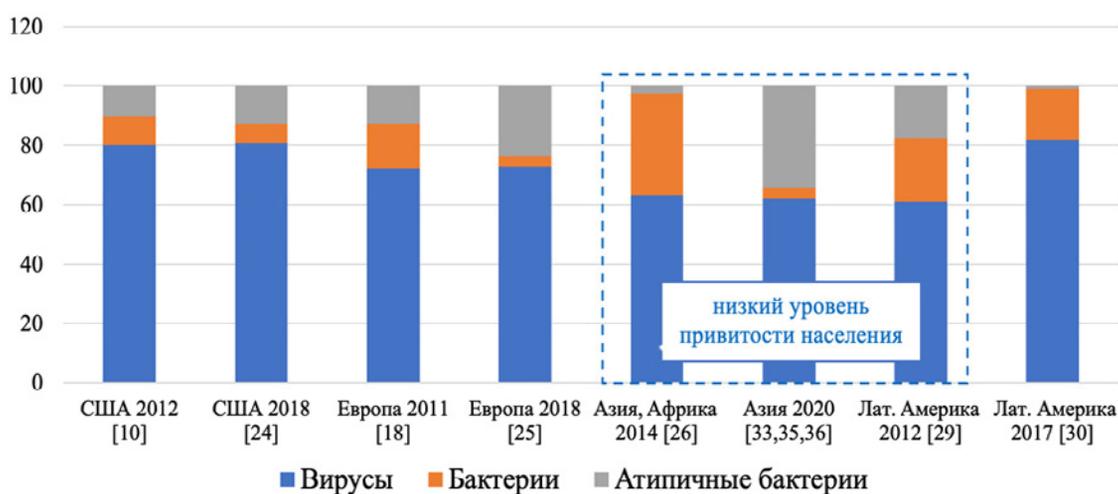


Рисунок. Этиологическая структура внебольничных пневмоний в зависимости от места, года наблюдения и наличия/отсутствия вакцинации против пневмококковой и гемофильной инфекций.

Figure. Etiological structure of community-acquired pneumonia depending on the location, year of observation and the presence/absence of vaccination against pneumococcal and Haemophilus influenzae infections.

Ситуация в России схожа с описанной выше. Так, по данным ежегодно публикуемого Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации», в 2022 г. заболеваемость внебольничной пневмонией среди детей, проживающих на территории РФ, составила 444,68 на 100 тыс. В структуре лабораторно расшифрованных случаев внебольничной пневмонии удельный вес вирусных возбудителей составил 15,32%, бактериальных — 12,3%. Важно, что заболеваемость пневмонией вирусной этиологии (62,40 на 100 тыс. населения) относительно среднемноголетних показателей (5,88) в 2022 г. увеличилась в 10,6 раза. Следует учитывать, что речь в докладе идет об общей структуре возбудителей пневмоний, в том числе у взрослых.

При эмпирическом назначении антибактериальной терапии в случае возможной бактериальной природы заболевания возраст пациента играет решающую роль. У новорожденных детей наиболее вероятными возбудителями пневмонии могут быть

вирусы семейства *Herpesviridae*, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum* [46, 47].

Если признаки поражения нижних отделов дыхательных путей появились в первые 7 дней жизни («пневмония с ранним началом»), то возбудителями, скорее всего, служат *S. agalactiae*, грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и *L. monocytogenes*, возможно *C. trachomatis* [48]. Причиной «поздней неонатальной пневмонии», срок развития которой 8–28-й день жизни, чаще всего являются *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Enterobacter spp.*, *E. coli* и респираторные вирусы [20, 46]. У детей старше 1 мес и до 4 лет пневмонии чаще развиваются при инфицировании вирусами: респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус, аденовирусы, некоторые эксперты к этой группе причисляют риновирусы [10, 46, 49, 50]. К бактериальным патогенам, ответственным за поражение легочной ткани в этой возрастной группе, относят *S. pneumoniae*, *H. influenzae* типа В и *B. pertussis*. В возрасте от 2 до 4 лет увеличивается роль *M. pneumoniae*, ее выделяют от таких пациентов даже чаще, чем *S. pneumoniae* [8].

**Таблица. Этиология внебольничных пневмоний у детей (выборочный обзор исследований с учетом возраста пациентов, года и территории наблюдения, наличия в Национальном календаре вакцинации против пневмококковой и гемофильной инфекций)**  
**Table. Etiology of community-acquired pneumonia in children (selected review of studies taking into account the age of patients, year and territory of observation, presence in the National vaccination calendar against pneumococcal and Haemophilus influenzae infections)**

Объект исследования	Возбудители внебольничной пневмонии, в том числе возрастные различия	Метод исследования	Страна, год
<i>До пандемии COVID-19 (2010–2020 гг.)</i>			
Кровь, мазки из Н/ОФ обл., БАЛ, аспират ЭТ <sup>1</sup> от 2358 детей с клинико-рентгенологическими признаками ВП	Возбудитель идентифицирован у 81% вирусы: RSV <sup>2</sup> — 28%, hRV — 27%, hMPV — 13%, AdV — 11%, PIV — 7%, Flu — 7%, CoV — 5%; бактерии: <i>S. pneumoniae</i> — 4%, <i>S. aureus</i> — 1%, <i>S. pyogenes</i> <1%; атипичные бактерии: <i>M. pneumoniae</i> — 8%	БС, БЛИ, ПЦР <sup>1</sup>	Северная Америка, США <sup>3</sup> [10]. 2010–2012 гг.
Кровь, мазки из Н/ОФ обл., плевральная жидкость от 441 ребенка с ВП (86,2% госпитализированных, 13,8% амбулаторных пациентов)	Возбудитель идентифицирован у 64,6% вирусы: RSV у 29% у детей до 5 лет и 5,4% у детей старше 5 лет, hRV — 25 и 12,2%, hMPV — 15,5 и 5%, AdV — 8 и 3%, Flu — 6 и 7%, PIV 8 и 3% соответственно; бактерии: <i>S. pneumoniae</i> — 2 и 2% (до и старше 5 лет соответственно); атипичные бактерии: <i>M. pneumoniae</i> 4,5 и 11% (до и старше 5 лет соответственно)	БС, БЛИ, ПЦР	Северная Америка, США <sup>3</sup> [24]. 2015–2018 гг.
Кровь, мазки из Н/ОФ обл., БАЛ, аспират ЭТ от 160 детей	Возбудитель идентифицирован у 61% вирусы: RSV — 21,2%, hRV — 8,5%, Flu — 7,4%, AdV — 7%, PIV — 4,3%, hBoV — 3,4%, hCoV (тип OC43) — 2,5%, hMPV — 0,7%; бактерии: <i>S. pneumoniae</i> — 17,4%, <i>S. pyogenes</i> — 10,5%, <i>S. aureus</i> — 2,3%, <i>H. influenzae</i> — 2,3%, <i>M. catarrhalis</i> — 2,3%, <i>K. pneumoniae</i> — 0,8%; атипичные бактерии: <i>M. pneumoniae</i> 2,5 и 7,4% (младше и старше 5 лет соответственно)	БС, БЛИ, ПЦР, реакция иммунофлюоресценции, ИФА	Европа, Великобритания, охват вакцинацией — 94% <sup>3</sup> [18]. 2009–2011 гг.
Кровь, мазки из Н/ОФ обл. от 1064 детей	Возбудитель идентифицирован у 20% вирусы: Flu — 7,7%, RSV — 6,8%; бактерии: <i>S. pneumoniae</i> — 0,2%, <i>B. pertussis</i> — 0,2%, <i>S. pyogenes</i> — 0,1%, другие стрептококки — 0,3%; атипичные бактерии: <i>M. pneumoniae</i> — 3,7%, <i>C. pneumoniae</i> — 1%	БЛИ, ПЦР, ИФА, хемилюминесцентный иммуноанализ	Европа, Польша <sup>3</sup> [25]. 2013–2018 гг.

Таблица (продолжение)

Объект исследования	Возбудители внебольничной пневмонии, в том числе возрастные различия	Метод исследования	Страна, год
Мазки из Н/ОФ обл., моча, цельная кровь, плевральный выпот от 888 детей с клинико-рентгенологическими признаками ВП	Возбудитель идентифицирован у 93% вирусы: RSV — 18,2%, hRV — 11,2%, PIV — 9,6%, Flu — 8,6%, hMPV — 7,8%, AdV — 1,7%, CoV — 1%, энтеровирус — 1,5%, парэховирус — 0,8%; бактерии: <i>S. pneumoniae</i> — 42,2%, <i>H. influenzae</i> — 0,5%; атипичные бактерии: <i>M. pneumoniae</i> — 1,5%, <i>C. pneumo-</i> <i>tonii</i> — 0,4%; смешанные вирусно-бактериальные инфекции — 59,6%	БЛИ, ПЦР	Азия, Африка, Южная Аме- рика, 8 стран с низким доходом [26]. Вакцинации нет <sup>4</sup> . 2010–2014 гг.
Мазки из Н/ОФ обл., моча, цельная кровь, индуцированная мокрота, аспират ЭТ, плевральный выпот от 4232 детей с тяжелыми и очень тяжелыми пневмониями	Возбудитель идентифицирован у 98,9% вирусы: RSV — 31,1%, hRV — 7,5%, hMPV — 7,5%, PIV — 7,4%, Flu — 2%, BoV — 1,6%, AdV — 1,4%, CoV — 0,4%, CMV — 0,7%, энтеровирус/парэхови- рус — 1,6%; бактерии: <i>S. pneumoniae</i> 6,7%, <i>H. influenzae</i> 5,9%, <i>S. aureus</i> 2,7%, <i>B. pertussis</i> 0,9%, <i>M. tuberculosis</i> 5,9%; атипичные бактерии: <i>M. pneumoniae</i> 0,3%, <i>C. pneumo-</i> <i>niae</i> 0,3%; <i>Candida spp.</i> — 1,5%, <i>P. jirovecii</i> — 2%.	БЛИ, ПЦР	Азия, Африка, 7 стран [27]. Частичная вакцинация <sup>5</sup> . 2011–2014 гг.
Кровь, мазки из Н/ОФ обл. от 188 детей в воз- расте 2–59 месяцев	Возбудитель идентифицирован у 82,4% вирусы: RSV 27,1%, Flu 13,3%, PIV 9%, hMPV — 5,9%, hRV 5,3%, энтеровирус 2,7%, hBoV 1,6%, CoV 1,1%; бактерии: <i>H. influenzae</i> 38,8%, <i>K. pneumoniae</i> 22,8%, <i>S. pneumoniae</i> 15,4%, <i>S. aureus</i> 10,6%, <i>B. pertussis</i> 3,7%, <i>E. coli</i> 2,7%, <i>Ps. aureginosae</i> 2,1%, <i>A. baumannii</i> 1,6%, <i>M. catarrhalis</i> 1,1%, <i>S. pyogenes</i> 0,5%; атипичные бактерии: <i>M. pneumoniae</i> 2,7%, <i>C. pneumo-</i> <i>niae</i> 2,7%, <i>L. pneumophila</i> 0,5%; смешанная инфекция — 17,6%	БЛИ, ПЦР, ИФА	Юго-Вос- точная Азия. Индонезия <sup>3</sup> [28]. 2017–2019 гг.
Мазки из Н/ОФ обл., индуцированная мокрота, моча от 525 амбулаторных и госпитализированных детей с ВП (71,6% нетяжелая ВП, 24,8% тяжелая и 3,6% очень тяжелая)	Возбудитель идентифицирован у 84% вирусы: RSV 31,2%, PIV 23,2%, hRV 21,1%, Flu 18,3%, AdV 13%, hMPV 7%, CoV 2,9%, энтеровирус 1,1%, BoV 0,4%; бактерии: <i>S. pneumoniae</i> 11,2%, <i>M. catarrhalis</i> 7,8%, <i>B. pertussis</i> 4,8%, <i>H. influenzae</i> 4,6%, <i>S. aureus</i> 2,1%, <i>M. tuberculosis</i> 1,1%, грамотрицательные палочки 0,4%; атипичные бактерии: <i>M. pneumoniae</i> 13,9%, <i>C. pneumo-</i> <i>niae</i> 1,9%, <i>L. pneumophila</i> 1,7%, <i>C. trachomatis</i> 0,2%; смешанная инфекция (61%)	БС, БЛИ, ПЦР, ИФА определение анти- гена в моче ( <i>S. pneumoniae</i> , <i>L. pneumophila</i> )	Колумбия (Латинская Америка) <sup>3</sup> [29]. 2011–2012 гг.
Кровь, мазки из Н/ОФ обл. от 274 детей	Возбудитель идентифицирован у 84% вирусы: RSV 22%, Flu 14,5%, AdV 4,7%, hRV 3,6%; бактерии: <i>S. pneumoniae</i> 7%, <i>S. aureus</i> 3%, <i>B. pertussis</i> 2,9%, <i>H. influenzae</i> 1,4%, <i>M. catarrhalis</i> 0,4%; атипичные бактерии: <i>M. pneumoniae</i> 0,4%; смешанная инфекция 10%	ПЦР	Латинская Америка. Боливия <sup>3</sup> [30]. 2016–2017 гг.
Кровь, мазки из Н/ОФ обл., БАЛ, аспират ЭТ, моча от 38415 детей, с ВП, обратившихся в отделения неотложной помощи	Возбудитель идентифицирован у 84% вирусы: Flu 23%, RSV 2,3%, PIV 0,6%, AdV 0,2%, hMPV 0,2%; бактерии — 5,3%; атипичные бактерии: <i>M. pneumoniae</i> — 4,5%; туберкулез 0,5%	БЛИ, ПЦР, ИФА, определение анти- гена в моче ( <i>S. pneumoniae</i> )	Южная Корея <sup>3</sup> [31]. 2012 г.
Кровь, мазки из Н/ОФ обл., БАЛ, аспират ЭТ, моча от 517 детей с клинико-рентгенологическими признаками пневмонии	Возбудитель идентифицирован у 50,1% вирусы: RSV 13,7%, AdV 6%, hMPV 5,8%, PIV 4,3%, Flu 4,2%; бактерии: <i>S. pneumoniae</i> 0,6%, <i>S. pyogenes</i> 0,6%; атипичные бактерии: <i>M. pneumoniae</i> 16,8%, <i>C. tracho-</i> <i>tatis</i> 0,8%, <i>C. pneumoniae</i> 0,2%; смешанная инфекция 3,3%	БЛИ, ПЦР, ИФА, определение анти- гена в моче ( <i>S. pneumoniae</i> )	Южная Корея <sup>3</sup> [32]. 2015–2020 гг.

Таблица (продолжение)

Объект исследования	Возбудители внебольничной пневмонии, в том числе возрастные различия	Метод исследования	Страна, год
Мазки из Н/ОФ обл., мокрота, кровь, БАЛ, аспират ЭТ от 2079 детей	Возбудитель идентифицирован у 88% вирусы: RSV — 34,6%, PIV — 26,3%, AdV — 22%, Flu — 12,3%, другие вирусы 4,7%; бактерии: <i>S. pneumoniae</i> — 43,6%, <i>H. influenzae</i> — 39,3%, <i>S. aureus</i> — 7,5%, <i>K. pneumoniae</i> — 2,6%, <i>E. coli</i> — 2,4%, <i>A. baumannii</i> — 2,1%, <i>P. aeruginosa</i> — 1,2%, другие бактерии — 1,34; атипичные бактерии: <i>M. pneumoniae</i> — 59,6%, <i>C. pneumoniae</i> — 0,55%; грибы — 3,4%	БЛИ, ПЦР, ИФА, (1,3)-β-D-глюкановый и галактоманновый тесты	Китай <sup>4</sup> [33]. Февраль 2019 по 31 января 2020 г.
<i>Период пандемии COVID-19</i>			
Мазки из Н/ОФ обл., мокрота, кровь, БАЛ, аспират ЭТ от 305 детей	Возбудитель идентифицирован у 88% вирусы: RSV — 36,8%, PIV — 13,9%, AdV — 6,9%, Flu — 0,1%, другие вирусы — 41,3%; бактерии: <i>S. pneumoniae</i> — 37,3%, <i>H. influenzae</i> — 18,4%, <i>S. aureus</i> — 17,5%, <i>K. pneumoniae</i> 2,8%, <i>E. coli</i> — 3,8%, <i>A. baumannii</i> — 6,13%, <i>P. aeruginosa</i> — 5,2%, другие бактерии — 9%; атипичные бактерии: <i>M. pneumoniae</i> — 23,5%, <i>C. pneumoniae</i> — 2,4%; грибы — 3,7%	БЛИ, ПЦР, ИФА, (1,3)-β-D-глюкановый и галактоманновый тесты	Китай <sup>4</sup> [33]. Февраль 2020 по 31 января 2021 г.
Мазки из Н/ОФ обл., кровь от 64 детей	Определяли респираторные вирусы, атипичные бактерии и <i>Bordetella spp.</i> Исключили — SARS-CoV-2. Возбудитель идентифицирован у 86% вирусы: hRV — 40,6%, hMPV — 34,4%, PIV — 15,6%, AdV — 15,6%, RSV — 9,4%, Flu — 1,6%, CoV (OC43, HKU1) — 11%; атипичные бактерии: <i>M. pneumoniae</i> — 1,6%; <i>B. pertussis</i> — 1,6%	БЛИ, ПЦР	Испания <sup>3</sup> [34]. Октябрь 2019 по июнь 2022 г. (с исключением с 12.03 по 9.11.2020)
Мазки из Н/ОФ обл., кровь от 467 детей с ВП (27% тяжелые формы)	Возбудитель идентифицирован у 97% вирусы: hRV — 46%, RSV — 24%, энтеровирус — 17%, PIV — 17%, hMPV — 8,8%, AdV — 8,8%, CoV (OC43, HKU1, NL63, 229E) — 11%, Flu — 4,7%. бактерии: <i>H. influenzae</i> — 61%, <i>S. pneumoniae</i> — 45%, <i>M. catarrhalis</i> — 30%, <i>S. aureus</i> — 13,3%, <i>K. pneumoniae</i> — 7%; атипичные бактерии: <i>M. pneumoniae</i> — 3,2%. Смешанная инфекция — 50,4%. SARS-CoV-2 не выделили ни в одном случае	БЛИ, ПЦР, иммунохроматографический анализ (грипп А, В)	Вьетнам <sup>6</sup> [35]. Июль 2020 — июнь 2021 г.
Мокрота, кровь, БАЛ, аспират ЭТ от 515 детей с тяжелыми ВП (отделения интенсивной терапии)	Возбудитель идентифицирован у 77,5% вирусы: RSV — 19,72%; бактерии: грамотрицательные — 26,5% ( <i>A. baumannii</i> — 16% и <i>H. influenzae</i> — 15%, <i>K. pneumoniae</i> — 14% и <i>P. aeruginosa</i> — 12%), грамположительные 14% ( <i>S. aureus</i> — 40% и <i>S. pneumoniae</i> — 33%); атипичные возбудители: <i>M. pneumoniae</i> — 15,7%; грибы (4,31%): <i>C. albicans</i> — 2,2%, другие виды <i>Candida</i> — 1,2%	БЛИ, ПЦР, иммунофлюоресцентный анализ, посев мокроты на грибы, (1,3)-β-D-глюкановый тест и полуколичественные маннанные тесты	Китай <sup>4</sup> [36]. 2018–2021 гг.
<i>Этиология ВП у детей в Российской Федерации</i>			
Ларинготрахеальный смыв, кровь от 145 детей с ВП средней степени тяжести	Возбудитель идентифицирован у 31% вирусы: RSV — 30%, Flu — 13%, PIV — 4%, AdV — 3%, BoV — 2%, hRV — 1%; бактерии: <i>S. pneumoniae</i> — 23%, <i>S. aureus</i> — 10%, <i>S. ruogenes</i> — 5%, <i>H. influenzae</i> — 4%; атипичные бактерии: <i>C. pneumoniae</i> — 9%, <i>M. pneumoniae</i> — 7%; Доля каждого возбудителя в этиологической структуре внебольничной пневмонии различалась у детей разных возрастов	БС, БЛИ, ПЦР, ИФА	Россия, Санкт-Петербург [37]. 2014 г.

Таблица (окончание)

Объект исследования	Возбудители внебольничной пневмонии, в том числе возрастные различия	Метод исследования	Страна, год
Мазок из Н/ОФ обл., мокрота, кровь от 289 детей с ВП легкой и средней степени тяжести	У более 60% обследованных выявили микст-инфекцию (вирусно-вирусные — 4,5%, вирусно-бактериальные — 36,4%, бактериально-бактериальные — 31,8%) вирусы (моноинфекция — 4,5%): hRV— 39,4%, PIV — 15,2%, Flu — 12,1%, MPV — 3%, CoV — 3%; бактерии (моноинфекция — 22,7%): <i>S. aureus</i> — 42,4%, <i>H. influenzae</i> — 42,4%, <i>S. pneumoniae</i> — 24,2%, <i>S. pyogenes</i> — 9,1%, <i>M. catarrhalis</i> — 6,1%, <i>B. pertussis</i> — 3%; атипичные бактерии (42,5%): <i>M. pneumoniae</i> — 36,4%, <i>C. pneumoniae</i> — 6,1%.	БЛИ, ПЦР, ИФА	Россия, Москва [38]. 2014–2017 гг.

**Примечания:** 1 — носо-/орофарингеальная область (Н/ОФ), бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), аспират эндотрахеальной трубки (аспират ЭТ), бактериоскопия (БС), бактериологическое исследование (БЛИ), полимеразная цепная реакция (ПЦР), иммуноферментный анализ (ИФА); 2 — респираторно-синцитиальный вирус (RSV), риновирус (hRV), метапневмовирус (hMPV), вирус парагриппа (PIV), бокавирус (BoV), цитомегаловирус (CMV); 3 — вакцинация против пневмококковой и гемофильной инфекции включена в Национальный календарь прививок; 4 — в Национальный календарь прививок не включены вакцины против пневмококковой и гемофильной инфекций; 5 — вакцинация против пневмококковой инфекции проводилась в 5, против гемофильной инфекции — в 6 странах из 9. Доля вакцинированных составила примерно 45–49%. Вакцинация против гриппа не проводилась; 6 — уровень привитости против инвазивных форм пневмококковой инфекции 9%.

Дети старше 5 лет и подростки болеют преимущественно вирусными пневмониями, а самый часто обнаруживаемый бактериальный патоген у них — *M. pneumoniae* [10, 25, 46, 49–52]. К возможным возбудителям внебольничной пневмонии у пациентов этой возрастной группы относят также *S. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, реже — *B. pertussis*.

В период пандемии COVID-19 основной причиной развития пневмоний практически во всех возрастных группах был SARS-CoV-2, иногда в сочетании с другими микроорганизмами. Внедрение противоэпидемических мероприятий в отношении COVID-19 в начале 2020 г. привело к значительному снижению частоты регистрации практически всех респираторных возбудителей [17, 53, 54] что также вполне ожидаемо. В результате только в 2022 г. 52 млн детей не получили рекомендованные три дозы вакцины против пневмококковой инфекции, что повысило риск развития внебольничной пневмонии, обусловленной

*S. pneumoniae* [9]. Отмена строгих ограничительных мероприятий, связанных с пандемией COVID-19, вносит коррективы в структуру всех инфекционных болезней в целом и заболеваний нижних дыхательных путей в частности. Поэтому ставить точку (пусть даже каком-либо ограниченном временном промежутке) пока рано.

## Заключение

Подводя итог изложенному, необходимо указать, что в этиологической структуре возбудителей внебольничных пневмоний у детей в целом доминируют респираторные вирусы. Далее в порядке убывания идут представители атипичной и типичной бактериальной флоры. Существуют некоторые различия в структуре актуальных возбудителей внебольничных пневмоний в разных возрастных группах. Эти особенности необходимо учитывать при назначении диагностических и лечебных мероприятий.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Чучалин А.Г., Геппе Н.А., Розинова Н.Н. Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2010; 4: 6–15. [Chuchalin A.G., Geppe N.A., Rozinova N.N. Modern classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2010; 4: 6–15. (in Russ.)]
2. Ткачева А.А., Полякова А.С., Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Ясаков Д.С. Внебольничная пневмония у детей. Фарматека 2021; 1: 68–71. [Tkacheva A.A., Polyakova A.S., Bakradze M.D., Tatchenko V.K., Yasakov D.S. Community-acquired pneumonia in children. *Farmateka* 2021; 1: 68–71. (in Russ.)]
3. Rodrigues C.M.C., Groves H. Community-Acquired Pneumonia in Children: the Challenges of Microbiological Diagnosis. *J Clin Microbiol* 56:10.1128/jcm.01318–17
4. DOI: 10.1128/jcm.01318–17
5. Harris M., Clark J., Coote N., Fletcher P., Harnden A., McKean M. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66: ii1–ii23. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011–200598
6. Пневмония у детей. ВОЗ [Pneumonia in children. WHO. (in Russ.)] <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia> / Ссылка активна на 11.06.2024.
7. Liu L., Oza S., Hogan D., Chu Y., Perin J., Zhu J. et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet* 2016; 388(10063): 3027–3035. DOI: 10.1016/S0140–6736(16)31593–8

8. Lee J., Zhu Yu., Williams D.J., Self W.H., Arnold S.R., McCullers J.A. et al. Red blood cell distribution width and pediatric community-acquired pneumonia disease severity. *Hospital Pediatrics* 2022; 12(9): 798–805. DOI: 10.1542/hpeds.2022–006539
9. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S., Alverson B., Carter E.R., Harrison C. et al. Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53(7): e25–76. DOI: 10.1093/cid/cir531
10. Yadav K.K., Awasthi S. Childhood Pneumonia: What's Unchanged, and What's New? *Indian J Pediatr* 2023; 90(7): 693–699. DOI: 10.1007/s12098–023–04628–3
11. McAllister D.A., Liu L., Shi T., Chu Y., Reed C., Burrows J. et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2019; 7(1): e47–e57. DOI: 10.1016/S2214–109X(18)30408–X
12. Jain S., Williams D.J., Arnold S.R., Ampofo K., Bramley A.M., Reed C. et al. CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med* 2015; 372(9): 835–45. DOI: 10.1056/NEJMoa1405870
13. Pneumonia. UNICEF <https://data.unicef.org/topic/child-health/pneumonia/> / Ссылка активна на 11.06.2024.
14. Mardian Y., Menur Naysilla A., Lokida D., Farida H., Aman A.T., Karyana M. et al. Approach to Identifying Causative Pathogens of Community-Acquired Pneumonia in Children Using Culture, Molecular, and Serology Tests. *Front Pediatr* 2021; 9: 629318. DOI: 10.3389/fped.2021.629318
15. Farnaes L., Wilke J., Ryan Loker K., Bradley J.S., Cannavino C.R., Hong D.K. et al. Community-acquired pneumonia in children: cell-free plasma sequencing for diagnosis and management. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019; 94(2): 188–191. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.12.016
16. Johansson N., Kalin M., Tiveljung-Lindell A., Giske C.G., Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010; 50(2): 202–209. DOI: 10.1086/648678
17. Gordon O., Oster Y., Michael-Gayego A., Marans R.S., Averbuch D., Engelhard D. et al. The Clinical Presentation of Pediatric Mycoplasma pneumoniae Infections—A Single Center Cohort. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(7): 698–705. DOI: 10.1097/INF.0000000000002291
18. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S., Alverson B., Carter E.R., Harrison C. et al. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53(7): e25–e76. DOI: 10.1093/cid/cir531
19. Meyer Sauter P.M. Childhood community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr* 2024; 183: 1129–1136. DOI: 10.1007/s00431–023–05366–6
20. Elemraid M.A., Sails A.D., Eltringham G.J.A., Perry J.D., Rushton S.P., Spencer D.A. et al. Aetiology of paediatric pneumonia after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Eur Respir J* 2013; 42: 1595–1603. DOI: 10.1183/09031936.00199112
21. Wallihan R.G., Suárez N.M., Cohen D.M., Marcon M., Moore-Clingenpeel M., Mejias A. et al. Molecular Distance to Health Transcriptional Score and Disease Severity in Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 382. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00382
22. Протасова И.Н., Перьянова О.В., Ильенкова Н.А. Этиологическая диагностика внебольничной пневмонии у детей. *Пульмонология* 2014; 5: 78–82. [Protasova I.N., Peryanova O.V., Ilyenkova N.A. Etiological diagnosis of community-acquired pneumonia in children. *Pul'monologiya* 2014; 5: 78–82. (in Russ.)] DOI: 10.18093/0869–0189–2014–0–5–78–82
23. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S., Alverson B., Carter E.R., Harrison C. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53: e25–76. DOI: 10.1093/cid/cir531
24. Боровкова М.Г., Краснов М.В., Николаева Л.А., Григорьева М.Н., Акимова В.П. Клиническое течение внебольничной пневмонии у госпитализированных детей. Современные проблемы науки и образования 2021; 6. [Borovkova M.G., Krasnov M.V., Nikolaeva L.A., Grigorieva M.N., Akimova V.P. Clinical course of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2021; 6. (in Russ.)]. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31343> / Ссылка активна на 11.06.2024.
25. Генне Н.А., Малахов А.Б., Дронов И.А., Хабибуллина Е.А. Внебольничная пневмония у детей: проблемы диагностики, лечения и профилактики. *Доктор.ру* 2015; 114(13): 20–27. [Genne N.A., Malakhov A.B., Dronov I.A., Khabibullina E.A. Community-acquired pneumonia in children: problems of diagnosis, treatment and prevention. *Doktor.ru* 2015; 114(13): 20–27. (in Russ.)]
26. Yun K.W., Wallihan R., Desai A., Alter S., Ambroggio L., Cohen D.M. et al. Children's Hospitals Initiative for Research in Pneumonia. Clinical Characteristics and Etiology of Community-acquired Pneumonia in US Children, 2015–2018. *Pediatr Infect Dis J* 2022; 41(5): 381–387. DOI: 10.1097/INF.0000000000003475
27. Wrotek A., Robakiewicz J., Pawlik K., Rudzinski P., Pilarska I., Jaroń A. et al. The Etiology of Community-Acquired Pneumonia Correlates with Serum Inflammatory Markers in Children. *J Clin Med* 2022; 11(19): 5506. DOI: 10.3390/jcm11195506
28. Bénet T., Sánchez Picot V., Messaoudi M., Chou M., Eap T., Wang J. et al. Global Approach to Biological Research, Infectious diseases and Epidemics in Low-income countries (GABRIEL) Network; Global Approach to Biological Research, Infectious diseases and Epidemics in Low-income countries (GABRIEL) Network. Microorganisms Associated With Pneumonia in Children <5 Years of Age in Developing and Emerging Countries: The GABRIEL Pneumonia Multicenter, Prospective, Case-Control Study. *Clin Infect Dis* 2017; 65(4): 604–612. DOI: 10.1093/cid/cix378
29. Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet* 2019; 394(10200): 757–779. DOI: 10.1016/S0140–6736(19)30721–4
30. Lokida D., Farida H., Triasih R., Mardian Y., Kosasih H., Naysilla A.M. et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia among hospitalised children in Indonesia: a multicentre, prospective study. *BMJ Open* 2022; 12(6): e057957. DOI: 10.1136/bmjopen-2021–057957
31. Rueda Z.V., Aguilar Y., Maya M.A., López L., Restrepo A., Garcés C. et al. Etiology and the challenge of diagnostic testing of community-acquired pneumonia in children and adolescents. *BMC Pediatr* 2022; 22(1): 169. DOI: 10.1186/s12887–022–03235–z
32. Gareca Perales J., Soletto Ortiz L., Loayza Mafayle R., Machuca Soto B., Hidalgo Flores L., López Montaña J. et al. Diag-

- nosis of Community-acquired Pneumonia in Hospitalized Children: A Multicenter Experience in Bolivia. *Pediatr Infect Dis J* 2021; 40(1): 32–38. DOI: 10.1097/INF.0000000000002909
33. Lee C.H., Won Y.K., Roh E.J., Suh D.I., Chung E.H. A nationwide study of children and adolescents with pneumonia who visited Emergency Department in South Korea in 2012. *Korean J Pediatr* 2016; 59(3): 132–138. DOI: 10.3345/kjp.2016.59.3.132
  34. Suh J.H., Ahn B., Song S.H., Choi S., Choi S.H., Lee H. et al. Etiology and Clinical Characteristics of Community-Acquired Pneumonia in Korean Children During the Pre-COVID-19 Period, 2015–2020. *J Korean Med Sci* 2023; 38(43): e339. DOI: 10.3346/jkms.2023.38.e339
  35. Zhang L.N., Cao L., Meng L.H. Pathogenic changes of community-acquired pneumonia in a children's hospital in Beijing, China before and after COVID-19 onset: a retrospective study. *World J Pediatr* 2022; 18: 746–752. DOI: 10.1007/s12519-022-00592-8
  36. del Rosal T., Bote-Gascón P., Falces-Romero I., Sainz T., Baquero-Artigao F., Rodríguez-Molino P. et al. Multiplex PCR and Antibiotic Use in Children with Community-Acquired Pneumonia. *Children* 2024; 11(2): 245. DOI: 10.3390/children11020245
  37. Tran X.D., Hoang V.T., Goumballa N., Vu T.N., Tran T.K., Pham T.D. et al. Viral and bacterial microorganisms in Vietnamese children with severe and non-severe pneumonia. *Sci Rep* 2024; 14(1): 120. DOI: 10.1038/s41598-023-50657-5
  38. Chen D., Cao L., Li W. Etiological and clinical characteristics of severe pneumonia in pediatric intensive care unit (PICU). *BMC Pediatr* 2023; 23: 362. DOI: 10.1186/s12887-023-04175-y
  39. Левина А.С., Бабаченко И.В., Шарипова Е.В., Ибрагимова О.М., Кветная А.С., Калиногорская О.С. и др. Этиологическая характеристика внебольничной пневмонии у детей в зависимости от возраста. *Пульмонология* 2014; 5: 62–66. [Levina A.S., Babachenko I.V., Sharipova E.V., Ibragimova O.M., Kvetnaya A.S., Kalinogorskaya O.S. et al. Etiological characteristics of community-acquired pneumonia in children depending on age. *Pul'monologiya* 2014; 5: 62–66. (in Russ.)] DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-62-66
  40. Плоскирева А.А., Хлытовка Ю.Н., Яцышина С.Б., Николаева С.В., Горелов А.В. Этиология внебольничных пневмоний у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2018; 8(II): 50–54. [Ploskireva A.A., Khlytovka Yu.N., Yatsyshina S.B., Nikolaeva S.V., Gorelov A.V. Etiology of community-acquired pneumonia in children. *RMZH. Meditsinskoye obozreniye* 2018; 8(II): 50–54. (in Russ.)]
  41. Bhuiyan M.U., Snelling T.L., West R., Lang J., Rahman T., Borland M. et al. Role of viral and bacterial pathogens in causing pneumonia among Western Australian children: a case-control study protocol. *BMJ Open* 2018; 8(3): e020646. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020646
  42. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002; 346(6): 429–437. DOI: 10.1056/NEJMr011994. PMID: 11832532
  43. Koshy E., Murray J., Bottle A., Sharland M., Saxena S. Impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccination (PCV7) program on childhood hospital admissions for bacterial pneumonia and empyema in England: national time-trends study, 1997–2008. *Thorax* 2010; 65(9): 770–774. DOI: 10.1136/thx.2010.137802
  44. Rhedin S., Lindstrand A., Hjelmgren A., Ryd-Rinder M., Ohrmalm L., Tolfvenstam T. et al. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: matched case-control study. *Thorax* 2015; 70(9): 847–853. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206933
  45. McCullers J.A. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(3): 571–582. DOI: 10.1128/CMR.00058-05
  46. Sender V., Hentrich K., Henriques-Normark B. Virus-Induced Changes of the Respiratory Tract Environment Promote Secondary Infections With *Streptococcus pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 643326. DOI: 10.3389/fcimb.2021.643326
  47. Simonsen L., Fukuda K., Schonberger L.B., Cox N.J. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. *J Infect Dis* 2000; 181(3): 831–7. DOI: 10.1086/315320
  48. Popovsky E.Y., Florin T.A. Community-Acquired Pneumonia in Childhood. *Encyclopedia of Respiratory Medicine*. 2022: 119–131. DOI: 10.1016/B978-0-08-102723-3.00013-5
  49. Hooven T.A., Polin R.A. Pneumonia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2017; 22(4): 206–213. DOI: 10.1016/j.siny.2017.03.002
  50. Pelton S.I., Hammerschlag M.R. Overcoming current obstacles in the management of bacterial community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Clinical Pediatrics* 2005; 44(1): 1–17. DOI: 10.1177/000992280504400101
  51. Sun Y.P., Zheng X.Y., Zhang H.X., Zhou X.M., Lin X.Z., Zheng Z.Z. et al. Epidemiology of Respiratory Pathogens Among Children Hospitalized for Pneumonia in Xiamen: A Retrospective Study. *Infect Dis Ther* 2021; 10: 1567–1578. DOI: 10.1007/s40121-021-00472-0
  52. Shi T., McLean K., Campbell H., Nair H. Etiological role of common respiratory viruses in acute lower respiratory infections in children under five years: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; 5(1): 010408. DOI: 10.7189/jogh.05.010408
  53. Self W.H., Williams D.J., Zhu Y., Ampofo K., Pavia A.T., Chappell J.D. et al. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis* 2016; 213(4): 584–91. DOI: 10.1093/infdis/jiv323
  54. Малолетникова И.М., Парамонова Н.С. Этиологическая структура острой внебольничной пневмонии у детей. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2024; 22(1): 73–77. [Maloletnikova I.M., Paramonova N.S. Etiological structure of acute community-acquired pneumonia in children. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* 2024; 22(1): 73–77. (in Russ.)] DOI: 10.25298/2221-8785-2024-22-1-73-77
  55. Danino D., Ben-Shimol S., van der Beek B.A., Givon-Lavi N., Avni Y.S., Greenberg D. et al. Decline in Pneumococcal Disease in Young Children During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Israel Associated With Suppression of Seasonal Respiratory Viruses, Despite Persistent Pneumococcal Carriage: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2022; 75(1): e1154–e1164. DOI: 10.1093/cid/ciab104

Поступила: 05.07.24

Received on: 2024.07.05

**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.

## Влияние вейп-курения на здоровье детей и подростков

А.В. Ишбулдина, Х.М. Вахитов, Е.А. Гайчик

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

## The impact of vaping on the health of children and adolescents

A.V. Ishbuldina, Kh.M. Vakhitov, E.A. Gaichik

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

В статье освещается актуальная проблема употребления вейпов и электронных сигарет, особенно среди детей и подростков. Авторы проводят анализ 58 источников литературы, в которых обсуждаются вопросы повреждения легких вследствие курения электронных устройств, в целях выявления особенностей симптоматики и патологических изменений. В результате исследования подчеркивается разнообразие клинических проявлений повреждения легких, ассоциированного с вейпингом и курением электронных сигарет (EVALI, e-cigarette or vaping use-associated lung injury), и необходимость проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями органов дыхания, включая COVID-19. Необходима санитарно-просветительская работа в обществе для распространения информации о вреде курения электронных устройств. Требуется дальнейшие исследования, направленные на выявление долгосрочных последствий употребления вейпов и электронных сигарет для здоровья человека.

**Ключевые слова:** подростки, EVALI, вейпинг, электронные сигареты, вейпы.

**Для цитирования:** Ишбулдина А.В., Вахитов Х.М., Гайчик Е.А. Влияние вейп-курения на здоровье детей и подростков. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(5): 22–28. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-22-28

The article discusses the issue of the use of vape pens and electronic cigarettes, particularly among children and teenagers. The authors analyzed 58 scientific articles that discuss the damage to the lungs caused by smoking electronic devices, in order to identify symptoms and pathological changes. The study highlights the various clinical manifestations of lung damage associated with vaping and using electronic cigarettes (EVALI, e-cigarettes or vaping-associated lung injuries), and the need for a differential diagnosis with other respiratory illnesses, including COVID-19. It is essential to conduct educational and awareness campaigns in society to spread information about the risks of using electronic devices. Further research is needed to understand the long-term effects of vape pens and e-cigarettes on human health.

**Key words:** teenagers, EVALI, vaping, e-cigarettes, vape pens.

**For citation:** Ishbuldina A.V., Vakhitov Kh.M., Gaichik E.A. The Impact of Vaping on the Health of Children and Adolescents. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(5): 22–28 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-22-28

Курение табака — проблема, одним из вариантов борьбы с которой стало развитие рынка табачных изделий по пути снижения количества смол. Однако реклама производителей, создавшая миф о том, что «облегченные» варианты курения не несут вред для здоровья, привлекла в ряды курильщиков большое число новых потребителей и способствовала развитию нового направления — вейп-индустрии. Ослабляет настороженность и стимулирует нездоровый интерес к данной привычке не только подмена традиционных терминов, определяющих вред курения, но и появление многих новых: курильщики стали именоваться парильщиками, а многочисленные

салоны предлагают вместо «вредных» сигарет большой выбор «безопасных» «одноразок», «под-систем» или «мехмодов» с подбором не табака, а «жижи» и других расходников к любимой «трубке». Это также усиливает интерес и делает вейпинг привлекательным не только для взрослых, но и для детей.

Вейпинг представляет собой процесс вдыхания дыма, произведенного электронными сигаретами, испарителями и другими испаряющими устройствами. Проблема вейпинга с каждым годом становится все более актуальной, так как чаще всего новыми пользователями электронных сигарет становятся молодые люди младше 30 лет и подростки. Как отмечалось ранее, причинами популяризации электронных сигарет служат отношение потребителя к устройствам для курения как к модному девайсу, а также ошибочное убеждение в относительной безопасности такой формы курения и использование ее как альтернативы традиционным сигаретам в период отказа от курения. Обеспокоенность медицинского сообщества данной проблемой привела к появлению целого ряда работ по изучению негативного влияния вейп-курения на организм человека и даже появлению диагностического термина «ПЛАВЭС»,

© Коллектив авторов, 2024

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

Вахитов Хаким Муратович — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9339-2354

Гайчик Елена Алексеевна — ординатор 1-го года обучения кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0009-0005-9071-9100

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

т.е. повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и курением электронных сигарет, или EVALI (e-cigarette or vaping use-associated lung injury). В настоящее время диагноз «повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и курением электронных сигарет» включен в Международную классификацию болезней (МКБ-10) и имеет код U07.0 [1].

Попытки использовать испарители при курении предпринимались с начала XX века. Однако первая электронная сигарета, имеющая знакомый нам облик, была разработана в Китае в 2003 г. На рынке США это изобретение появилось в 2007 г., а уже к 2014 г. стало наиболее часто используемым девайсом среди американской молодежи [2].

**Устройство электронных сигарет.** Электронные сигареты представляют собой устройства, состоящие из 4 частей: аккумулятора, нагревательного элемента, испарительной камеры и картриджа с раствором. При активации нагревательного элемента либо посредством изменения давления, иницируемого вдыханием, либо посредством ручного нажатия кнопки активации на устройстве жидкость для электронных сигарет, пропитавшая фитиль, распыляется с помощью нагревательной катушки и вдыхается [3]. Дополнительный интерес у потребителей, в том числе детей, вызывает динамичное развитие рынка электронных сигарет, появление новых, привлекательных устройств с огромным выбором различных внешних форм, размеров и возможностей для удовлетворения постоянно меняющихся требований и желаний пользователей [4–6]. Путем нагревания жидкости генерируется высокодисперсный аэрозоль, который вдыхает пользователь. Хотя вдыхание этих соединений в просторечии называется «парением», этот термин вводит в заблуждение, поскольку на самом деле в легкие пользователя попадает перегретый комплексный аэрозоль полужидких и твердых частиц, а не газообразный пар [7].

**Механизм повреждающего действия.** Механизм повреждающего действия вейпинга на легкие обусловлен воздействием ацетата витамина Е, входящего в состав продуктов тетрагидроканнабиола. Результаты многоцентрового исследования выявили это вещество в образцах бронхоальвеолярной лаважной жидкости у 48 из 51 обследованного пациента. Ацетат витамина Е способен нарушать механизмы работы крайне важного для дыхания белка — сурфактанта и как следствие приводить к респираторным нарушениям. Под воздействием на ацетат витамина Е высоких температур образуется газ с резким запахом — кетен, характеризующийся высокой реактивностью и оказывающий повреждающее действие на легкие. Он может вызывать токсический бронхит, а в тяжелых случаях — нарушение проницаемости альвеол и быстро прогрессирующий отек легких [8].

Наличие в составе ацетата витамина Е длинного алифатического (гидрофобного) «хвоста» позволяет

молекулам проникать глубоко в слой фосфолипидов, составляющих в составе сурфактанта 70–80%, что приводит к снижению поверхностного натяжения альвеол и нарушению диффузии газов в легких. Исследования *in vitro* показали снижение жизнеспособности эпителиоцитов бронхов после воздействия паров электронных сигарет, что гистологически характеризуется атрофией эпителия и апоптозом клеток [9]. Таким образом, имеющиеся научные данные свидетельствуют, что электронные системы доставки никотина представляют несомненную угрозу для здоровья потребителей и их окружения, включая риск развития онкологических, бронхолегочных и сердечно-сосудистых заболеваний [10–17].

**Распространенность вейпинга.** По данным Национального опроса молодежи (США), посвященного проблеме табакокурения, число учащихся старших и средних школ, сообщивших об употреблении электронных сигарет, в 2011 г. составило 1,5 и 0,6%, а в 2018 г. — 20,8 и 4,9% соответственно. В 2019 г. электронные сигареты курили более 5 млн детей и подростков американских школ. Ярче всего эта проблема выглядит в подростковой среде. Так, уже в 2019 г. почти 27,5% старшеклассников регулярно использовали электронные сигареты [18].

Не обходит стороной данная проблема и страны ближнего зарубежья. Так, в украинском городе Тернополь был проведен опрос 410 учеников общеобразовательных школ в возрасте от 13 до 17 лет по вопросам курения табака и вейп-курения. Результат показал, что среди опрошенных школьников старших классов 34,4% пробовали вейпинг, а 6,1% из них используют электронные сигареты ежедневно [19]. Европейский центр по контролю и профилактике заболеваний сообщил, что около 27% старшеклассников употребляли табачные изделия в течение последнего месяца, причем большинство из них — электронные сигареты [20].

По данным масштабного опроса детей и подростков в 67 странах мира, распространенность использовавшихся электронных систем доставки никотина в 51 из них достигает отметки в 20%, а регулярное использование — 8,8% [21]. Осознание проблемы происходит на уровне не только медицинского сообщества, но и руководителей стран и регионов. Так, в США из-за угрожающего роста потребления электронных сигарет среди детей и подростков проблема в 2019 г. официально признана эпидемией [22].

**Влияние вейпинга на организм человека, клинические проявления.** Изучению влияния вейпов на организм человека, в том числе подростков, посвящена серия работ отечественных и зарубежных авторов. Так, в одном из исследований отмечается, что ароматизаторы, имитирующие различные вкусовые добавки, могут оказывать повреждающий эффект на ткани легких и бронхов. При высоких температурах пропиленгликоль и растительный глицерин подверга-

ются разложению до низкомолекулярных карбонильных соединений, включая формальдегид и ацетальдегид — крайне токсичные вещества. Формальдегид вызывает раздражение слизистых оболочек, бронхит, пневмонию и отек легких. Содержание трансформированных липидов в растительном глицерине также может играть роль в развитии экзогенной липоидной пневмонии [23]. Эти данные подтверждаются гистологическими исследованиями, которые свидетельствуют о химическом пневмоните, вызванном одним или несколькими вдыхаемыми токсичными веществами, обнаруженными в вейпах [24].

Использование электронных сигарет или схожих устройств является фактором риска развития повреждения легких, ассоциированного с вейпингом и курением электронных сигарет. Различия в клинических и рентгенологических проявлениях могут быть связаны с предшествующими заболеваниями легких, индивидуальными реакциями на вдыхаемое вещество [25]. Так, в детском центре штата Техас был проведен ретроспективный обзор электронных медицинских карт 41 подростка, которые употребляли электронные сигареты (вейпы) в течение 90 дней до появления патологических симптомов и были госпитализированы с различными нарушениями с декабря 2018 г. по июль 2021 г. [26]. Результаты показали, что у 98% пациентов были выражены конституциональные симптомы, среди которых преобладали лихорадка (93%) и усталость или недомогание (61%), за ними следовали симптомы поражения желудочно-кишечного (85%) и респираторного (83%) тракта. Самыми частыми симптомами поражения желудочно-кишечного тракта были тошнота (78%) и рвота (80%). Из респираторных симптомов доминировала одышка (83%) и кашель (73%). У большинства пациентов отмечались патологические изменения таких жизненно важных показателей, как частота дыхательных движений (тахипноэ в 90% случаев) и насыщение (сатурация) крови кислородом (снижение в 85% случаев) [26]. Приведенные результаты находят подтверждение и в исследовании A. Reddy и соавт. [27], где у пациентов со средним возрастом 17 лет, госпитализированных в отделение интенсивной терапии с повреждением легких, ассоциированным с вейпингом и курением электронных сигарет, помимо кашля и одышки, наблюдались лихорадка, тошнота/рвота и боли в животе. У всех пациентов наблюдался респираторный алкалоз при нормальном уровне лактата. Анализ результатов визуализации у всех пациентов выявил двусторонние очаговые инфильтраты. У 4 пациентов, которым была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки, выявлены изменения по типу «матового стекла» [27]. J.E. Layden и соавт. [28] также отмечают, что для повреждения легких, ассоциированного с вейпингом и курением электронных сигарет, характерны такие симптомы, как похудение, лихорадка,

одышка, боль в грудной клетке, кашель, тахипноэ, тахикардия. Описываются следующие симптомы поражения желудочно-кишечного тракта: рвота, боль в животе, диарея, которые могут предшествовать респираторным симптомам и сопровождаться лихорадкой и недомоганием. Степень дыхательной недостаточности значительно варьирует, причем 30% пациентов с повреждением легких, ассоциированным с вейпингом и курением электронных сигарет, может нуждаться в интубации и искусственной вентиляции легких [28]. В одной из работ также описываются такие клинические проявления, как продуктивный кашель и одышка после использования электронных устройств [29]. Рядом авторов показано, что респираторные симптомы (кашель, боль в грудной клетке, одышка) отмечались у 95% больных, 85% сообщили об симптомах интоксикации, включая снижение массы тела, лихорадку, озноб, а у 77% имелись желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, диарея, боль в животе). У пациентов с данным диагнозом часто фиксировали тахикардию, тахипноэ, а насыщение крови кислородом ниже 95% зарегистрировано более чем в 50% случаев [30]. Опубликованы данные по обследованию 13 госпитализированных подростков с подтвержденным или вероятным диагнозом повреждения легких, ассоциированного с вейпингом и курением электронных сигарет [31]. Из них 54% составляли девушки средним возрастом 15,9 года. У 69% процентов пациентов наблюдались респираторные симптомы, у 85% были выражены симптомы поражения желудочно-кишечного тракта. В работе исследователей из штата Иллинойс (США) у таких пациентов, помимо прочих симптомов, зафиксирована большая частота лихорадочных состояний (33%) [28]. Ряд авторов также отмечают, что типичными для данного заболевания являются респираторные, желудочно-кишечные и системные симптомы. При визуализирующих исследованиях характерной особенностью повреждения легких, ассоциированного с вейпингом и курением электронных сигарет, признаны наличие помутнений на рентгенограммах грудной клетки и изменений по типу «матового стекла» на компьютерной томограмме [32]. В других зарубежных исследованиях также приводятся многочисленные случаи связанных с использованием вейпов поражений легких [33–37]. При этом, по мнению авторов, многие из симптомов, возникающих после употребления вейпов, дозозависимы [38]. Важно отметить, что многим пациентам, госпитализированным с повреждением легких, связанным с употреблением электронных сигарет или вейпингом, требовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии, при этом до почти 30% пациентов требовалась искусственная вентиляция легких [39]. Недавнее исследование с участием 98 пациентов, госпитализированных с дыхательными нарушениями на фоне курения вейпов, показало, что 76% нуждались

в дополнительном кислороде, 22% — в неинвазивной вентиляции, а 26% — в интубации и искусственной вентиляции легких. К негативным прогностическим факторам относятся возраст пациента старше 35 лет, сопутствующие заболевания, снижающие легочный резерв, а также насыщение (сатурацию) крови кислородом в покое менее 95%. Состояние этих пациентов может быстро ухудшиться с исходом в острый респираторный дистресс-синдром [40]. Изучение анамнестических данных 360 подростков, употреблявших вейпы, показало, что при повреждении легких, ассоциированном с вейпингом и курением электронных сигарет, в анамнезе чаще фигурировали психические, эмоциональные или поведенческие расстройства, такие как синдром дефицита внимания/гиперактивности, что требует для решения данной проблемы мультидисциплинарного подхода [41]. Рядом авторов показано, что употребление электронных сигарет усугубляет проявления симптомов бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких [42]. Исследователи из Индии также отмечают, что употребление вейпов несет в себе разнообразные риски, в числе которых острые токсические повреждения легких, долгосрочные последствия для психического здоровья и др. [43, 44]. В отечественной литературе в 2021 г. впервые описан клинический случай «легочного повреждения электронными сигаретами» у ребенка [45]. При этом отмечено, что за 2 нед до госпитализации появились жалобы на нарастающую одышку, кашель, повышение температуры тела и потерю массы тела.

В другой работе описывается острое повреждение легких, связанное с вейпингом, у 17-летнего мальчика с прогрессирующей дыхательной недостаточностью, потребовавшей экстракорпоральной поддержки. Этот случай соответствовал клиническим критериям предположительного диагноза «повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и курением электронных сигарет», дополнительно к которым наблюдались изменения лабораторных показателей, соответствующие гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу и синдрому активации макрофагов. До госпитализации пациент в течение нескольких месяцев употреблял электронные сигареты с тетрагидроканнабинолом и никотином, прежде чем у него появились лихорадка, головная боль, рвота и снижение массы тела с респираторным дистресс-синдромом. Когда респираторный статус пациента улучшился, его выписали из больницы. Однако через неделю он был повторно госпитализирован из-за респираторных нарушений. При обследовании костного мозга были выявлены редкие гемофагоцитарные клетки. Хотя лабораторные показатели улучшились на фоне лечения, дыхательная недостаточность прогрессировала, что в итоге привело к необходимости искусственной вентиляции легких и экстракорпоральной поддержки. Несмотря на все усилия врачей, у паци-

ента развилась полиорганная недостаточность, приведшая к смерти. Этот клинический случай убедительно демонстрирует негативное влияние курения вейпов не только на органы дыхания, но и на другие системы организма [46]. Описан также клинический пример 13-летнего мальчика, у которого наблюдались повторяющиеся эпизоды тошноты, рвоты, периодической лихорадки и сильные эпизодические боли в животе после 12-месячного длительного использования электронных сигарет. При поступлении у него отмечались жалобы на сильные боли в животе и беспокойство. Компьютерная томография брюшной полости не выявила патологических изменений, однако компьютерная томография грудной клетки продемонстрировала мультифокальные изменения паренхимы легких по типу «матового стекла». Маркеры воспаления были значительно повышены на фоне лейкоцитоза с нейтрофильным сдвигом. По совокупности клинико-лабораторных и инструментальных исследований пациенту был установлен диагноз: повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и курением электронных сигарет [47]. В Канаде у 17-летнего подростка описано развитие острого бронхоолита, вызвавшего почти фатальную гиперкапническую дыхательную недостаточность и длительную стойкую обструкцию дыхательных путей на фоне вейпинга. У ранее здорового молодого человека облитерирующий бронхоолит сопровождался стойким кашлем, прогрессирующей одышкой и недомоганием после интенсивного курения ароматизированных жидкостей для электронных сигарет и тетрагидроканнабинола. При первичном физикальном осмотре были выявлены лихорадка, тахикардия и гипоксемия. Компьютерная томография грудной клетки выявила диффузные изменения, соответствующие острому бронхоолиту. При этом множественные повторные исследования на респираторные инфекции дали отрицательный результат. Ухудшение состояния потребовало интубации и в дальнейшем экстракорпоральной мембранной оксигенации по поводу рефрактерной гиперкапнии. Интенсивная терапия продолжалась более 40 дней, однако даже после выписки из стационара толерантность к физической нагрузке оставалась ограниченной, а функциональные тесты легких показывали стойкую фиксированную обструкцию дыхательных путей с задержкой газов. Клиническая картина наводила на мысль о возможном облитерирующем бронхоолите, который, как полагают, вторичен по отношению к вдыханию ароматизаторов в жидкостях для электронных сигарет [48]. Еще в одном клиническом случае описывают 15-летнюю девушку, госпитализированную в отделение неотложной помощи в связи с развитием дыхательной недостаточности: жалобами на сухой кашель и нарастающую одышку в течение 4 дней без повышения температуры тела. Из анамнеза стало известно, что пациентка курит по 10 электронных сигарет в день,

страдает бронхиальной астмой, отмечает различные проявления аллергии, по поводу которых не обследовалась и не лечилась [49]. При поступлении обращала внимание выраженная одышка на фоне SatO<sub>2</sub> 75%, что потребовало дополнительной кислородной поддержки. Аускультативно отмечали удлинение выдоха, двусторонние хрипы. Лабораторно в крови обнаружили лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка и общего IgE. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки у пациентки обнаружены измененные участки паренхимы легких по типу «матового стекла». Результат полимеразной цепной реакцией SARS-CoV2 был отрицательный. Диагностически значимые данные, объясняющие результаты рентгенологических исследований, отсутствовали. Таким образом, в связи с наличием у пациентки острой дыхательной недостаточности, по результатам компьютерной томографии, вейпинга в анамнезе, с учетом отсутствия значимых микробиологических данных и признаков специфического воспаления был установлен диагноз: повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и курением электронных сигарет. В заключение авторы подчеркивают: электронные сигареты — относительно новое устройство, что требует более длительных наблюдений для определения фактического воздействия на здоровье и будущие долгосрочные эффекты.

Интересные данные опубликованы по результатам проведенного американскими исследователями ретроспективного исследования, посвященного курению вейпов. Показано, что средний возраст пациентов, умерших от повреждения легких, ассоциированного с вейпингом и курением электронных сигарет, составил 51 год (диапазон от 15 до 75 лет). 67% больных с тяжелыми последствиями вейпинга, сообщили об использовании электронных систем доставки никотина, содержащих тетрагидроканнабиол, 56% — никотин, а 27% — оба компонента; 79% пациентов сообщили, что, помимо курения вейпов, практиковали и традиционное курение табака [34].

Стоит отметить, что повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и курением электронных сигарет, является клиническим диагнозом, который устанавливается после исключения других заболеваний органов дыхания. Нельзя исключить,

что у пациентов с этим диагнозом может одновременно возникнуть коинфекция нижних дыхательных путей вирусной или бактериальной этиологии [50]. Схожесть проявлений, возникающих у пациентов с повреждением легких, ассоциированным с вейпингом и курением электронных сигарет, и COVID-19 требуют особенно тщательной дифференциальной диагностики [51]. Стоит также учитывать, что в отсутствие ответа на антибактериальную терапию пневмонии можно предположить повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и курением электронных сигарет, так как начальные проявления указанных заболеваний схожи [29]. Отмечается, что повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и курением электронных сигарет, — тяжелое заболевание легких с неясным прогнозом, но оно остается диагнозом исключения и требует дифференциальной диагностики с другими заболеваниями легких [52]. Л.Ю. Пальмова и соавт. [53] делают вывод, что необходимо активнее проводить ознакомительную и разъяснительную работу о вреде вейпинга среди детей и подростков, особенно в общеобразовательных и средних профессиональных учреждениях. В настоящее время остаются неясными отдаленные последствия употребления вейпов [54]. Поскольку конкретный ингредиент, вызывающий повреждение легких, окончательно неизвестен, а отдаленные последствия изучены недостаточно, следует уделить более пристальное внимание решению данного вопроса [55, 56].

### Заключение

Важно отметить, что проблема употребления вейпов и электронных сигарет актуальна не только у взрослых, но и у детей и подростков. В связи с тем что отдаленные последствия негативного влияния курения электронных устройств остаются не до конца изученными, требуется дальнейшее исследование влияния отдельных повреждающих факторов, в том числе в зависимости от состава, частоты употребления, возраста и других показателей. Безусловно необходимой признана также санитарно-просветительская работа среди населения, родителей и детей, с донесением важной и доступной информации о вреде курения электронных устройств.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. ICD-10-CM Official Guidelines for Coding and Reporting, FY 2021, (October 1, 2020 — September 30, 2021). <https://www.cdc.gov/nchs/data/icd/10cmguidelines-FY2021.pdf> / Ссылка активна на 09.06.2024.
2. Cullen K.A., Ambrose B.K., Gentzke A.S., Apelberg B.J., Jamal A., King B.A. Notes from the Field: Use of Electronic Cigarettes and Any Tobacco Product Among Middle and High School Students — United States, 2011–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67(45): 1276–1277. DOI: 10.15585/mmwr.mm6745a5
3. Public health consequences of E-cigarettes. Editors D.L. Eaton, L.Y. Kwan, K. Stratton Washington DC: The National Academies Press; 2018; 774
4. Centers for Disease Control and Prevention. (n.d.). E-Cigarette or Vaping Products Visual Dictionary. [https://www.cdc.gov/tobacco/basic\\_information/e-cigarettes/pdfs/ecigarette-or-vaping-products-visual-dictionary-508.pdf](https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/pdfs/ecigarette-or-vaping-products-visual-dictionary-508.pdf) / Ссылка активна на 09.06.2024.
5. Cao D.J., Aldy K., Hsu S., McGetrick M., Verbeck G., De Silva I., Feng S.Y. Review of Health Consequences of Electronic

- Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. *J Med Toxicol* 2020; 16(3): 295–310. DOI: 10.1007/s13181-020-00772-w
6. Centers for Disease Control and Prevention. (n.d.). Quick Facts on the Risks of E-cigarettes for Kids, Teens, and Young Adults. [https://www.cdc.gov/tobacco/e-cigarettes/youth.html?CDC\\_AAref\\_Val=https://www.cdc.gov/tobacco/basic\\_information/e-cigarettes/Quick-Facts-on-the-Risks-of-E-cigarettes-for-Kids-Teens-and-Young-Adults.html](https://www.cdc.gov/tobacco/e-cigarettes/youth.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/Quick-Facts-on-the-Risks-of-E-cigarettes-for-Kids-Teens-and-Young-Adults.html) / Ссылка активна на 09.06.2024.
  7. Gilman G. Analytical Testing of E-cigarette Aerosol. In Analytical Assessment of E-cigarettes: From Contents to Chemical and Particle Exposure Profiles. Editors K.E. Farsalinos, I.G. Gillman, J.W. Thornburg, S.S. Hecht, R. Polosa, Amsterdam: Elsevier 2017; 9–35
  8. Blount B.C., Karwowski M.P., Shields P.G., Morel-Espinoza M., Valentin-Blasini L., Gardner M. et al.; Lung Injury Response Laboratory Working Group. Vitamin E acetate in bronchoalveolar-lavage fluid associated with EVALI. *N Engl J Med* 2020; 382: 697–705. DOI: 10.1056/NEJMoa1916433
  9. Chun L.F., Moazed F., Calfee C.S., Matthay M.A., Gotts J.E. Pulmonary toxicity of e-cigarettes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017; 313(2): L193–L206. DOI: 10.1152/ajplung.00071.2017
  10. Banks E., Yazidjoglou A., Brown S., Nguyen M., Martin M., Beckwith K. et al. Electronic cigarettes and health outcomes: umbrella and systematic review of the global evidence. *Med J Aust* 2023; 218(6): 267–275. DOI: 10.5694/mja2.51890
  11. Visser W.F., Klerx W.N., Cremers H.W.J.M., Ramlal R., Schwillens P.L., Talhout R. The Health Risks of Electronic Cigarette Use to Bystanders. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(9): 1525. DOI: 10.3390/ijerph16091525
  12. Pisinger C., Dossing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med* 2014; 69: 248–260. DOI: 10.1016/j.ypmed.2014.10.009
  13. Visser W.F., Klerx W.N., Cremers H.W.J.M., Ramlal R., Schwillens P.L., Talhout R. The Health Risks of Electronic Cigarette Use to Bystanders. *Int J Environment Res Public Health* 2019; 16(9): 1525. DOI: 10.3390/ijerph16091525
  14. Li L., Lin Y., Xia T., Zhu Y. Effects of electronic cigarettes on indoor air quality and health. *Ann Rev Public Health* 2020; 41: 363–380. DOI: org/10.1146/annurev-publhealth-040119-094043
  15. Su W.C., Lin Y.H., Wong S.W., Chen J.Y., Lee J., Buu A. Estimation of the dose of electronic cigarette chemicals deposited in human airways through passive vaping. *J Exposure Scie Environment Epidemiol* 2021; 31(6): 1008–1016. DOI: 10.1038/s41370-021-00362-0
  16. Lee H.W., Park S.H., Weng M.W., Wang H.T., Huang W.C., Lapor H. et al. E-cigarette smoke damages DNA and reduces repair activity in mouse lung, heart, and bladder as well as in human lung and bladder cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018; 115(7): 1560–1569. DOI: 10.1073/pnas.1718185115
  17. Keith R., Bhatnagar A. Cardiorespiratory and Immunologic Effects of Electronic Cigarettes. *Curr Add Reports* 2021; 8(2): 336–346. DOI: 10.1007/S40429-021-00359-7
  18. Cullen K.A., Gentzke A.S., Sawdey M.D., Chang J.T., Anic G.M., Wang T.W. et al. E-cigarette use among youth in the United States, 2019. *JAMA* 2019; 322(21): 2095–2103. DOI: 10.1001/jama.2019.18387
  19. Боярчук О.Р., Косовская В.А., Косовская Т.М., Гариян Т.В., Добровольская Л.И. Результаты опроса школьников-подростков о вейпинге. Профилактическая медицина 2021; 24(4): 30–36. [Boyarchuk O.R., Kosovskaya V.A., Kosovskaya T.M., Garian T.V., Dobrovolskaya L.I. Survey results of teenage-pupils about vaping. *Profilakticheskaya meditsina* 2021; 24(4): 30–36. (In Russ.)] DOI: 10.17116/profmed20212404130
  20. Gilley M., Beno S. Vaping implications for children and youth. *Curr Opin Pediatr* 2020; 32(3): 343–348. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000889
  21. Yoong S.L., Hall A., Leonard A., McCrabb S., Wiggers J., Tursan d'Espaignet E. et al. Prevalence of electronic nicotine delivery systems and electronic non-nicotine delivery systems in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2021; 6(9): e661–e673. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00106-7
  22. Surgeon General's Advisory on E-cigarette Use Among Youth. Atlanta, GA; Centers for Disease Control; 2018 <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/153187> / Ссылка активна на 09.06.2024.
  23. Winnicka L., Shenoy M.A. EVALI and the Pulmonary Toxicity of Electronic Cigarettes: A Review. *J Gen Intern Med* 2020; 35(7): 2130–2135. DOI: 10.1007/s11606-020-05813-2
  24. Cecchini M.J., Mukhopadhyay S., Arrossi A.V., Beasley M.B., Butt Y.M., Jones K.D. et al. E-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury: A Review for Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2020; 144(12): 1490–1500. DOI: 10.5858/arpa.2020-0024-RA
  25. Park H.R., O'Sullivan M., Vallarino J., Shumyatcher M., Himes B.E., Park J.A. et al. Transcriptomic response of primary human airway epithelial cells to flavoring chemicals in electronic cigarettes. *Sci Rep* 2019; 9: 1400. DOI: 10.1038/s41598-018-37913-9
  26. Abdallah B., Lee H., Weerakoon S.M., Messiah S.E., Harrell M.B., Rao D.R. Clinical manifestations of EVALI in adolescents before and during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Pulmonol* 2023; 58(3): 949–958. DOI: 10.1002/ppul.26283
  27. Reddy A., Jenssen B.P., Chidambaram A., Yehya N., Lindell R.B. Characterizing e-cigarette vaping-associated lung injury in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Pulmonol* 2021; 56(1): 162–170. DOI: 10.1002/ppul.25086
  28. Layden J.E., Ghinai I., Pray I., Kimball A., Layer M., Tenforde M.W. et al. Pulmonary illness related to e-cigarette use in illinois and wisconsin — final report. *N Engl J Med* 2020; 382(10): 903–916. DOI: 10.1056/NEJMoa1911614
  29. Vardavas C.I., Anagnostopoulos N., Kougias M., Evangelopoulou V., Connolly G.N., Behrakis P.K. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. *Chest* 2012; 141(6): 1400–1406. DOI: 10.1378/chest.11-2443
  30. Siegel D.A., Jatlaoui T.C., Koumans E.H., Kiernan E.A., Layer M., Cates J.E. et al. Update: interim guidance for health care providers evaluating and caring for patients with suspected e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury — United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2019; 19(12): 3420–3428. DOI: 10.15585/mmwr.mm6841e3
  31. Rao D.R., Maple K.L., Dettori A., Afolabi F., Francis J.K.R., Artunduaga M. et al. Clinical Features of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury in Teenagers. *Pediatrics* 2020; 146(1): e20194104. DOI: 10.1542/peds.2019-4104
  32. Mado H., Reichman-Warmusz E., Wojnicz R. The vaping product use associated lung injury: is this a new pulmonary disease entity? *Rev Environ Health* 2020; 36(2): 145–157. DOI: 10.1515/reveh-2020-0076
  33. Belok S.H., Parikh R., Bernardo J., Kathuria H.E. E-cigarette, or vaping, product use-associated lung injury: a review. *Pneumonia* 2020; 33(6): 657–663. DOI: 10.1186/s41479-020-00075-2
  34. Werner A.K., Koumans E.H., Chatham-Stephens K., Salvatore P.P., Armatas C., Byers P. et al. Hospitalizations and deaths associated with EVALI. *The New Engl J Med* 2020; 382(17): 1589–1598. DOI: 10.1056/NEJMoa1915314
  35. Kazachkov M., Pirzada M. Diagnosis of EVALI in the COVID-19 era. *Lancet Respir Med* 2020; 8(12): 1169–1170. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30450-1

36. Ayoub M., Quamme M., Abdel-Reheem A.K., Lwin P. COVID or Not COVID? A Great Mimicker Behind the Smoke Screen. *Cureus* 2021; 13(11): e19480. DOI: 10.7759/cureus.19480
37. Singh A. Adolescent e-cigarette or vaping product use-associated lung injury: A case series and review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2022; 57(4): 1076–1084. DOI: 10.1002/ppul.25832
38. Overbeek D.L., Kass A.P., Chiel L.E., Boyer E.W., Casey A.M.H. A review of toxic effects of electronic cigarettes/vaping in adolescents and young adults. *Crit Rev Toxicol* 2020; 50(6): 531–538. DOI: 10.1080/10408444.2020.1794443
39. Cherian S.V., Kumar A., Estrada-Y-Martin R.M. E-Cigarette or Vaping Product-Associated Lung Injury: A Review. *Am J Med* 2020; 133(6): 657–663. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.02.004
40. Zulfiqar H., Sankari A., Rahman O. Vaping-associated pulmonary injury <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560656>
41. Adkins S.H., Anderson K.N., Goodman A.B., Twentyman E., Danielson M.L., Kimball A. et al. Lung Injury Clinical Task Force and the Lung Injury Epidemiology/Surveillance Task Force. Demographics, Substance Use Behaviors, and Clinical Characteristics of Adolescents With e-Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury (EVALI) in the United States in 2019. *JAMA Pediatr* 2020; 174(7): e200756. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0756
42. Thiri6n-Romero I., P6rez-Padilla R., Zabert G., Barrientos-Guti6rrez I. Respiratory impact of electronic cigarettes and «low-risk» tobacco. *Rev Invest Clin* 2019; 71(1): 17–27. DOI: 10.24875/RIC.18002616
43. Bhav S.Y., Chadi N. E-cigarettes and Vaping: A Global Risk for Adolescents. *Indian Pediatr* 2021; 58(4): 315–319. DOI: 10.1007/s13312-021-2188-4
44. Chadi N., Hadland S.E., Harris S.K. Understanding the implications of the «vaping epidemic» among adolescents and young adults: A call for action. *Subst Abus* 2019; 40(1): 7–10. DOI: 10.1080/08897077.2019.1580241
45. Морозовская больница. Новости. «Врачи Морозовской больницы спасли подростка, впервые в стране установив диагноз «Легочное повреждение электронными сигаретами» [Morozovskaya Hospital. News. "Doctors at Morozov Hospital saved a teenager and, for the first time in the country, established the diagnosis of "lung injury from electronic cigarettes". (in Russ.)] <https://xn--90adclrioar.xn--p1ai/vrachi-morozovskoy-bolnitsy-spasli-podrostka-vpervyue-v-strane-ustanoviv-diagnoz-legochnoye-povrezhdeniye-elektronnymi-sigaretami/> Ссылка активна на 09.06.2024.
46. Derespina K.R., Kaushik S., Mitchell W., Gorstein S., Ushay H.M., Medar S.S. E-cigarette or Vaping-Associated Acute Lung Injury and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatrics* 2020; 146(4): e20193664. DOI: 10.1542/peds.2019-3664
47. Wekon-Kemeni C., Santhanam P., Halani P., Bradford L., Loughlin C.E. A Gut Feeling: Abdominal Symptoms as an Initial Presentation of EVALI. *Pediatrics* 2021; 147(1): e20193834. DOI: 10.1542/peds.2019-3834
48. Landman S.T., Dhaliwal I., Mackenzie C.A., Martinu T., Steel A., Bosma K.J. Life-threatening bronchiolitis related to electronic cigarette use in a Canadian youth. *CMAJ* 2019; 191(48): E1321–E1331. DOI: 10.1503/cmaj.191402
49. Casamento Tumeo C., Schiavino A., Paglietti M.G., Petreschi F., Ottavianelli A., Onofri A. et al. E-cigarette or Vaping product use Associated Lung Injury (EVALI) in a 15-year-old female patient — case report. *Ital J Pediatr.* 2022; 48(1): 119. DOI: 10.1186/s13052-022-01314-6
50. Kaur G., Lungarella G., Rahman I. SARS-CoV-2 COVID-19 susceptibility and lung inflammatory storm by smoking and vaping. *J Inflamm (Lond)* 2020; 17:21. DOI: 10.1186/s12950-020-00250-8
51. Винокуров А.С., Зюзя Ю.П., Юдин А.Л. Эволюция изменений в легких по данным КТ при динамическом наблюдении пациентов с COVID-19 в ранние сроки. Лучевая диагностика и терапия 2020; 11(2): 76–88. [Vinoourov A.S., Zyuzya Yu.R., Yudin A.L. Evolution of follow up CT signs in patients with COVID-19 in early stage. Luchevaya diagnostika i terapiya 2020; 11(2): 76–88. (in Russ.)] DOI: 10.22328/2079-5343-2020-11-2-76-88
52. Карпенко М.А., Овсянников Д.Ю., Фролов П.А., Никифорова Т.И., Ханды М.В. Повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и электронными сигаретами. Туберкулез и болезни легких 2022; 100(4): 52–61. [Karpenko M.A., Ovsyannikov D.Yu., Frolov P.A., Nikiforova T.I., Khandy M.V. E-cigarette or vaping use-associated lung injury. Tuberkulyoz i bolezni lyogkikh. 2022; 100(4): 52–61. (in Russ.)] DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-4-52-61
53. Пальмова Л.Ю., Зиннатуллина А.Р., Кулакова Е.В. Поражения легких, вызванные вейпами: новые вызовы и новые решения (обзор литературы). Лечащий врач 2022; 10(25): 6–10. [Palmova L.Yu., Zinnatullina A.R., Kulakova E.V. Lung damage caused by vaping: new challenges and new solutions (literature review). Lechaschhii vrach 2022; 10(25): 6–10. (in Russ.)] DOI: 10.51793/OS.2022.25.10.001.06.2024
54. Banks E., Yazidjoglou A., Brown S., Nguyen M., Martin M., Beckwith K. et al. Electronic cigarettes and health outcomes: umbrella and systematic review of the global evidence. *Med J Aust* 2023; 218(6): 267–275. DOI: 10.5694/mja2.51890
55. Moritz E.D., Zapata L.B., Lekiachvili A., Glidden E., Annor F.B., Werner A.K. et al. Lung Injury Response Epidemiology/Surveillance Group; Lung Injury Response Epidemiology/Surveillance Task Force. Update: Characteristics of Patients in a National Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injuries — United States, October 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68(43): 985–989. DOI: 10.15585/mmwr.mm6843e1
56. Navon L., Jones C.M., Ghinai I., King B.A., Briss P.A., Hacker K.A. et al. Risk Factors for E-Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury (EVALI) Among Adults Who Use E-Cigarette, or Vaping, Products — Illinois, July-October 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68(45): 1034–1039. DOI: 10.15585/mmwr.mm6845e1

Поступила: 16.07.24

Received on: 2024.07.16

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

## Возможности прогнозирования неонатальной дезадаптации недоношенных детей

Е.В. Лоскутова<sup>1,2</sup>, Х.М. Вахитов<sup>1,2</sup>, Г.Ф. Ситдикова<sup>1</sup>, Н.Р. Валиева<sup>2</sup>, Е.В. Волянюк<sup>3</sup>,  
Л.Ф. Вахитова<sup>2</sup>, Е.В. Яздани<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>3</sup>Казанская государственная медицинская академия, филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>4</sup>ГКУЗ «Городская детская больница №1», Казань, Россия

## The potential for predicting neonatal disabilities in preterm infants

E.V. Loskutova<sup>1,2</sup>, Kh.M. Vakhitov<sup>1,2</sup>, G.F. Sitdikova<sup>1</sup>, N.R. Valieva<sup>2</sup>, E.V. Volyanuk<sup>3</sup>,  
L.F. Vakhitova<sup>2</sup>, E.V. Yazdani<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>3</sup>Kazan State Medical Academy, Branch Campus of the Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

<sup>4</sup>City Children's Hospital No. 1, Kazan, Russia

Актуальная задача современной педиатрии и неонатологии — прогнозирование течения раннего неонатального периода, когда базовые адаптационные механизмы новорожденного ребенка находятся в неустойчивом состоянии. При этом особый практический интерес вызывает изучение предикторов его неблагоприятного течения у одной из групп высокого риска — недоношенных новорожденных.

Цель исследования. Изучить характер ранней неонатальной адаптации у детей, рожденных на 32–36-й неделе гестации от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и сопутствующими соматическими заболеваниями.

Материал и методы. Из 75 пациентов в отдельные группы выделены дети, рожденные на фоне отслойки плаценты и преэклампсии, у которых дана сравнительная характеристика акушерско-гинекологического анамнеза, предиктивных факторов, динамики соматического статуса, а также лабораторных и инструментальных методов исследования.

Результаты. Анализ полученных данных показал, что у поздних недоношенных новорожденных наличие отслойки плаценты в анамнезе в 100% случаев приводило к развитию общего соматического неблагополучия с ухудшением в динамике, гемодинамических и дыхательных расстройств, что требовало перевода всех пациентов на второй этап выхаживания. У детей, рожденных преждевременно на фоне тяжелой преэклампсии у матери и от других причин, стабильно тяжелое состояние наблюдалось соответственно в 33,3 и 39,6% случаев, при этом в дыхательной поддержке нуждались от 53,9 до 60,0% детей. Заключение. Полученные данные позволяют индивидуализировать оценку состояния новорожденного ребенка в первые дни жизни с точки зрения анализа предиктивных факторов, приводящих к срыву компенсаторных реакций.

**Ключевые слова:** поздний недоношенный новорожденный, преждевременные роды, отслойка плаценты, адаптация новорожденных.

**Для цитирования:** Лоскутова Е.В., Вахитов Х.М., Ситдикова Г.Ф., Валиева Н.Р., Волянюк Е.В., Вахитова Л.Ф., Яздани Е.В. Возможности прогнозирования неонатальной дезадаптации недоношенных детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(5): 29–36. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–5–29–36

The urgent task of modern pediatricians and neonatologists is to predict the course of the early neonatal period, during which the basic adaptive mechanisms of newborn children are in an unstable state. This is particularly important for the study of premature newborns, who are at high risk for an unfavorable outcome.

Purpose. The aim of this study was to investigate the nature of early neonatal adaptation in children born between 32- and 36-weeks' gestation, from mothers with burdened obstetric and gynecological histories and concomitant medical conditions.

Material and methods. Out of 75 patients, we divided children born against a background of placental abruption and pre-eclampsia into separate groups. We provide a comparative analysis of their obstetric, gynecological, and medical histories, as well as their predictive factors, somatic status dynamics, and laboratory and instrumental examinations

Results. Analysis of the data showed that in late preterm newborns, the presence of placental abruption in the history of 100% of cases led to the development of general somatic distress, with deterioration in hemodynamic and respiratory parameters, requiring transfer to the second phase of care. In children born preterm due to severe preeclampsia or other causes, stable severe conditions were observed in 33.3 and 39.6%, respectively, and 53.9 to 60% of infants required respiratory support.

Conclusion. These findings allow for individualized assessment of a newborn's condition in the first few days of life, based on predictive factors that may lead to a breakdown in compensatory responses.

**Key words:** late preterm newborn, preterm birth, placental abruption, neonatal adaptation.

**For citation:** Loskutova E.V., Vakhitov Kh.M., Sitdikova G.F., Valieva N.R., Volyanuk E.V., Vakhitova L.F., Yazdani E.V. The prediction of neonatal disabilities in premature infants. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(5): 29–36 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–5–29–36

**П**роблема выхаживания недоношенных новорожденных в ранний неонатальный период — одна из ведущих в современной неонатологии [1–3]. По данным отечественных и зарубежных

авторов, ежегодно в мире рождается более 15 млн детей до достижения 37 нед гестации, при этом большинство случаев преждевременного рождения приходится на срок 32–36 нед. Согласно класси-

фикации Всемирной организации здравоохранения родившиеся при таком сроке гестации новорожденные соответствуют умеренно и поздним недоношенным [2, 4].

Результаты анализа актуальных источников литературы демонстрируют, что в акушерско-гинекологическом анамнезе матерей недоношенных новорожденных выделяется целый ряд факторов, неблагоприятно воздействующих на плод. В их числе наибольшее значение придается причинам, определяющим нахождение плода в условиях хронической гипоксии и стресса [5–8]. Так, практически во всех случаях преждевременных родов отмечается фетоплацентарная недостаточность значительной степени выраженности, в большинстве случаев с признаками воспаления в плаценте [9–11]. Непосредственными причинами раннего родоразрешения чаще всего служат преэклампсия тяжелой степени, отслойка плаценты и преждевременный разрыв оболочек с отхождением околоплодных вод [12–15]. Рядом авторов подтверждено негативное влияние инфекционного компонента в виде хронических рецидивирующих заболеваний матери и явлений кольпита во время беременности на состояние ребенка после рождения [16, 17].

**Цель исследования:** изучить особенности динамики состояния новорожденных детей 32–36 нед гестации в первые дни жизни в зависимости от причин преждевременных родов.

© Коллектив авторов, 2024

**Адрес для корреспонденции:** Лоскутова Екатерина Васильевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, мл. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории «Газомедиаторы» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета; ORCID: 0000–0002–1818–3234

Вахитов Хаким Муратович — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии, Казанского государственного медицинского университета, вед. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории «Газомедиаторы» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, ORCID: 0000–0001–9339–2354

Валиева Наиля Радиковна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–3973–4194  
e-mail: nailya1valieva@gmail.com

Вахитова Лилия Фаукатовна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–3643–2302

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Ситдикова Гузель Фаритовна — д.б.н., проф., зав. кафедрой физиологии человека и животных Казанского федерального университета, ORCID: 0000–0001–5412–2204

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

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

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 36

Яздани Екатерина Вячеславовна — врач-педиатр поликлинического отделения №1 Городской детской больницы №1, ORCID: 0000–0003–0644–5142  
420034 Казань, ул. Декабристов, д. 125 А

## Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 75 недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 32–36 нед. Контрольную группу составили 47 условно здоровых доношенных детей, рожденных на сроке 37–41 нед беременности. Обследование детей исследуемых групп включало сбор анамнеза, данные объективного осмотра, результаты лабораторных и инструментальных исследований.

Особое внимание уделено изучению особенностей течения раннего неонатального периода в зависимости от факторов, ставших причиной преждевременных родов. В связи с этим все недоношенные дети были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 15 новорожденных, причиной преждевременного рождения которых послужила тяжелая преэклампсия у матери. Во 2-ю группу вошли 12 недоношенных детей, рожденных на фоне отслойки плаценты. В 3-ю группу отнесены 48 недоношенных, преждевременное рождение которых обусловлено другими причинами. В дальнейшем был прослежен характер течения раннего неонатального периода на фоне следующих вариантов состояния новорожденного ребенка:

1. Удовлетворительное.
2. Средней степени тяжести.
3. Тяжелое.
4. С положительной клинико-лабораторной динамикой.
5. С отрицательной клинико-лабораторной динамикой.

Разделение детей на подгруппы предпринято в соответствии со следующими критериями: если состояние ребенка на момент рождения оценивалось как удовлетворительное, среднетяжелое или тяжелое, а в последующие 3–4 дня жизни отсутствовало клинически значимое улучшение, то обозначение его состояния в динамике сохраняли без изменений. При наличии улучшений или ухудшений клинико-лабораторных показателей детей соответственно относили в группы с положительной или с отрицательной динамикой.

Исследование проводили на базе отделения новорожденных детей «Клиники медицинского университета» г. Казань (ГАУЗ КМУ). Его проведение одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030) и госзадания № 0671–2020–0059.

Для статистической обработки полученных данных использовали параметрические и непараметрические методы анализа. Систематизацию исходных данных, текущие изменения и визуализацию результатов осуществляли в электронной версии Microsoft Office Excel 2016. Для статистического анализа применяли программу IBM SPSS Statistics 23.

## Результаты и обсуждение

Полученные нами сведения позволили сформировать клинические признаки, характеризующие новорожденных детей различного гестационного возраста (табл. 1). В исследуемых группах значения таких показателей, как средний возраст матерей, число случаев несостоятельного рубца на матке и преждевременного излития околоплодных вод, были сопоставимы. Статистически значимые различия зафиксированы нами при анализе числа случаев естественных и оперативных родов: в группе доношенных детей — 2,4:1, в группе недоношенных детей — 0,7:1. Это демонстрирует высокую частоту показаний к оперативному родоразрешению у матерей недоношенных детей.

Необходимо отметить, что случаи истмико-цервикальной недостаточности, многоплодной беременности, угрозы прерывания беременности, острой внутриутробной гипоксии плода, хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической никотиновой интоксикации и наличия признаков урогенитальных инфекций наблюдались исключительно у матерей недоношенных детей, что соответствует данным литературы [10, 14, 18–21]. Среди

полученных анамнестических данных отмечены случаи отслойки плаценты и тяжелой преэклампсии у матери, исходом которых было преждевременное рождение детей. Учитывая, что указанные состояния, как правило, влекут за собой системные изменения не только в организме матери, но также и плода и новорожденного, нельзя исключить их негативное влияние на характер течения постнатальной адаптации ребенка.

Оценка влияния предиктивных факторов на характер течения раннего неонатального периода приведена в табл. 2. При анализе полученных данных обращает внимание тяжелое состояние всех без исключения недоношенных детей в раннем неонатальном периоде в тех случаях, когда причиной преждевременных родов служила отслойка плаценты. При предшествующей преждевременным родам преэклампсии схожее течение раннего неонатального периода отмечено лишь у каждого третьего ребенка. Таким образом, наличие в акушерском анамнезе матери отслойки плаценты служит фактором, достоверно ( $p < 0,05$ ) отягчающим течение раннего неонатального периода у недоношенного ребенка, прежде всего из-за развития гиповолемии и гипоксии разной степени тяжести.

Таблица 1. Особенности соматического и акушерско-гинекологического анамнеза и течения беременности и родов у матерей новорожденных исследуемых групп

Table 1. Features of somatic and obstetric — gynecological anamnesis and the course of pregnancy and childbirth in mothers of newborn groups under study

Анамнестические данные	Недоношенные дети (n=75)	Доношенные дети (n=47)
Средний возраст матерей, годы	29,45±6,24	29,11±4,78
Кесарево сечение, абс. (%)	43 (57,33)	13 (29,55)
Несостоятельный рубец на матке, абс. (%)	8 (10,66)	7 (15,9)
Преждевременное излитие околоплодных вод, абс. (%)	27 (36,00)	16 (36,36)
Многоплодная беременность, абс. (%)	1 (1,33)	0
Угроза прерывания беременности, абс. (%)	30 (40,00)	0
Хроническая инфекция мочевых путей, абс. (%)	8 (10,66)	0
Анемия различной степени тяжести, абс. (%)	37 (49,33)	28 (63,64)
Кольпит, абс. (%)	22 (29,33)	8 (18,18)
Острые респираторные заболевания, абс. (%)	7 (9,33)	13 (29,55)
Урогенитальные инфекции, абс. (%)	3 (4,00)	0
Хроническая никотиновая интоксикация, абс. (%)	1 (1,33)	0
Хроническая фетоплацентарная недостаточность, абс. (%)	9 (12,00)	0
Отслойка плаценты, абс. (%)	8 (10,67)	0
Преэклампсия, абс. (%)	16 (21,33)	3 (6,82)
Острая внутриутробная гипоксия плода, абс. (%)	11 (14,63)	0
Обвитие пуповины, абс. (%)	15 (20,00)	16 (36,36)

Причины преждевременных родов во многом определяют прогноз ранней неонатальной адаптации. Для статистической обработки и анализа определенную трудность представляют случаи сочетанного или последовательного воздействия различных факторов риска преждевременных родов. Клинический интерес представлял анализ показателей соматического статуса (табл. 3) и особенностей клинической картины раннего неонатального периода у детей исследуемых групп.

Анализ полученных данных показал, что недоношенные дети, рожденные вследствие начавшейся отслойки плаценты, имеют достоверно более низкие показатели по всем исследуемым признакам (гестационный срок, оценка по шкале Апгар, масса и рост при рождении) по сравнению с детьми других подгрупп ( $p < 0,05$ ). Нами также исследовалась динамика массы тела новорожденных в ранний неонатальный период. Все доношенные дети имели физиологическую потерю массы тела, которая в среднем составила  $6,38 \pm 1,6\%$ . По нашему мнению, для недоношенных новорожденных подсчет данного показателя малоинформативен из-за проведения у них в большинстве случаев инфузионной терапии и парентерального питания.

Отдельным разделом исследования стал анализ течения раннего неонатального периода и объема проводимой терапии (табл. 4). Полученные данные убедительно демонстрируют высокую частоту развития патологических синдромов в группе детей с отслойкой плаценты. Из представленных в табл. 4 данных видно, что у 59,45% недоношенных детей наблюдался синдром дыхательных расстройств различной степени выраженности, что согласуется с данными отечественных и зарубежных исследователей [22–24]. Более благоприятное его течение отмечалось в группе недоношенных детей, рожденных в условиях тяжелой преэклампсии у матери, в большинстве случаев инвазивная респираторная поддержка не потребовалась. Не исключено, что данный факт может быть обусловлен действием стрессовых гормонов, стимулирующих созревание легких, которые циркулируют в кровотоке матери и плода при преэклампсии. В группе недоношенных детей, рождение которых спровоцировали другие причины, более 50% имели дыхательные нарушения, среди которых в 20,8% случаев потребовалось проведение искусственной вентиляции легких, а в 14,5% — введения экзогенного сурфактанта. Наиболее тяжелое

Таблица 2. Предиктивные факторы и характер течения раннего неонатального периода, абс. (%)

Table 2. Predictive factors and course patterns of the early neonatal period, abs. (%)

Группа новорожденных	Оценка состояния новорожденного				
	удовлетворительное (n=62)	средней степени тяжести (n=6)	тяжелое (n=36)	с отрицательной динамикой (n=5)	с положительной динамикой (n=13)
Преэклампсия (n=15)	5 (33,3)	1 (6,6)	5 (33,3)	2 (13,3)	2 (13,3)
Отслойка плаценты (n=12)	0	0	12 (100)	0	0
Преждевременные роды, обусловленные другими причинами (n=48)	10 (20,83)	5 (10,4)	19 (39,6)	3 (6,25)	11 (22,9)
Контрольная группа (n=47)	47 (100)	0	0	0	0

Таблица 3. Оценка состояния новорожденных детей исследуемых групп после рождения

Table 3. Assessment of the condition of newborn children of the studied groups after birth

Характеристика	Недоношенные новорожденные (n=75)			Доношенные новорожденные (n=47)
	преэклампсия (n=15)	преждевременные роды, обусловленные другими причинами (n=48)	отслойка плаценты (n=12)	
Средний гестационный возраст, нед	35,38±1,2	35,1±1,1	32,5±0,6	38,36±1,8
Естественные/оперативные роды, абс.	1/14	25/22	2/10	31/13
Средняя оценка по Апгар на 1-й минуте, ME [Q1; Q3]	7 [6; 8]	7 [6; 7]	4,4 [3; 5]	8 [8; 8]
Средняя оценка по Апгар на 5-й минуте, ME [Q1; Q3]	8 [7; 8]	8 [7; 8]	6,4 [4; 7]	9 [8; 9]
Средняя масса тела при рождении, г	2345,28±9,8	2488,37±8,7	2121,17±8,7	3341,82±7,8
Средний рост при рождении, см	48,01±2,4	47,24±2,2	43,84±2,8	51,91±2,0

течение респираторного дистресс-синдрома также отмечалось в группе детей, рожденных вследствие начавшейся отслойки плаценты, что потребовало в большинстве случаев проведения искусственной вентиляции легких и введения сурфактанта.

Более 50% недоношенных новорожденных имели нарушения неврологического статуса различной степени выраженности. Среди прочих патологических состояний, встречающихся в раннем неонатальном периоде, следует отметить синдром моторной дис-

**Таблица 4. Характер патологических состояний и объем терапевтических вмешательств у детей исследуемых групп**  
**Table 4. Nature of pathological conditions and extent of therapeutic interventions in children of tested groups**

Клиническая картина и лечение	Недоношенные новорожденные (n=75)			Доношенные новорожденные (n=47)
	преэклампсия (n=15)	преэклампсия (n=15)	преэклампсия (n=15)	
СДР более 2 баллов по шкале Сильверман, абс. (%)	8 (53,34)	27 (56,25)	12 (100,0)	0
Кислородная палатка, абс. (%)	7 (46,6)	15 (31,25)	0	0
CPAP-терапия, абс. (%)	0	30 (62,49)	4 (33,33)	0
Искусственная вентиляция легких, абс. (%)	1 (6,67)	10 (20,83)	10 (83,33)	0
Респираторная поддержка* в сочетании с экзогенным сурфактантом, абс. (%)	1 (6,67)	7 (14,58)	10 (83,33)	0
Нарушения неврологического статуса, абс. (%)	10 (66,67)	23(47,92)	12 (100,0)	0
Моторная дисфункция ЖКТ, абс. (%)	6 (40)	7 (14,58)	8 (66,63)	0
Гипербилирубинемия, абс. (%)	6 (40)	17 (35,42)	10 (83,33)	8 (17,02)

*Примечание.* СДР — синдром дыхательных нарушений; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; \* — из группы детей, получавших CPAP-терапию и искусственную вентиляцию легких.

**Таблица 5. Показатели общего анализа крови и некоторых биохимических методов у детей исследуемых групп**  
**Table 5. General blood test results and some biochemical blood counts for children in the study groups**

Показатель	Недоношенные новорожденные (n=75)			Доношенные новорожденные (n=47)
	преэклампсия (n=15)	преэклампсия (n=15)	преэклампсия (n=15)	
<b>Общий анализ крови</b>				
гемоглобин, г/л	197,51±22,3	193,28±22,8	186,7±27,1	194,1±19,3
эритроциты, ·10 <sup>12</sup> /л	5,28±0,6	5,42±0,8	4,9±1,3	5,57±0,6
лейкоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	16,19±6,1	17,76±6,7	16,51±7,6	22,88±3,8
палочкоядерные нейтрофилы, %	4,6±1,8	5,5±3,9	4,28±3,3	4,5±2,3
сегментоядерные нейтрофилы, %	59,29±12,7	54,36±12,1	63,37±11,1	65,48±5,4
эозинофилы, %	0,93±1,6	0,68±1,2	0,72±0,6	0,41±0,8
лимфоциты, %	28,36±11,8	30,02±11,8	21,17±15,1	20,66±5,4
моноциты, %	6,64±5,4	9,71±4,6	12,04±2,9	8,71±3,6
<b>Биохимический анализ крови</b>				
общий белок, г/л	50,02±8,1	48,43±6,9	40,55±5,9	55,31±7,3
C-реактивный белок, мг/л	11,10±6,8	14,74±13,3	7,94±2,8	3,96±2,1
АлАТ, ед/л	9,80±3,5	10,02±7,7	7,06±3,2	7,09±2,8
АсАТ, ед/л	59,73±15,2	46,8±23,9	47,67±27,0	41,13±1,6
щелочная фосфатаза, ед/л	358,22±159,1	343,11±92,3	386,77±54,5	339,28±47,6
глюкоза крови, ммоль/л	4,40±1,6	4,17±1,01	3,7±0,7	4,55±0,7
глюкоза крови <2,6 ммоль/л, абс. (%)	2 (15,38)	2 (4,44)	0	0
общий билирубин, мкмоль/л	214,21±39,6	219,48±50,4	187,24±22,3	202,24±32,7
нуждались в фототерапии, абс. (%)	5 (33,34)	15 (31,25)	10 (83,33)	8 (17,02)
креатинин, мкмоль/л	77,81±26,4	70,97±13,5	63,11±12,4	56,11±5,8
креатинин >100 мкмоль/л, абс. (%)	2 (13,33)	1 (2,08)	0	0
мочевина, ммоль/л	4,82±1,4	4,09±1,6	3,78±2,2	3,87±1,1

функции желудочно-кишечного тракта, а также непрямую гипербилирубинемия, при которой требовалась фототерапия.

Всем новорожденным в родильном доме проводили лабораторные исследования по общепринятым стандартам, результаты которых приведены в табл. 5. Показатели общего анализа крови исследуемых и контрольной групп не имели статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). При этом следует отметить, что количество лейкоцитов в периферической крови недоношенных детей было меньше, чем у доношенных, что в целом соответствует данным современных источников литературы [25, 26]. Относительное количество лимфоцитов в периферической крови было выше у недоношенных детей, а максимальное их значение наблюдалось в группе детей, причиной преждевременного рождения которых могли быть иные факторы.

В целом показатели биохимического анализа крови в исследуемых группах были сопоставимы (см. табл. 5). Однако анализ отдельных случаев выявил, что у 4 детей, рожденных вследствие тяжелой преэклампсии, в первые часы жизни отмечались эпизоды гипогликемии с падением уровня глюкозы до уровня менее 2,6 ммоль/л. Данный факт может быть объяснен тем, что указанное состояние сопровождается нарушениями фетоплацентарного кровотока, которые приводят к метаболическим нарушениям в организме плода и нарушениям постнатальной адаптации новорожденного. У 3 детей из указанных групп отмечено повышение уровня креатинина в венозной крови более

100 мкмоль/л, что позволило предположить у них транзиторное острое повреждение почек [27–29].

Гипербилирубинемия в первые дни жизни обуславливала необходимость коррекции у 40,08% недоношенных новорожденных против 17,31% доношенных детей. Это может быть объяснено незрелостью ферментативных систем печени недоношенного новорожденного. Максимально высокие уровни С-реактивного белка были в целом характерны для недоношенных новорожденных, что также может быть связано с последствиями перенесенной внутриутробно гипоксии и/или хронической инфекции у матери.

### Заключение

У недоношенных, родившихся в условиях тяжелой преэклампсии у матери или других причин преждевременного рождения, стабильно тяжелое состояние наблюдалось в 33,3 и 39,6% случаев соответственно, а дыхательная поддержка потребовалась 53,9 и 60,0% детей. Тяжелое состояние, гемодинамические и дыхательные расстройства, обуславливающие необходимость перевода на второй этап выхаживания, отмечались у 100% детей, рожденных на 32–36-й неделе гестации, при наличии отслойки плаценты в анамнезе. Таким образом, причина преждевременного рождения во многих случаях служит фактором, определяющим характер течения раннего неонатального периода и тактику ведения данного контингента новорожденных.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Караваева А.Л., Тимофеева Л.А., Щечоева Т.К., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Зубков В.В. Поздние недоношенные в зоне повышенного внимания. Обзор литературы. Часть 2. Особенности заболеваемости поздних недоношенных новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2023; 11(1): 65–75. [Karavaeva A.L., Timofeeva L.A., Tsechoeva T.C., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Zubkov V.V. Late premature in the attention zone. Review of literature. Part 2. Features of morbidity of late premature newborns. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye 2023; 11(1): 65–75. (in Russ.)] DOI: 10.33029/2308–2402–2023–11–1–65–75
2. Радзинский В.Е., Оразмуратов А.А., Савенкова И.В., Дамирова К.Ф., Хаддад Х. Преждевременные роды — нерешенная проблема XXI века. Кубанский научный медицинский вестник 2020; 27(4): 27–37. [Radzinsky V.E., Orazmuratov A.A., Savenkova I.V., Damirova K.F., Haddad H. Premature labor — unsolved problem of XXI century. Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik 2020; 27(4): 27–37. (in Russ.)] DOI: 10.25207/1608–6228–2020–27–4–27–37
3. Lammertink F., Vinkers C.H., Tataranno M.L., Bend-ers M.J.N.L. Premature Birth and Developmental Programming: Mechanisms of Resilience and Vulnerability. Front Psychiatry 2021; 11: 531571. DOI: 10.3389/fpsy.2020.531571
4. Евсюкова И.И. Недоношенные дети: актуальные проблемы выхаживания и профилактики неблагоприятных последствий. Журнал акушерства и женских болезней 2021; 70(3): 93–102. [Yevsyukova I.I. Premature children: actual problems of care and prevention of adverse consequences. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei 2021; 70(3): 93–102. (in Russ.)] DOI: 10.17816/JOWD65228
5. Волков В.Г., Бадаева А.А., Бадаева А.В. Пренатальный стресс как фактор риска преждевременных родов. Современные проблемы науки и образования 2020; 5: 143. [Volkov V.G., Badaeva A.A., Badaeva A.V. Prenatal stress as the risk factor for preterm birth. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2020; 5: 143. (in Russ.)] DOI: 10.17513/spno.30143
6. Макаровская Е.А., Баранов А.Н., Истомина Н.Г., Ревако П.П. Гипоксия плода как причина неблагоприятных исходов беременности: систематический обзор методов оценки. Экология человека 2021; 7: 4–11. [Makarovskaya E.A., Baranov A.N., Istomina N.G., Revako P.P. Fetal hypoxia as a cause of adverse pregnancy outcomes: systematic review of methods of evaluation. Ekologiya cheloveka 2021; 7:4–11. (in Russ.)] DOI: 10.33396/1728–0869–2021–7–4–11
7. Семелева Е.В., Смирнова О.А., Миронова Е.А. Анализ развития гипоксии плода как частого осложнения беременности и родов. Лечащий врач 2022; 3(25): 88–93. [Semeleva E.V., Smirnova O.A., Mironova E.A. Analysis of development of fetal hypoxia as a common complication of pregnancy and labor. Lechaschi vrach 2022; 3(25): 88–93. (in Russ.)] DOI: 10.51793/OS.2022.25.3.014
8. Пашов А.И., Синчихин С.П., Реверчук И.В., Горбунов А.П., Степанцова М.Г., Рачковская В.В. Преждевременные роды: стрессовые и неврологические расстройства лич-

- ности. Астраханский медицинский журнал 2022; 17(4): 25–30. [Pashov A.I., Sinchikhin S.P., Reverchuk I.V., Gorbunov A.P., Stepanitsova M.G., Rachkovskaya V.V. Preterm birth: stress and neurotic personality disorders. Astrakhanskii meditsinskii zhurnal 2022; 17(4): 25–30. (in Russ.)] DOI: 10.48612/agmu/2022.17.4.25.30
9. Кондакова Л.И., Шатилова Ю.А., Федоренко С.В., Ярыгин О.А., Загребин В.Л., Жаркин Н.А. Особенности морфофункционального строения плаценты женщин с поздними преждевременными родами. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2020; 1(73): 25–27. [Kondakova L.I., Shatilova Yu.A., Fedorenko S.V., Yarygin O.A., Zagrebina V.L., Zharkin N.A. Morphofunctional structural features of placenta in women with late preterm birth. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2020; 1(73): 25–27. (in Russ.)] DOI: 10.19163/1994–9480–2020–1(73)–25–27
  10. Обидова В.Л. Изучение компенсаторно-приспособительных особенностей фетоплацентарной системы при преждевременных родах. Экономика и социум 2023; 4–1(107): 431–437. [Obidova V.L. Study of compensatory and adaptive features of the fetoplacental system in premature labor. Ekonomika i sotsium 2023; 4–1(107): 431–437. (in Russ.)]
  11. Корсак А.Г., Кравченко А.А. Роль воспаления в развитии фетоплацентарной недостаточности и индуцировании преждевременных родов. Инновационная наука 2024; 1(2): 165–169. [Korsak A.G., Kravchenko A.A. The role of inflammation in the development of fetoplacental insufficiency and the induction of premature birth. Innovatsionnaya nauka 2024; 1(2): 165–169. (in Russ.)]
  12. Тошева И.И., Ашурова Н.Г., Ихтиярова Г.А. Разрыв плодных оболочек в недоношенном сроке, как фактор развития акушерских осложнений. Журнал вестник врача 2022; 1(1): 77–80. [Tosheva I.I., Ashurova N.G., Ichiyarova G.A. Rupture of amniotic membranes in preterm, as a factor in the development of obstetrics complications. Zhurnal vestnik vracha 2022; 1(1): 77–80. (in Russ.)] DOI: 10.38095/2181–466X–2020931–76–79
  13. Григорьева Е.Ю., Ренге Л.В., Зорина В.Н., Власенко А.Ю., Лихачева В.В. Оценка влияния клинических факторов на преждевременный разрыв плодных оболочек в 24–33 недели гестации. Бюллетень медицинской науки 2020; 3(19): 31–36. [Grigorieva E.Yu., Renge L.V., Zorina V.N., Vlasenko A.Yu., Likhacheva V.V. Evaluation of the influence of clinical factors on premature rupture of the foetal membranes in 24–33 weeks of gestation. Byulleten' meditsinskoi nauki 2020; 3(19): 31–36. (in Russ.)]
  14. Цуран Ю.Г., Киселева Н.И. Преждевременный разрыв плодных оболочек: причинные факторы, исходы беременности и родов. Охрана материнства и детства 2023; 1(41): 44–52. [Tsuran Yu.G., Kiseleva N.I. Premature rupture of fetal membranes: cause factors, pregnancy and birth outcome. Okhrana materinstva i detstva 2023; 1(41): 44–52. (in Russ.)]
  15. Исаева Э.В., Рыскельдиева В.Т. Кесарево сечение при тяжелой преэклампсии: особенности ранней неонатальной адаптации. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 66(4): 39–44. [Isaeva E.V., Ryskeldieva V.T. Caesarean section in severe preeclampsia: features of early neonatal adaptation. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2021; 66(4): 39–44. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–4–39–44
  16. Шалина Р.И., Спиридонов Д.С., Плеханова Е.Р., Бреусенко Л.Е., Борисов Я.С. Преждевременные роды. Роль инфекции. Врач 2021; 32(1): 62–70. [Shalina R.I., Spiridonov D.S., Plekhanova E.R., Breusenko L.E., Borisov Ya.S.. Infection and its role in the causes of preterm birth. Vrach 2021; 32(1): 62–70. (in Russ.)] DOI: 10.29296/25877305–2021–01–13
  17. Галинова И.В. Факторы риска преждевременных родов. Все ли однозначно? Наука молодых (Eruditio Juvenium) 2021; 9(1): 77–90. [Galina I.V. Risk factors for premature birth. Is everything unambiguous? Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) 2021; 9(1): 77–90. (in Russ.)] DOI: 10.23888/HMJ20219177–90
  18. Юсупова У.У., Алиева П.Р. Влияние оперативного метода родоразрешения на течение периода адаптации у недоношенных новорожденных с различным гестационным возрастом. Кубанский научный медицинский вестник 2023; 1(6): 70–74. [Yusupova U.U., Aliyeva P.R. Influence of the operational method of delivery on the adaptation period in premature newborns of different gestational age. Kubanskiy nauchnyi meditsinskii vestnik 2023; 1(6): 70–74. (in Russ.)]
  19. Кубышкина А.В., Логвинова И.И. Поздний недоношенный новорожденный — кто он? Ретроспективный анализ ранней постнатальной адаптации детей, рожденных на 34–36 неделе гестации. Трудный пациент 2021; 19(3): 20–23. [Kubishkina A.V., Logvinova I.I. Late-Preterm Infant — Who Is He? Retrospective Analysis of Early Postnatal Adaptation of Children Born at 34–36th Week of Gestation. Trudnyi Patsient 2021; 19(3): 20–23. (in Russ.)] DOI: 10.224412/2074–1005–2021–3–20–23
  20. Gould G.S., Havard A., Lim L.L.; The PSANZ Smoking in Pregnancy Expert Group, Kumar R. Exposure to Tobacco, Environmental Tobacco Smoke and Nicotine in Pregnancy: A Pragmatic Overview of Reviews of Maternal and Child Outcomes, Effectiveness of Interventions and Barriers and Facilitators to Quitting. Int J Environment Res Public Health 2020; 17(6): 2034. DOI: 10.3390/ijerph17062034
  21. Фомина А.С. Преждевременные роды, современные реалии. Научные результаты биомедицинских исследований 2020; 6(3): 434–446. [Fomina A.S. Premature labor, modern realities. Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy 2020; 6(3): 434–446. (in Russ.)] DOI: 10.18413/2658–6533–2020–6–3–0–12
  22. Зияевич Т.Х., Абдуллаевна К.Л. Синдром дыхательных расстройств у новорожденных и его аспект прогнозирования. Central Asian J Med Natural Scie 2022; 3(5): 348–354. [Ziyaevich T.H., Abdullayevna K.L. Respiratory disorders syndrome in newborns and its aspect of prediction. Central Asian J Med Natural Scie 2022 ;3(5): 348–354. (in Russ.)]
  23. Караваева А.Л., Тимофеева Л.А., Зубков В.В., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Тубылова О.Н. Поздние недоношенные новорожденные в зоне повышенного внимания. Обзор литературы. Часть 1. Дискуссии по поводу пролонгирования беременности и целесообразности антенатальной профилактики дистресс-синдрома на поздних сроках беременности. Неонатология: новости, мнения, обучение 2022; 10(2): 55–62. [Karavaeva A.L., Timofeeva L.A., Zubkov V.V., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Tubylova O.N. Late premature newborns — in the area of increased attention. Literature review. Part 1. Discussions about pregnancy prolongation and advisability of antenatal prevention of respiratory distress syndrome at terms of pregnancy close to full-term. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye 2022; 10(3): 55–62. (in Russ.)] DOI: 10.33029/2308–2402–2022–10–3–55–62
  24. Мостовой А.В., Карпова А.Л., Володин Н.Н., Петрова А.С., Милева О.И., Захарова Н.И. и др. Оценка клинической практики проведения респираторной терапии и ее исходов у недоношенных новорожденных гестационного возраста 34–36 недель с респираторным дистресс-синдромом. Анестезиология и реаниматология 2021; 4: 67–72. [Mostovoy A.V., Karpova A.L., Volodin N.N., Petrova A.S., Mileva O.I., Zakharova N.I. et al. Evaluation of the clinical practice of respiratory therapy and outcomes in late preterm (34–36 weeks) with respiratory distress syndrome. Anesteziologiya i reanimatologiya 2021; 4: 67–72. (in Russ.)] DOI: 10.17116/anaesthesiology202104167

25. Полякова Е.А., Берестень С.А., Стеганцева М.В., Гурьянова И.Е., Луцкович Д.В., Белевцев М.В. Оценка влияния перинатальных и интранатальных факторов на количество копий ТРЭК/КРЭК у недоношенных новорожденных. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности 2021; 2: 121–127. [Polyakova E.A., Beresten S.A., Steganitseva M.V., Guryanova I.E., Lutskovich D.V., Belevtsev M.V. Assessment of the Influence of Perinatal and Intranatal Factors on the Number of TREC/ KREC Copies in Premature Infants. Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeyatel'nosti 2021; 2: 121–127. (in Russ.)]
26. Карпова А.Л. Общий анализ крови: референсные интервалы для доношенных и поздних недоношенных новорожденных детей в первые сутки жизни (часть I). Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2022; 101(1): 62–70. [Karpova A.L. Complete blood count: reference intervals for full term and late premature infants in the first day of life (part I). Pediatriya im. G.N. Speranskogo 2022; 101(1): 62–70. (in Russ.)]
27. Деревягина О.С., Нароган М.В., Пекарева Н.А. Острое повреждение почек у недоношенных новорожденных (обзор литературы). Неонатология: новости, мнения, обучение 2021; 9(1): 42–49. [Derevyagina O.S., Narogan M.V., Pekareva N.A. Acute kidney injury in premature newborns (literature review). Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye 2021; 9(1): 42–49. (in Russ.)] DOI: 10.33029/2308–2402–2021–9–1–42–49
28. Sangla A., Kandasamy Y. Effects of prematurity on long-term renal health: a systematic review. BMJ Open 2021; 11: e047770. DOI: 10.1136/bmjopen-2020–047770
29. Gallo D., de Bijl-Marcus K.A., Alderliesten T., Lilien M., Groenendaal F. Early Acute Kidney Injury in Preterm and Term Neonates: Incidence, Outcome, and Associated Clinical Features. Neonatology 2021; 118(2) :174–179. DOI: 10.1159/000513666

Поступила: 05.07.24

Received on: 2024.07.05

*Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030) и госзадания № 0671–2020–0059.*

*The work was carried out at the expense of the Strategic Academic Leadership Program of Kazan (Volga Region) Federal University (PRIORITY 2030) and state task No. 0671–2020–0059.*

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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

# Влияние грудного вскармливания на онтогенез мукозального иммунитета у детей

Т.Г. Маланичева<sup>1</sup>, Е.В. Агафонова<sup>1,2</sup>, Ч.И. Ашрафуллина<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ФБун «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Казань, Россия;

<sup>3</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

## Influence of breastfeeding on the ontogenesis of mucosal immunity in children

T.G. Malanicheva<sup>1</sup>, E.V. Agafonova<sup>1,2</sup>, Ch.I. Ashrafullina<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia;

<sup>3</sup>Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Проведена оценка роли грудного вскармливания в программировании онтогенеза клеточного звена мукозального иммунитета, антимикробных стратегий нейтрофилов и локального цитокинового статуса. В одноцентровое проспективное открытое неконтролируемое исследование включены здоровые младенцы, которые находились на естественном и искусственном вскармливании. Основную группу составили практически здоровые дети, находящиеся в течение первого года жизни на грудном вскармливании: 36 детей обследованы в первый временной интервал (этап) и 25 детей из этой группы — во второй временной интервал (этап). Группу сравнения составили дети, получающие адаптированную молочную смесь на основе цельного белка коровьего молока формулу 1 в первом полугодии жизни, и формулу 2 — во втором полугодии: 31 ребенок обследован в первый временной интервал (этап) и 27 детей из этой группы — во второй временной интервал (этап). Проводили комплексное исследование мукозального иммунитета с оценкой цитокинового профиля и клеточной составляющей с использованием метода мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа. Выявлено, что характер вскармливания на первом году жизни влияет на формирование мукозального иммунитета и программирует постнатальный онтогенез иммунологической реактивности ребенка. В отсутствие иммуномодулирующего действия грудного молока отмечается дисбаланс цитокинового профиля с сохранением физиологической девиации иммунного ответа, связанной с превалированием профиля Th2. На фоне грудного вскармливания формируется оптимальный клеточный состав слизистой оболочки верхних дыхательных путей и цитоморфологический профиль нейтрофилов с минимальными деструктивными изменениями. Вскармливание грудным молоком программирует оптимальный функциональный профиль нейтрофилов, включая уровень рецепторной активности, внутриклеточной биоцидности, цитотоксичности, способности к завершеному фагоцитозу. Естественное вскармливание младенца оказывает долговременное протективное влияние, предупреждая деструкцию нейтрофилов под воздействием эндоэкологии и персистенции респираторных вирусных агентов и обеспечивая оптимальный онтогенез мукозального иммунитета респираторного тракта.

**Ключевые слова:** дети, грудное вскармливание, клеточный мукозальный иммунитет.

**Для цитирования:** Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Ашрафуллина Ч.И. Влияние грудного вскармливания на онтогенез мукозального иммунитета у детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2024; 69:(5): 37–44. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-37-44

The role of breastfeeding in the development of the cellular immune system, antimicrobial strategies of neutrophils, and local cytokine levels was evaluated in a single-center, prospective, open-label, uncontrolled study of healthy infants who were either naturally or artificially breastfed. The main group included practically healthy children who were exclusively breastfed for the first year of life. Thirty-six children were examined during the first stage and 25 from this group during the second stage. The comparison group included children who received an adapted cow's milk formula during the first half-year of their lives and a different formula during the second half-year. Thirty-one children were examined during stage one and 27 from this group were examined during stage two. A comprehensive study of mucosal immunity was conducted, assessing the cytokine profile and cellular components using the method of smear prints from the nasal mucosa. The results showed that the nature of feeding during the first year of life influences the formation of mucosal immunity and programming the postnatal development of the child's immunological reactivity. In the absence of the immunomodulatory effects of breast milk, there is an imbalance in the cytokine profile, with a physiological deviation of the immune response linked to the predominance of Th2 profiles. In contrast, breastfeeding promotes the optimal cellular composition of the upper respiratory mucosa and a cytomorphological neutrophil profile with minimal destructive changes. Breastfeeding programs the optimal functional profile of neutrophils, including the level of receptor activity, intracellular biocidal activity, cytotoxicity, ability to complete phagocytosis. This natural infant feeding method has a long-term protective effect, preventing neutrophil destruction under the influence of environmental factors and respiratory viral agents, and ensuring optimal mucosal immunity development in the respiratory tract.

**Key words:** children, breastfeeding, cellular mucosal immunity.

**For citation:** Malanicheva T.G., Agafonova E.V., Ashrafullina Ch.I. Influence of breastfeeding on the ontogenesis of mucosal immunity in children. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2024; 69:(5): 37–44 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-37-44

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Маланичева Татьяна Геннадьевна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7027-0319

Агафонова Елена Валентиновна — к.м.н., асс. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного

медицинского университета, зав. клинико-диагностической лабораторией Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0002-4411-8786 420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Ашрафуллина Чулпан Ильдаровна — зав. педиатрическим отделением №1 Детской республиканской клинической больницы, 420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

**В** формировании иммунной системы ребенка особое влияние оказывает характер вскармливания на первом году жизни. Материнское молоко — ключевой биологический продукт, не только обеспечивающий полноценную потребность детей в основных пищевых ингредиентах, но и создающий основу иммунологической резистентности. В современных условиях грудное молоко матери рассматривается как новый «иммунный орган» ребенка, не только обеспечивающий пассивный иммунитет детей раннего возраста, но и выступающий как важнейший фактор, влияющий на онтогенез иммунной системы в целом [1, 2]. В научной литературе активно обсуждается явление «микримеризма», определяемого грудным вскармливанием младенцев и играющего по современным представлениям ключевую роль в программировании развития иммунной системы ребенка. «Микримеризм» (встраивание иммунных клеток матери в органы ребенка), вызванный грудным вскармливанием, может играть ключевую роль в становлении типов иммунного ответа и защите от инфекционных заболеваний на протяжении всей последующей жизни [3].

Роль грудного вскармливания в онтогенезе гуморального звена иммунитета (иммуноглобулины, лактоферрин, лизоцим, комплемент и его компоненты, лактопероксидаза) хорошо изучена. Вместе с тем вопросы программирования иммунитета в аспекте явлений «микримеризма» остаются открытыми [4]. Роль грудного вскармливания в программировании формирования системы MALT (мукозоассоциированной лимфоидной ткани) и клеточной составляющей системы мукозального иммунитета, влиянии на онтогенез, а также на «резидентные» клетки и антимикробные стратегии клеточных элементов изучена недостаточно.

Мукозальный иммунитет слизистых оболочек и кожи, иммунитет барьерных тканей привлекает особое внимание исследователей в педиатрии. Это обусловлено тем, что большинство иммунных ответов происходит именно в барьерных тканях, которые находятся под непрерывной антигенной нагрузкой. Показано, что дисфункции местного иммунитета, в первую очередь дефицит sIgA, лежат в основе многих хронических воспалительных заболеваний слизистых оболочек и способствуют развитию аллергических заболеваний [5]. «Резидентные» клетки мукозального иммунитета могут участвовать в быстром ответе на патогены путем секреции цитокинов и интерлейкинов, обладающих антиинфекционными и противовоспалительными свойствами [6]. Крайне важной составляющей системы местного иммунитета являются нейтрофилы, играющие ключевую роль в формировании первой линии защиты организма ребенка от инфекций. Нейтрофилам и их секреторным продуктам принадлежит ведущая роль в регуляции микроценоза слизистых оболочек дыхательных путей [7].

Исходя из изложенного цель данного исследования — оценка роли грудного вскармливания в программировании онтогенеза клеточного звена мукозального иммунитета, антимикробных стратегий нейтрофилов и локального цитокинового статуса.

#### Характеристика детей и методы исследования

В одноцентровое проспективное открытое неконтролируемое исследование включены здоровые младенцы, которые находились на естественном и искусственном вскармливании. Исследование проводилось на основании разрешения локального этического комитета КГМУ, протокол №14 от 09.03.2020 г. От родителей детей получено информированное согласие на участие. Исследование проводилось на базе 3-го корпуса ДРКБ МЗ РТ, а также клиничко-диагностической лаборатории ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора г. Казани в период с 2019 по 2023 г. Дети были обследованы в 2 этапа: первый временной этап — 10–12 мес, второй временной этап — 2,5–3 года.

Основную группу составили практически здоровые дети, находящиеся в течение первого года жизни на грудном вскармливании: 36 детей обследованы в первый временной интервал (этап) и 25 детей из этой группы — во второй временной интервал (этап). Группу сравнения составили дети, получающие адаптированную молочную смесь на основе цельного белка коровьего молока формулу 1 в первом полугодии жизни и формулу 2 — во втором полугодии жизни и формулу 2 — во втором полугодии жизни: 31 ребенок обследован в первый временной интервал (этап) и 27 детей из этой группы — во второй временной интервал (этап). Дети, которые находились на искусственном вскармливании, получали смеси в полном суточном объеме. Все продукты прикорма в соответствии с возрастом дети сравниваемых групп получили в декретированные сроки согласно «Программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (2019).

Проводили комплексное исследование мукозального иммунитета в собственной модификации в двух направлениях: первое — оценка цитокинового профиля с использованием метода назальных смывов, второе — оценка клеточной составляющей с использованием метода мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа [8, 9]. Для приготовления мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа материал забирали ватным тупфером со стенок носовой полости вращательными движениями без надавливания, наносили на обезжиренное этанолом предметное стекло, мазки высушивали на воздухе, фиксировали и окрашивали Эозин метиленовым синим по Май–Грюнвальду (3 мин), докрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопировали не менее 500 клеток. Оценивали процентное содержание нейтрофилов, эозинофилов,

лимфоцитов, эпителиальных клеток. В популяции нейтрофилов выделяли клетки с различными классами деструкции ( $n-0$ ,  $n-1$ ,  $n-2$ ,  $n-3$ ,  $n-4$ ), при этом как  $n-0$  рассматривали клетки без признаков деструкции;  $n-1$  и  $n-2$  — клетки с минимальными и выраженными признаками деструкции цитоплазмы;  $n-3$  — клетки с выраженными признаками деструкции цитоплазмы и минимальными признаками деструкции ядра и  $n-4$  — клетки с выраженными признаками деструкции ядра. Интегральные показатели, характеризующие фагоцитарную активность нейтрофилов, находящихся в назальном смыве, исследовали на классической модели с использованием микробной взвеси *Staphylococcus aureus* (лабораторный штамм в изотоническом растворе хлорида натрия в концентрации  $2 \cdot 10^6$  клеток/мл). Оценивали фагоцитарный индекс — процент активных лейкоцитов, захвативших микробы, и фагоцитарное число — среднее количество микробов, поглощенных одним нейтрофилом крови [10]. Исследование внутриклеточного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов проводили, используя НСТ-тест. В исследовании определяли способность нейтрофилов отвечать повышением метаболической активности на стимуляцию частицами латекса [11]. Интралейкоцитарную микробицидную систему оценивали по уровням миелопероксидазы, кислой фосфатазы и катионных белков. Использовали спектрофотометрический метод определения активности ферментов, результат выражали в единицах оптической плотности (ЕОП) [12].

Для получения назального секрета использовали ватные туфферы с четко определенным весом (1 мг), смоченные стерильным изотоническим раствором хлорида натрия. Туфферы помещали под среднюю носовую раковину каждой половины носа и выдерживали 30 с, затем помещали в эппендорфовскую пробирку с изотоническим раствором хлорида натрия в объеме 0,75 мл. Центрифугировали

при 1000 г в течение 10 мин, отбирали надосадочную жидкость, разливали на аликвоты по 0,2 мл, хранили до исследования при температуре  $-70^\circ\text{C}$  не более 1 мес. В назальном секрете определяли содержание интерлейкинов: фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), гамма-интерферона (IFN- $\gamma$ ), интерлейкина-4 (IL-4) и интерлейкина-5 (IL-5). Использовали метод иммуоферментного анализа (ИФА) и тест-системы «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета программ Statistica 10 (StatSoft, США). Размер выборки предварительно не рассчитывали. Проводили расчет среднего арифметического ( $M$ ) и средних ошибок средней арифметической ( $m$ ). Сравнение двух независимых выборок проводили с помощью критерия Стьюдента ( $t$ ). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Цитокины — пептидные сигнальные молекулы, участвующие в иммунорегуляции, являются медиаторами межклеточного взаимодействия и формируют систему иницирующих, амплифицирующих и супрессорных сигналов, что приводит к формированию и интеграции физиологических и патологических реакций организма ребенка на антигенное воздействие, микробную и вирусную инвазию, воспаление, повреждение тканей. Динамика цитокинового профиля младенцев, которые получили естественное и искусственное вскармливание на первом году жизни, в возрастные периоды 10–12 мес и 2,5–3 года представлена в табл. 1. Уровень IL-4 — ключевого медиатора регуляции Th2-профиля иммунного ответа в группе младенцев, получивших искусственное вскармливание, был выше, чем в основной группе, в 1,6 раза ( $p=0,01$ ). Биологическим эффектом IL-4 является иммунологическое отклонение дифференцировки

Таблица 1. Динамика цитокинового профиля у детей в зависимости от типа вскармливания ( $M \pm m$ )

Table 1. Dynamics of the cytokine profile in children depending on the type of feeding

Группа	$\alpha$ -ФНО, пг/мл	IFN- $\gamma$ , пг/мл	IL-4, пг/мл	IL-5, пг/мл	IFN- $\gamma$ /IL-4
В возрасте 10–12 мес					
Основная группа (1)	6,42 $\pm$ 0,4	2,16 $\pm$ 0,2	1,61 $\pm$ 0,2	2,11 $\pm$ 0,3	1,35 $\pm$ 0,2
Группа сравнения (2)	4,61 $\pm$ 0,2*	1,52 $\pm$ 0,1*	2,61 $\pm$ 0,32*	5,97 $\pm$ 0,7*	0,58 $\pm$ 0,06*
В возрасте 2,5–3 года					
Основная группа (3)	7,38 $\pm$ 0,6	3,21 $\pm$ 0,3**	1,72 $\pm$ 0,08	2,9 $\pm$ 0,4	1,82 $\pm$ 0,2
Группа сравнения (4)	2,65 $\pm$ 0,38*, **	1,92 $\pm$ 0,1*	3,84 $\pm$ 0,4*, **	8,61 $\pm$ 0,4*, **	0,50 $\pm$ 0,04*
<i>P</i>					
1–2	0,03	0,01	0,01	0,025	0,03
1–3	0,02	0,010	0,06	0,077	0,082
2–4	0,001	0,081	0,081	0,02	0,01
3–4	0,02	0,001	0,01	0,02	0,02

Примечание. \* — достоверность различий между сравниваемыми группами ( $p < 0,05$ ); \*\* — достоверность различий между первым (10–12 мес) и вторым (2,5–3 года) этапами ( $p < 0,05$ ).

T-лимфоцитов CD4+в сторону Th2-профиля, регуляция активации B-клеточного звена иммунитета, индукция выработки IgE [13, 14]. Показано, что IL-4 ингибирует экспрессию корцепторов на поверхности T-лимфоцитов, усиливая возможность внедрения вирусов и бактерий через систему MALT [14]. На первом этапе содержание другого важного медиатора Th2-иммунного ответа IL-5 также было статистически значимо выше в группе младенцев, получивших искусственное вскармливание, по сравнению с основной группой в 2,8 раза ( $p=0,025$ ).

Уровень IFN- $\gamma$  — индуктора Th1-иммунного ответа на первом этапе в группе младенцев, получивших естественное вскармливание, был в 1,4 раза выше, чем в группе сравнения ( $p=0,01$ ). IFN- $\gamma$  продуцируется активированными Th1-лимфоцитами и естественными киллерными клетками. Одна из важнейших функций IFN- $\gamma$  — активация эффекторных функций макрофагов и нейтрофилов (микробцидность, цитотоксичность, продукция супероксидных радикалов, простагландинов) [13]. Предположительно низкая функциональная активность клеток мукозального иммунитета у младенцев, получивших искусственное вскармливание, ассоциируется с низким уровнем IFN- $\gamma$ . Аналогичная тенденция прослеживалась и в отношении другого медиатора, синтезируемого лимфоцитами CD4+1-го типа (Th1),  $\alpha$ -ФНО. Уровень  $\alpha$ -ФНО, играющего ключевую роль в ранней пролиферации и дифференцировке лимфоцитов, у детей в основной группе статистически значимо выше, чем в группе сравнения ( $6,4\pm 0,4$  и  $4,6\pm 0,2$  пг/мл соответственно;  $p=0,03$ ). Коэффициент IFN $\gamma$ /IL-4 характеризует соотношение клеточного и гуморального типов реакций иммунитета. На первом этапе в группе младенцев, которые получили естественное вскармливание, данный коэффициент составил 1,35 и достоверно отличался от такового группы сравнения — 0,57 ( $p=0,03$ ). Снижение коэффициента IFN $\gamma$ /IL-4 ( $<1$ ) свидетельствует о преимущественной направленности иммунного ответа по гуморальному типу, а повышение ( $>1$ ) — по клеточному. Таким образом, на этапе раннего программирования у младенцев, которые находились на грудном вскармливании, на протяжении первого года жизни имелся полноценный запуск Th1-профиля иммунного ответа. В то же время у детей, которые получили искусственное вскармливание, сохранилась девиация иммунного ответа, связанная с превалированием Th2-профиля, что характерно для иммунной системы младенцев [15].

На втором этапе концентрация IL-4 в основной группе сохранялась на уровне первого этапа ( $p=0,06$ ), аналогичная тенденция регистрировалась и для IL-5 ( $p=0,077$ ). В группе младенцев, которые получили искусственное вскармливание, регистрировалось статистически значимое повыше-

ние концентрации IL-4 ( $p=0,02$ ) и IL-5 ( $p=0,001$ ) по сравнению с таковой на первом этапе. Уровень ИФН- $\gamma$  — индуктора Th1-иммунного ответа на втором этапе был выше, чем на первом, у младенцев, которые получили грудное вскармливание ( $p=0,01$ ). В группе сравнения на фоне более низкого содержания ИФН- $\gamma$  в обеих группах на втором этапе концентрация ИФН- $\gamma$  сохранялась на уровне первого этапа ( $p=0,08$ ). Динамика уровня  $\alpha$ -ФНО на втором этапе имела разнонаправленные изменения: в группе младенцев, получивших грудное вскармливание, содержание  $\alpha$ -ФНО достоверно увеличивалось ( $p=0,02$ ), а в группе младенцев, получивших искусственное вскармливание, достоверно снижалось ( $p=0,001$ ).

Исследование цитоморфологического профиля нейтрофилов на первом этапе исследований показало (табл. 2), что меньше всего клеток с признаками выраженной деструкции регистрировалось у детей, получивших естественное вскармливание:  $n-3$  —  $1,6\pm 0,1\%$  и  $n-4$  —  $1,1\pm 0,1\%$ . В группе сравнения регистрировалось достоверное снижение числа нейтрофилов без деструктивных изменений ( $p=0,001$ ) и увеличение субпопуляций с выраженной деструкцией. Так, содержание  $n-3$  было выше в 2,8 раза ( $p=0,021$ ),  $n-4$  — в 2,5 раза ( $p=0,04$ ).

На втором этапе исследований в основной группе по количеству нейтрофилов без признаков деструкции достоверных различий с первым этапом не обнаружено ( $p=0,07$ ). Как и на первом этапе, при обследовании младенцев, получающих грудное вскармливание, регистрировалось минимальное количество нейтрофилов с выраженными признаками деструктивных изменений. В группе сравнения содержание нейтрофилов без признаков деструкции, напротив, снижалось, как в сопоставлении с основной группой ( $p=0,01$ ), так и с показателями первого этапа ( $p=0,004$ ). Количество нейтрофилов с выраженными признаками деструкции на втором этапе в группе сравнения увеличивалось в сопоставлении с основной группой ( $p=0,03$  для  $n-2$ ;  $p=0,001$  для  $n-3$  и  $p=0,003$  для  $n-4$ ) и показателями первого этапа исследования ( $p=0,03$  для  $n-2$ ;  $p=0,02$  для  $n-3$ ;  $p=0,03$  для  $n-4$ ). Таким образом, нами показано пролонгированное протективное действие грудного вскармливания на формирование деструктивных клеточных изменений мукозального иммунитета, которое происходит при персистенции вирусов и бактерий на слизистых оболочках и воздействии многообразных эндоэкологических факторов окружающей среды.

Для эффективного взаимодействия нейтрофилов с бактериальными и вирусными патогенами и активации фагоцитоза необходимо предварительное связывание бактерий с опсонинами, которые распознаются специфическими рецепторами. Основные опсонины — иммуноглобулины и компоненты комплемента. Они связываются как с патогенами,

так и со специфическими иммуноглобулиновыми рецепторами FcR и рецепторами комплемента CR, расположенными на внешней поверхности цитоплазматической мембраны нейтрофилов [16]. Такие параметры, как фагоцитарный индекс и фагоцитарное число, отражают процессы инициации фагоцита за счет рецепции FcR и CR [17].

Фоновое состояние микробицидности нейтрофилов, иммигрирующих в секреты, его функциональный потенциал, во многом определяет состояние резистентности и исход бактериальных и вирусных процессов, в том числе в бронхолегочной ткани. В табл. 3 представлены результаты исследования рецепции и внутриклеточной кислородзависимой биоцидности нейтрофилов при спонтанной и индуцированной активации на фоне

грудного и искусственного вскармливания. Максимальные уровни рецепции нейтрофилов на первом этапе отмечены в группе детей, получающих естественное вскармливание. Достоверное снижение рецепции нейтрофилов обнаружено в группе детей, получающих адаптированные смеси на основе коровьего молока (см. табл. 3). Максимально высокая спонтанная и индуцированная биоцидность нейтрофилов на первом этапе также регистрировалась у детей, получавших грудное вскармливание. Вместе с тем в группе детей, получивших смеси на основе коровьего молока, как спонтанная биоцидность нейтрофилов, так и резервный потенциал клетки и способность к завершённому фагоцитозу были ниже, чем в основной группе. На втором этапе исследований рецепторная активность нейтрофи-

Таблица 2. Цитоморфологическая характеристика нейтрофилов на фоне грудного и искусственного вскармливания в возрастные периоды 10–12 мес ( $M \pm m$ )

Table 2. Cytomorphological characteristics of neutrophils during breastfeeding and artificial feeding in the age periods of 10–12 months ( $M \pm m$ )

Группа детей	Класс деструкции, %				
	n-0	n-1	n-2	n-3	n-4
В возрасте 10–12 мес					
Основная группа (1)	76,7±6,9	11,0±3,9	9,6±0,9	1,6±0,1	1,1±0,1
Группа сравнения (2)	60,9±7,7*	21,4±3,1*	10,4±1,9	4,5±0,9*	2,8±0,3*
В возрасте 2,5–3 года					
основная группа (3)	72,8±8,1	12,0±4,2	8,2±0,9	1,7±0,2	1,5±0,2
группа сравнения (4)	48,6±6,2*, **	23,1±4,3*	15,4±2,1*/**	7,8±1,3*, **	5,1±0,4*, **
<i>P</i>					
1–2	0,001	0,01	0,032	0,021	0,04
1–3	0,07	0,010	0,02	0,077	0,082
2–4	0,004	0,081	0,05	0,02	0,03
3–4	0,01	0,041	0,03	0,001	0,001

Примечание. \* — достоверность различий между сравниваемыми группами ( $p < 0,05$ ), \*\* — достоверность различий между первым и вторым этапами ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3. Микробицидная и фагоцитарная активность нейтрофилов на фоне различных видов вскармливания детей в возрастные периоды 10–12 мес ( $M \pm m$ )

Table 3. Microbicidal and phagocytic activity of neutrophils against the background of different types of feeding of children in the age periods of 10–12 months ( $M \pm m$ )

Группа детей	ФИ	ФЧ	НСТ спонт. %	НСТ стим. %
В возрасте 10–12 мес				
основная группа (1)	36,9±0,4	3,8±0,2	9,2±0,7	51,7±5,1
группа сравнения (2)	28,7±0,2*	2,7±0,2*	6,6±0,5*	32,1±4,1*
В возрасте 2,5–3 года				
основная группа (3)	33,5±0,3	3,5±0,3	8,9±0,8	50,2±5,2
группа сравнения (4)	27,7±0,3*	2,2±0,2*	5,1±0,6*, **	25,3±2,9*, **
<i>P</i>				
1–2	0,04	0,03	0,01	0,03
1–3	0,087	0,09	0,07	0,08
2–4	0,073	0,06	0,04	0,04
3–4	0,03	0,02	0,02	0,03

Примечание. \* — достоверность различий между сравниваемыми группами ( $p < 0,05$ ), \*\* — достоверность различий между первым и вторым этапами ( $p < 0,05$ ); ФИ — фагоцитарный индекс; ФЧ — фагоцитарное число.

лов в основной группе несколько снижалась, однако достоверных различий с показателями, полученными на первом этапе исследования, не обнаружено. В группе сравнения фагоцитарный индекс и фагоцитарное число были достоверно ниже, чем в основной группе, и сопоставимы с результатами, полученными на первом этапе. Спонтанная и индуцированная активация нейтрофила в основной группе практически была сопоставимой с показателями, полученными на первом этапе. Существенно более низкими были параметры кислородзависимой биоцидности нейтрофилов в группе сравнения — спонтанная биоцидность была ниже показателей основной группы на втором этапе и показателей, полученных на первом этапе исследований. Стимулированная биоцидность также была ниже в основной группе на втором этапе исследований и показателей, полученных на первом этапе.

Важной составляющей иммунобиологической резистентности организма ребенка признан уровень внутриклеточной биоцидности, определяемой состоянием ферментных систем преформированных в гранулах нейтрофилах. Состояние интралейкоцитарной микробицидной системы определяется уровнем важнейших ферментов клеточных гранул — миелопероксидазы, кислой фосфатазы и катионных белков. Миелопероксидаза — протеин, высвобождающийся из основных гранул нейтрофилов при инфекционных стимулах, проявляет высокую цитотоксическую активность. Кислая фосфатаза — важнейший фермент нейтрофильных гранулоцитов, отражает его функциональное состояние. Катионные белки — большая, гетерогенная по своей структуре и функциям группа протеинов, содержащихся в азурофильных и специфических гранулах нейтрофилов. К катионным белкам относятся дефенсины, лизоцим, лактоферрин, бактерицидный увеличива-

ющий проницаемость белок, катепсин G, эластаза, фосфолипаза A. Зрелые нейтрофилы не способны к синтезу и накоплению важнейших ферментов микробицидной лейкоцитарной системы и в ходе выполнения своих функций расходуют преформированные запасы данных биоцидных и регуляторных протеинов.

Уровень основных ферментных систем у детей, получающих разные виды вскармливания, представлен в табл. 4. На первом этапе обследования максимальные уровни ферментных систем регистрировались у детей, получающих грудное вскармливание. Статистически значимое снижение содержания ферментов клеточных гранул нейтрофилов отмечалось у детей, получающих вскармливание адаптированными смесями на основе коровьего молока, по сравнению с группой младенцев, получивших естественное вскармливание.

На втором этапе максимально высокие значения показателей интралейкоцитарной микробицидной системы также отмечены для группы младенцев, которые получили естественное вскармливание. Показатели интралейкоцитарной микробицидной системы в основной группе на втором этапе обследования были сопоставимы с ее характеристиками, полученными на первом этапе ( $p>0,05$ ). В группе сравнения на фоне вскармливания младенцев адаптированными смесями уровни ферментных систем были достоверно ниже, по сравнению как с основной группой, так и с показателями, полученными в этой группе на первом этапе (см. табл. 4). Данный феномен, вероятно, связан с расходом преформированных в гранулах внутриклеточных ферментов на иммунные ответы при измененном микробиоме в связи с расширением персистенции условных патогенов.

Таблица 4. Интралейкоцитарная микробицидная система нейтрофилов в зависимости от типа вскармливания детей в возрастные периоды 10–12 мес ( $M\pm m$ )

Table 4. Intraleukocyte microbicidal system of neutrophils depending on the type of feeding of children in the age periods of 10–12 months ( $M\pm m$ )

Группа детей	Миелопероксидаза, ЕОП	Кислая фосфатаза, ЕОП	Катионные белки ЕОП,
В возрасте 10–12 мес			
основная группа (1)	0,50±0,04	0,39±0,02	0,21±0,011
группа сравнения (2)	0,30±0,06*	0,21±0,06*	0,12±0,01*
В возрасте 2,5–3 года			
основная группа (3)	0,48±0,06	0,38±0,04	0,23±0,011
группа сравнения (4)	0,20±0,04*, **	0,18±0,03*, **	0,06±0,01*, **
P			
1–2	0,01	0,02	0,03
1–3	0,08	0,09	0,08
2–4	0,02	0,01	0,001
3–4	0,02	0,001	0,01

Примечание. \* — достоверность различий между сравниваемыми группами ( $p<0,05$ ); \*\* — достоверность различий между первым и вторым ( $p<0,05$ ) этапами. ЕОП — единицы оптической плотности.

## Заключение

Таким образом, полученные данные подтверждают общепринятое положение о том, что характер вскармливания на первом году жизни оказывает влияние на формирование мукозального иммунитета и программирует постнатальный онтогенез иммунологической реактивности ребенка. Течение постнатального онтогенеза иммунной системы в отсутствие иммуномодулирующего действия грудного молока приводит к дисбалансу цитокинового профиля и замедлению формирования более зрелой Th1-девиации иммунного ответа у детей раннего возраста. Грудное молоко имеет высокую биологическую активность, биодоступность факторов роста, ферментов, антител, стволовых, иммунных клеток, которые могут способствовать девиации иммунного ответа в сторону Th1-профиля. Нами показано, что на фоне вскармливания младенцев груд-

ным молоком формируется оптимальный клеточный состав слизистой оболочки верхних дыхательных путей и цитоморфологический профиль нейтрофилов с минимальными деструктивными изменениями. Вскармливание младенцев грудным молоком программирует оптимальный функциональный профиль нейтрофилов, включая уровень рецепторной активности, внутриклеточной биоцидности, цитотоксичности, способности к завершённому фагоцитозу. Грудное вскармливание оказывает положительное влияние и на формирование ферментных систем интралейкоцитарной микробицидной системы. Кроме того, естественное вскармливание младенца оказывает долговременное протективное влияние, предупреждая деструкцию нейтрофилов под воздействием эндозкологии и персистенции респираторных вирусных агентов и обеспечивая оптимальный онтогенез мукозального иммунитета респираторного тракта.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kuciel N., Mazurek J., Czosnykowska-Lukacka M., Królak-Olejnik B. Stem cells in breast milk. *Pediatrics Polska — Polish J Paediatr* 2018; 93(3): 260–263. DOI: 10.5114/polp.2018.77440
2. Ninkina N., Kukharsky M.S., Hewitt M.V., Lysikova E.A., Skuratovska L.N., Deykin A.V., Buchman V.L. Stem cells in human breast milk. *Human Cell* 2019; 32(3): 223–230. DOI: 10.1007/s13577–019–00251–7
3. Molès J.P., Tuailon E., Kankasa C., Bedin A.S., Nagot N., Marchant A. et al. Breastmilk cell trafficking induces microchimerism-mediated immune system maturation in the infant. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29(2): 133–143. DOI: 10.1111/pai.12841
4. Ninkina N., Kukharsky M.S., Hewitt M.V., Lysikova E.A., Skuratovska L.N., Deykin A.V., Buchman V.L. *Human Cell* 2019; 32(3): 223–230. DOI: 10.1007/s13577–019–00251–7
5. Хаитов М.Р., Ильина Н.И., Лусс Л.В., Бабахин А.А. Мукозальный иммунитет респираторного тракта и его роль при профессиональных патологиях. *Медицина экстремальных ситуаций* 2017; 3: 8–24. [Khaitov M.R., Ilyina N.I., Luss L.V., Babakhin A.A. Mucosal immunity of the respiratory tract and its role in occupational pathologies. *Medsitsina ekstremal'nyh situatsii* 2017; 3: 8–24. (in Russ.)]
6. Несторова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В., Ломтатидзе М.В., Колесникова М.В., Евглевский А.А. Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии. Методические рекомендации для иммунологов-аллергологов, врачей и биологов клинической лабораторной диагностики Краснодар, 2017: 51. [Nestorova I.V., Chudilova G.A., Kovaleva S.V., Lomtadidze M.V., Kolesnikova M.V., Evglevsky A.A. Methods for a comprehensive assessment of the functional activity of neutrophil granulocytes in normal and pathological conditions. Methodological recommendations for immunologists-allergists, doctors and clinical laboratory diagnostic biologists Krasnodar, 2017: 51. (in Russ.)]
7. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск: Изд-во Томского университета 1993: 276. [Matveeva L.A. Local protection of the respiratory tract in children. Tomsk: Tomsk University Publishing House 1993: 276. (in Russ.)]
8. Маланичева Т.Г., Мизерницкий Ю.Л., Агафонова Е.В., Можгина С.С. Особенности мукозального иммунитета у детей с внебольничной пневмонией на фоне сниженной резистентности организма. *Педиатрия* 2020; 99(6): 105–111. [Malanicheva T.G., Mizernitskiy Yu.L., Agafonova E.V., Mozhgina S.S. Features of mucosal immunity in children with community-acquired pneumonia against the background of reduced body resistance. *Pediatrics* 2020; 99(6): 105–111. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X–2020–99–6–105–111
9. Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В., Зиятдинова Н.В., Скидан И.Н. Влияние характера вскармливания детей первого года жизни на формирование резистентности организма. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2020; 65(6):145–154. [Malanicheva T.G., Agafonova E.V., Ziatdinova N.V., Skidan I.N. The influence of the nature of feeding children in the first year of life on the formation of body resistance. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2020; 65(6):145–154. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–145–154
10. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия. Методические рекомендации. Казань: Казанский НИИЭМ 1979: 11. [Viksmann M.E., Mayanskiy A.N. Method for assessing the functional activity of human neutrophils using the nitroblue tetrazolium reduction reaction. Methodological recommendations. Kazan': Kazanskiy NIEM 1979: 11. (in Russ.)]
11. Герасимов И.Г., Калуцкая О.А. Кинетика реакции восстановления нитросинего тетразолия нейтрофилами крови человека. *Цитология* 2000; 42(2): 160–165. [Gerasimov I.G., Kalutskaya O.A. Kinetics of the reaction of reduction of nitroblue tetrazolium by neutrophils in human blood. *Tsitologiya* 2000; 42(2): 160–165. (in Russ.)]
12. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. М: ВНИРО 1995; 219. [Khaitov R.M., Pinegin B.V., Istamov Kh.I. Ecological immunology. M: VNIRO 1995; 219. (in Russ.)]
13. Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов. *Цитокины и воспаление* 2002; 1 (1): 1–8. [Kozlov V.A.

Some aspects of the problem of cytokines. Tsitokiny i vospaleniye 2002; 1 (1): 1–8. (in Russ.)]

14. Сребренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 2). Сибирский медицинский журнал 2008; 8: 5–8. [Serebrennikova S.N., Seminsky I.Zh. The role of cytokines in the inflammatory process (communication 2). Sibirskii meditsinskii zhurnal 2008; 8: 5–8. (in Russ.)]
15. Кушнарева М.В., Виноградова Т.В., Кешишян Е.С., Парфенов В.В., Кольцов В.Д., Брагина Г.С. и др. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2016; 61 (3): 12–21. [Kushnareva M.V., Vinogradova T.V., Keshishyan E.S., Parfenov V.V., Koltsov V.D., Bragina G.S. et al. Features of the immune status and interferon system in young children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2016; 61(3): 12–21. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–3–12–21
16. Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И., Матосова Е.В. Антимикробные стратегии нейтрофилов при инфекционной патологии. Клиническая лабораторная диагностика 2016; 61(12): 825–833. [Andryukov B.G., Somova L.M., Drobot E.I., Matosova E.V. Antimicrobial strategies of neutrophils in infectious pathology. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika 2016; 61(12): 825–833. (in Russ.)] DOI: 10.18821/0869–2084–2016–61–12–825–833
17. Casanova-Acebes M., Nicolas-Avila J.A., Li J.L., Garcia-Silva S., Balachander A., Rubio-Ponce A. et al. Neutrophils instruct homeostatic and pathological states in naive tiss. J Exper Med 2018; 215(11): 2778–2795. DOI: 10.1084/jem.20181468

Поступила: 05.07.24

Received on: 2024.07.05

**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.

# Оценка эффективности пробиотических бактерий *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* в профилактике микроэкологических и гастроинтестинальных нарушений у детей, рожденных путем кесарева сечения

И.В. Николаева<sup>1</sup>, Г.С. Шайхиева<sup>2</sup>, Л.Р. Гайнатуллина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

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

## Evaluation of the effectiveness of probiotic bacteria *Bifidobacterium BB-12* and *Streptococcus thermophilus TH-4* in the prevention of microecological and gastrointestinal disorders in children born by cesarean section

I.V. Nikolaeva<sup>1</sup>, G.S. Shaikhieva<sup>2</sup>, L.R. Gaynatullina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital of Infectious Diseases, Kazan, Russia

Изучена клиничко-лабораторная эффективность биокомплекса пробиотических бактерий (*Bifidobacterium BB-12*, *Streptococcus thermophilus TH-4*) в профилактике микроэкологических и гастроинтестинальных нарушений у детей, рожденных путем кесарева сечения. Проведено проспективное открытое сравнительное исследование. Основную группу составили 16 здоровых новорожденных детей, рожденных путем кесарева сечения и получавших пробиотик (*Bifidobacterium BB-12*, *Streptococcus thermophilus TH-4*) по 1 дозе 1 раз в день. Пероральное введение пробиотика начиналось сразу после родов и продолжалось в течение 14 дней. Контрольную группу составил 21 здоровый ребенок, рожденный путем кесарева сечения и не получавший пробиотики в течение всего периода наблюдения. Бактериологическое исследование кала и оценка состояния здоровья проводилось в возрасте 4–5 дней, 1 и 3 мес. У детей, получавших пробиотик, отмечалась меньшая частота младенческих кишечных колик в возрасте 1 мес? реже выделялась условно-патогенная микрофлора ( $p < 0,01$ ) и реже определялись признаки воспаления кишечника по данным копрологического исследования в течение всего периода наблюдения.

**Заключение.** Выявлена эффективность применения пробиотика (*Bifidobacterium BB-12* и *S. thermophilus TH-4*) для профилактики микроэкологических и гастроинтестинальных нарушений у детей, рожденных путем кесарева сечения.

**Ключевые слова:** новорожденные, пробиотики, гастроинтестинальные нарушения, микроэкологические нарушения, кесарево сечение.

**Для цитирования:** Николаева И.В., Шайхиева Г.С., Гайнатуллина Л.Р. Оценка эффективности пробиотических бактерий *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* в профилактике микроэкологических и гастроинтестинальных нарушений у детей, рожденных путем кесарева сечения. Росвестн перинатологии и педиатрии 2024; 69:(5): 45–51. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-45-51

The clinical and laboratory effectiveness of a biocomplex of probiotic bacteria (*Bifidobacterium BB-12*, *Streptococcus thermophilus TH-4*) in preventing the development of microecological and gastrointestinal disorders in children born by cesarean section has been studied. A prospective open comparative study was conducted. The main group consisted of 16 healthy newborns born by cesarean section who were treated with a probiotic (*Bifidobacterium BB-12*, *Streptococcus thermophilus TH-4*) at 1 dose once a day. Oral administration of the probiotics began immediately after delivery and continued for 14 days. A control group of 21 healthy babies born by caesarian section who did not receive the probiotics during the study period was also included. Bacteriological analysis of fecal samples and assessment of the health status were performed at the ages of 4–5 days, 1 month, and 3 months. In children receiving probiotics, the incidence of infantile intestinal colic was lower at the age of 1 month, opportunistic microflora were less frequently isolated ( $p < 0.01$ ), and signs of inflammation in the intestines were less often detected during the follow-up period, as shown by a coprological study.

**Conclusion.** The effectiveness of using probiotics (*Bifidobacterium BB-12* and *S. thermophilus TH-4*) to prevent microecological and gastrointestinal problems in children born by cesarean section has been demonstrated.

**Key words:** newborns, probiotics, gastrointestinal problems, microecological problems, cesarean delivery.

**For citation:** Nicolaeva I.V., Shaikhieva G.S., Gaynatullina L.R. Evaluation of the effectiveness of probiotic bacteria *Bifidobacterium BB-12* and *Streptococcus thermophilus TH-4* in the prevention of microecological and gastrointestinal disorders in children born by cesarean section. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(5): 45–51 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-45-51

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Николаева Ирина Венидиктовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0104-5895 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

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

Гайнатуллина Лилия Рифатовна — зав. боксированным отделением №1 Республиканской клинической инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова, ORCID: 0000-0002-8124-5880 420110 Казань, пр. Победы, д. 83, кор. 2

Микробная колонизация ребенка начинается с рождения и остается динамичным процессом на протяжении первых лет его жизни [1]. Естественная колонизация и развитие микробиоты кишечника младенца замедляется, когда ребенок рождается путем кесарева сечения, что может иметь неблагоприятные последствия для его здоровья в долгосрочной перспективе, включая аллергию, иммунологические заболевания и метаболические нарушения [2–4]. У детей, рожденных путем кесарева сечения, кишечная микробиота характеризуется меньшим видовым разнообра-

зием бактерий, низким содержанием *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* и избыточным ростом условно-патогенной микрофлоры (*C. difficile*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Haemophilus* и *Veillonella spp.*) [5, 6]. Дисбактериоз кишечника влияет на развитие врожденных адаптивных иммунных реакций и резистентности к патогенам и предрасполагает к развитию функциональных гастроинтестинальных расстройств, atopических заболеваний, пищевой сенсibilизации и к инфекционным заболеваниям [7–9].

Назначение пробиотиков новорожденным в ранний неонатальный период может благоприятно воздействовать на процессы колонизации кишечника и состояние их здоровья в целом. Применение пробиотиков у новорожденных после кесарева сечения может улучшить процессы микробной колонизации с увеличением количества полезных симбиотических бактерий и снижением числа потенциально патогенных бактерий [10, 11]. Доказана эффективность пробиотиков при функциональных гастроинтестинальных расстройствах, вирусных диареях, эшерихиозах, антибиотикоассоциированной диарее [12–14].

Цель исследования: изучение клинико-лабораторной эффективности биокомплекса пробиотических бактерий (*Bifidobacterium BB-12*, *Streptococcus thermophilus TH-4*) в профилактике микробиологических и гастроинтестинальных нарушений у детей, рожденных путем кесарева сечения.

#### Характеристика детей и методы исследования

Проспективное открытое сравнительное исследование проводилось на базе отделения новорожденных родильного дома Клиники медицинского университета г. Казани, клинико-диагностической лаборатории Ситилаб (Казань) и кабинета микробиологии матери и ребенка Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казани в 2018 г. Исследование проведено с разрешения локального этического комитета ФГБУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и после оформления добровольного информированного согласия матерей на медицинское вмешательство.

Основную группу составили 16 здоровых новорожденных детей, рожденных путем кесарева сече-

ния и получавших комплекс пробиотических бактерий (*Bifidobacterium BB-12*, *Streptococcus thermophilus TH-4*) по 1 дозе 1 раз в день. Пероральное введение пробиотика начинали сразу после родов и продолжали в течение 14 дней. Контрольную группу составил 21 здоровый ребенок, рожденный путем кесарева сечения и не получавший пробиотика в течение всего периода наблюдения. Основная и контрольная группы детей были сопоставимы по половому признаку, массе тела и гестационному сроку (табл. 1).

Группы были сопоставимы по данным акушерско-гинекологического анамнеза и состоянию здоровья матерей (табл. 2). Средний возраст матерей составил  $31 \pm 4,9$  года.

В соответствии с инструкцией жидкий комплексный бактериальный препарат содержит *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* в количестве не менее 1 млрд микробных клеток в 1 мл. Биокомплекс не содержит лактозу и белок коровьего молока, консервантов, красителей, адаптеров вкуса. Микроорганизмы, входящие в состав биокомплекса, генетически не модифицированы и признаны безопасными штаммами для использования у новорожденных детей.

Оценку эффективности пробиотика проводили по следующим критериям:

1. Оценка состава кишечной микрофлоры по результатам бактериологических исследований.
2. Копрологическое исследование.
3. Клинические критерии.

Бактериологическое исследование кала и оценку состояния здоровья осуществляли в возрасте 4–5 дней, 1 и 3 мес. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладных программ: Microsoft Excel, Statistica 10, KrelRisk. Бактериологическое исследование кала и оценку количественного и качественного состава кишечной микрофлоры толстой кишки проводили в соответствии с Отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». Количественное содержание выделенных микроорганизмов выражали в виде десятичного логарифма (lg КОЕ/г). Определение суммарного количества углеводов в кале проводили методом Бенедикта на базе лаборатории ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница» г. Казани.

Таблица 1. Характеристика детей основной и контрольной групп  
Table 1. Characteristics of children in the main and control groups

Характеристика детей	Основная группа (n=16)	Контрольная группа (n=21)	p
Средняя масса тела при рождении, г	3565	3497	0,64*
Средний гестационный срок, нед	39	39	0,55*
Мужской пол	8 (50%)	9 (43%)	0,92**
Женский пол	8 (50%)	12 (57%)	0,92**

Примечание. \* — двусторонний t-тест; \*\* — критерий  $\chi^2$ .

Таблица 2. Характеристика течения антенатального периода в исследуемых группах  
Table 2. Characteristics of the course of the antenatal period in the study groups

Анамнез	Основная группа (n=16)	Контрольная группа (n=21)	p
Отягощенный акушерский анамнез (бесплодие, выкидыши, неразвивающаяся беременность, экстракорпоральное оплодотворение и др.)	4 (25%)	5 (23,8%)	>0,05
Гинекологическая патология (эндометриоз, фибромиома, хронический аднексит)	4 (25%)	6 (28,6%)	>0,05
Патология беременности (угроза прерывания, гестоз, токсикоз, маловодие и др.)	7 (43,8%)	10 (47,6%)	>0,05
Инфекционная патология (уреаплазмоз, хламидиоз, кандидоз, герпетическая инфекция и др.)	3 (18,8%)	4 (19%)	>0,05
Соматическая патология (железодефицитная анемия, гастродуоденит, гипотиреоз, миопия)	11 (68,8%)	16 (76,2%)	>0,05

### Результаты исследования

При исследовании кала в возрасте 4–5 дней достоверных различий по содержанию бифидо- и лактофлоры в обеих группах не выявлено. Дети, не получавшие с профилактической целью пробиотик, достоверно чаще, чем дети основной группы, были колонизированы условно-патогенной микрофлорой — 18 (85,7%) из 21 против 6 (37,5%) из 16 ( $p < 0,01$ ; рис. 1). У 13 (61,9%) детей контрольной группы выделены бактерии рода *Kl. pneumoniae*, в то время как у детей основной группы бактерии выделены только в 4 (25%) случаях ( $p < 0,05$ ). Сред-

нее содержание *Klebsiella pneumoniae* в контрольной группе детей, не получавших пробиотик, было выше и составило более  $10^8$  КОЕ/г. Только в контрольной группе выявлялась колонизация микробами *Enterobacter spp.*, *Morganella spp.* и *Clostridium spp.* *Candida spp.* выделена только у 1 (6,25%) ребенка из основной группы. Все дети были выписаны из родильного дома на 4–5-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии.

В возрасте 1 мес обследованы 11 детей основной и 18 детей контрольной групп. У детей, не получавших пробиотик, численность энтеробактерий была выше, чем у детей, получавших пробиотик (рис. 2).

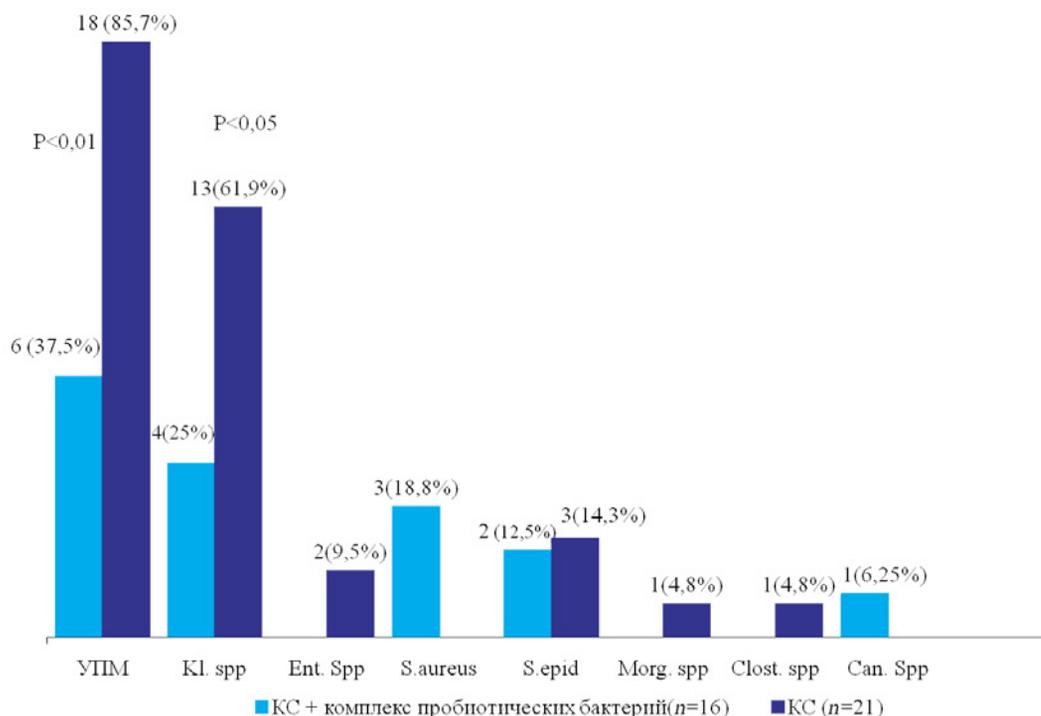


Рис. 1. Частота выделения условно-патогенной микрофлоры (УПМ) в возрасте 4–5 дней у детей, получавших пробиотик.

*Kl.spp* — *Klebsiella spp*, *Ent. spp* — *Enterobacter spp*, *S. aureus* — *Staphylococcus aureus*, *S. epid* — *Staphylococcus epidermidis*, *Morg. spp* — *Morganella spp*, *Clost. spp* — *Clostridium spp*, *Can. spp* — *Candida spp*.

Fig. 1. Frequency of isolation of opportunistic microflora at the age of 4–5 days in children receiving a probiotic.

*Kl. pneumoniae* в основной группе выделялась у 6 (54,5%) из 11 детей, т.е. реже, чем в контрольной, — у 12 (66,7%) из 18 ( $p>0,05$ ). Бактерии рода *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* обнаружены в образцах кала только у детей контрольной группы. У детей контрольной группы в 3,5 раза чаще выделялись клостридии. Частота выделения *Candida spp.* в 2 группах статистически значимо не различалась.

У 3 (27,3%) детей основной группы и 11 (61,1%) детей контрольной группы были выявлены симптомы функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта ( $p<0,05$ ). Кишечные колики статистически значимо чаще развивались у детей, не получавших комплекс пробиотических бактерий, тогда как жидкий водянистый стул и задержка стула встречались в группах одинаково часто (табл. 3). Кал содержал патологические примеси в виде слизи у 2 (11,1%) детей контрольной группы.

Наряду с бактериологическим исследованием, у всех детей в возрасте 1 мес проведено копрологическое исследование кала и определено содержание углеводов в кале. Выявлено, что у детей, получавших пробиотик, значительно реже обнаруживались лабораторные признаки воспаления кишечника, т.е. лейкоциты и слизь в повышенном количестве (табл. 4). Симптомы лактазной недостаточности (кишечные колики, метеоризм, диарея) и повышение уровня углеводов в кале у детей контрольной группы регистрировались чаще, чем у детей основной группы, — у 11 (61,1%) из 18 против 3 из 10 ( $p<0,05$ ).

В возрасте 3 мес частота развития гастроинтестинальных нарушений в обеих группах снижалась. Кишечные колики сохранялись только у 1 (5,9%)

ребенка из контрольной группы, в то время как у пациентов из основной группы колики не были зарегистрированы. У 2 (20%) детей основной группы и 3 (17,6%) детей контрольной группы наблюдалась задержка стула ( $p>0,05$ ). Дисфункция кишечника в виде жидкого стула сохранялась только у 3 (17,6%) детей, не получавших комплекс пробиотических бактерий. Патологические примеси в Кале у детей основной группы отсутствовали, в то время как у детей контрольной группы выявлены в 29,4% случаев.

В ходе исследования нежелательных явлений, связанных с приемом комплекса пробиотических бактерий, не зарегистрировано.

### Обсуждение

Современные метаанализы свидетельствуют о доказанной эффективности и необходимости проведения пробиотической терапии при различных нарушениях желудочно-кишечного тракта у детей: функциональных изменениях, антибиотик-ассоциированной диарее, младенческих коликах, лактазной недостаточности, сопутствующей терапии некротического энтероколита [15–17]. Назначение пробиотиков новорожденным из групп риска (недоношенность, задержка внутриутробного развития, антибактериальная терапия и др.) в ранний неонатальный период благотворно воздействует на процесс формирования кишечной микрофлоры [18].

В настоящее время в качестве пробиотиков широко используют микроорганизмы из семейства *Bifidobacterium*, так как они обеспечивают колонизационную устойчивость кишечника по отношению

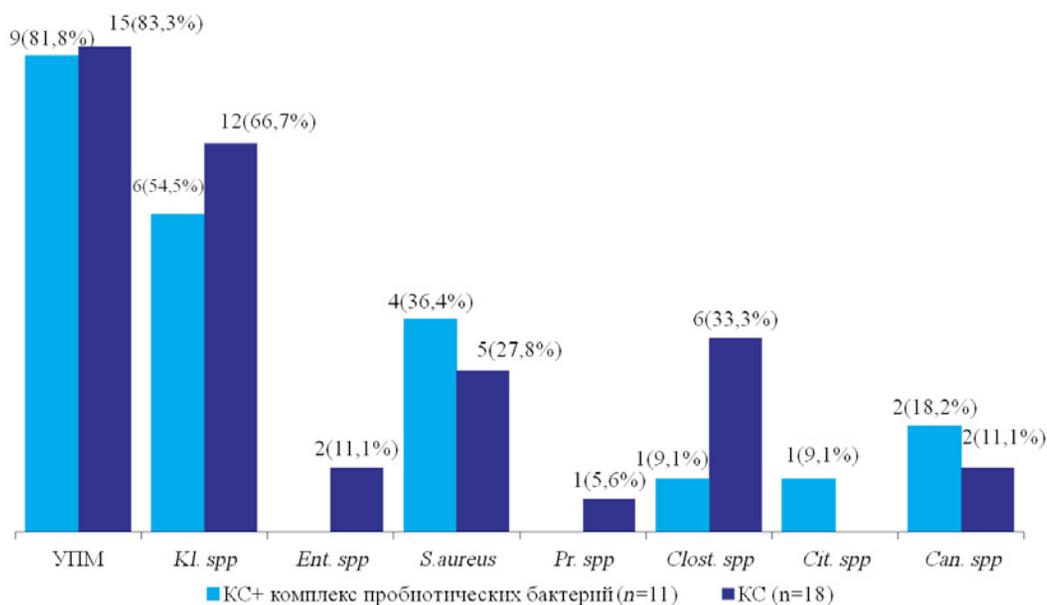


Рис. 2. Частота выделения условно-патогенной микрофлоры (УИМ) в возрасте 1 мес. у детей, получавших пробиотик.

*Kl. spp* — *Klebsiella spp*, *Ent. spp* — *Enterobacter spp*, *S. aureus* — *Staphylococcus aureus*, *Pr. spp* — *Proteus spp*, *Clost. spp* — *Clostridium spp*, *Cit. spp* — *Citrobacter spp*, *Can. spp* — *Candida spp*.

Fig. 2. Frequency of isolation of opportunistic microflora at the age of 1 month in children receiving a probiotic.

Таблица 3. Частота гастроинтестинальных нарушений у детей, получавших комплекс пробиотических бактерий  
Table 3. Frequency of gastrointestinal disorders in children receiving a complex of probiotic bacteria

Симптомы и синдромы	Возраст 1 мес			Возраст 3 мес		
	КС + комплекс пробиотических бактерий (n=11)	КС (n=18)	p	КС + комплекс пробиотических бактерий (n=10)	КС (n=17)	p
Упорные срыгивания	0	0	—	0	0	—
Кишечные колики	1 (9,1%)	7 (38,9%)	<0,05	0	1 (5,9%)	—
Задержка стула	1 (9,1%)	2 (11,1%)	>0,05	2 (20%)	3 (17,6%)	>0,05
Диарея	1 (9,1%)	4 (22,2%)	>0,05	0	3 (17,6%)	—
Метеоризм	1 (9,1%)	5 (27,8%)	>0,05	0	1 (5,9%)	—
Непереваренный стул	0	1 (5,6%)	—	0	2 (11,8%)	—
Пенистый стул с кислым запахом	0	1 (5,6%)	—	1 (10%)	0	—

Примечание. КС — кесарево сечение.

Таблица 4. Показатели копрограммы у детей, получавших комплекс пробиотических бактерий, в возрасте 1 мес  
Table 4. Coprogram indicators in children receiving a complex of probiotic bacteria at the age of 1 month

Показатели	Дети, рожденные путем КС		p
	КС + комплекс пробиотических бактерий (n=10)	КС (n=18)	
Лейкоциты	1 (10%)	7 (38,9%)	<0,05
Слизь	7 (70%)	17 (94,5%)	<0,05
Нейтральный жир	4 (40%)	6 (33,3%)	>0,05

к патогенным бактериям. *B. lactis* относится к представителям вида *Bifidobacterium animalis* и содержится в био пленке кишечника здоровых людей, обеспечивая колонизационную резистентность [19]. *Bifidobacterium BB-12* обладает высокой антагонистической активностью в отношении *Clostridium spp.*, *Salmonella spp.*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Listeria spp.* [20]. *Streptococcus thermophilus TH-4* — вид термофильных молочнокислых кокков, принадлежащий к семейству *Firmicutes*, обладающий выраженным бактерицидным свойством в отношении *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.* *Streptococcus thermophilus TH-4* способен синтезировать и выделять полисахариды, что делает питательную смесь более плотной и способствует профилактике и лечению срыгиваний [21]. Безопасность штаммов *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4* подтверждена в клинических исследованиях. В настоящее время доказана клиническая эффективность пробиотика, содержащего *Bifidobacterium BB-12* и *Streptococcus thermophilus TH-4*, в снижении риска развития некротического энтероколита и смерти недоношенных детей, а также в коррекции функциональных нарушений и лактазной недостаточности у детей [18, 22–24]. Применение пробиотика *Streptococcus thermophilus TH-4* и *Bifidobacterium animalis lactis BB-12* у детей раннего возраста при острых гастроэнтеритах приводило к более раннему купированию синдрома эксикоза и диареи, снижению длительности пребывания детей в стационаре [25]. Штаммы *BB-12* и *S. thermophilus* имеют так называемый GRAS-статус

(Generally Regarded as Safe), означающий международное признание их безопасности и разрешающий их неограниченное использование в пищевой и фармацевтической промышленности, а также безопасное применение у детей с первых дней жизни.

В нашем исследовании оценивалась эффективность комплекса пробиотических бактерий *Bifidobacterium BB-12* и *S. thermophilus TH-4* в профилактике развития микробиологических и гастроинтестинальных нарушений у детей, рожденных путем кесарева сечения. Известно, что развитие кишечной микробиоты в данной группе детей замедленно, и с этим ученые связывают более частое развитие атопических и иммунологических заболеваний, а также гастроинтестинальных и метаболических нарушений [2, 10]. Наиболее характерны для детей, рожденных путем кесарева сечения, задержка колонизации кишечника *Bifidobacterium spp.* и *Lactobacillus spp.* и высокое содержание условно-патогенной микрофлоры [5, 10]. Y. Gong и соавт. (2023) [10] доказали эффективность применения бифидо- и лактосодержащих пробиотиков для повышения популяционного уровня симбиотических бактерий и снижения частоты колонизации *Klebsiella spp.* у детей, рожденных оперативным путем.

### Заключение

По результатам наших исследований у детей, рожденных путем кесарева сечения, получавших комплекс пробиотических бактерий *Bifidobacterium BB-12* и *S. thermophilus TH4* сразу после родов, снижалась

частота развития младенческих кишечных колик, лактазной недостаточности, реже и в меньшем количестве обнаруживалась условно-патогенная микрофлора, а также реже развивались признаки воспаления толстой кишки по данным копрологического исследования. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии комплекса пробиотиче-

ских бактерий (*Bifidobacterium BB-12* и *S. thermophilus TH-4*) на процессы микробной колонизации и состояние желудочно-кишечного тракта у детей, рожденных оперативным путем. Пробиотик может быть рекомендован для профилактики микроэкологических и гастроинтестинальных нарушений у детей, рожденных путем кесарева сечения.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Derrien M., Alvarez A.S., de Vos W.M.* The gut microbiota in the first decade of life. *Trends Microbiol* 2019; 27(12): 997–1010. DOI: 10.1016/j.tim.2019.08.001
2. *Papathoma E., Triga M., Fouzas S., Dimitriou G.* Cesarean section delivery and development of food allergy and atopic dermatitis in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27(4): 419–424. DOI: 10.1111/pai.12552
3. *Francino M.P.* Birth mode-related differences in gut microbiota colonization and immune system development. *Ann Nutr Metab* 2018; 73(Suppl 3): 12–16. DOI: 10.1159/000490842
4. *Li N., Liang S., Chen Q., Zhao L., Li B., Huo G.* Distinct gut microbiota and metabolite profiles induced by delivery mode in healthy Chinese infants. *J Proteomics* 2021; 232: 104071. DOI: 10.1016/j.jpro.2020.104071
5. *Dogra S., Sakwinska O., Soh S. E., Ngom-Bru C., Brück W.M., Berger B. et al.* Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *MBio* 2015; 6 (1): E02419–14. DOI: 10.1128/mBio.02419–14
6. *Николаева И.В.* Формирование кишечной микрофлоры и факторы, влияющие на этот процесс. *Детские инфекции* 2011; 10 (3): 39–42. [Nikolaeva I.V. Formation of intestinal microflora and factors influencing this process. *Detskie infektsii* 2011; 10 (3): 39–42. (in Russ.)]
7. *Navarro-Tapia E., Sebastiani G., Sailer S., Toledano L.A., Serra-Delgado M., Garcia-Algar O. et al.* Probiotic Supplementation During the Perinatal and Infant Period: Effects on Gut Dysbiosis and Disease. *Nutrients* 2020;12(8):2243. DOI: 10.3390/nu12082243
8. *Николаева И.В., Анохин В.А., Купчихина Л.А., Халиуллина С.В.* Риск развития инфекционных и соматических заболеваний у детей раннего возраста, рожденных кесаревым сечением. *Практическая медицина* 2013; 6 (75): 93–96. [Nikolaeva I.V., Anohin V.A., Kupchihina L.A., Haliullina S.V. Risk of infectious and somatic diseases in infants born by cesarean section. *Prakticheskaya meditsina* 2013; 6 (75): 93–96. (in Russ.)]
9. *Николаева И.В., Шайхиева Г.С., Хаертынов Х.С., Гатауллин М.Р., Урманчеева Ю.Р.* Этиологическая структура и особенности клинических проявлений неонатальных инфекций у детей, рожденных путем кесарева сечения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(5): 88–92. [Nikolaeva I.V., Shajhieva G.S., Haertynov H.S., Gataullin M.R., Urmanceeva Yu.R. Etiological structure and features of clinical manifestations of neonatal infections in children born by cesarean section. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2017; 62(5): 88–92. (in Russ.)] DOI:10.21508/1027–4065–2017–62–5–88–92
10. *Gong Y., Zhong H., Wang J., Wang X., Huang L., Zou Y. et al.* Effect of probiotic supplementation on the gut microbiota composition of infants delivered by cesarean section: an exploratory, randomized, open-label, parallel-controlled Trial. *Curr Microbiol* 2023; 80 (11): 341. DOI: 10.1007/s00284–023–03444–4
11. *Korpela K., Salonen A., Vepsäläinen O., Suomalainen M., Kolmeder C., Varjosalo M. et al.* Probiotic supplementation restores normal microbiota composition and function in antibiotic-treated and in caesarean-born infants. *Microbiome* 2018; 6(1): 182. DOI: 10.1186/s40168–018–0567–4
12. *Ahmadi E., Alizadeh-Navaei R., Sadegh Rezaei M.* Efficacy of probiotic use in acute rotavirus diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med* 2015; 6(4): 187–195
13. *Guandalini S., Cernat E., Moscoso D.* Prebiotics and probiotics in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease in children. *Benef Microbes* 2015; 6(2): 209–217. DOI: 10.3920/BM2014.0067
14. *Blaabjerg S., Artzj D.M., Aabenhus R.* Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in outpatients — a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel)* 2017; 6(4): 21. DOI: 10.3390/antibiotics6040021
15. *Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Плоскирева А.А., Мешкова Н.А.* Рациональные подходы к терапии нарушений функции желудочно-кишечного тракта у детей. *Медицинский Совет* 2020; 1: 106–112. [Ruzhencova T.A., Havkina D.A., Ploskireva A.A., Meshkova N.A. Childhood functional gastrointestinal disorders: rational therapy. *Medicinskij Sovet* 2020; 1: 106–112. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2020–1–106–112
16. *Robertson C., Savva G.M., Clapuci R., Jones J., Maimouni H., Brown E. et al.* Incidence of necrotising enterocolitis before and after introducing routine prophylactic Lactobacillus and Bifidobacterium probiotics. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105: 380–386. DOI: 10.1136/archdischild-2019–317346
17. *Shirazinia R., Golabchifar A.A., Fazeli M.R.* Efficacy of probiotics for managing infantile colic due to their anti-inflammatory properties: a meta-analysis and systematic review. *Clin Exp Pediatr* 2021; 64(12): 642–651. DOI: 10.3345/cep.2020.01676
18. *Мазанкова Л.Н., Рыбальченко О.В., Корниенко Е.А., Перловская С.Г.* Пробиотики в педиатрии: за и против с позиции доказательной медицины. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016; 1: 16–26. [Mazan-kova L. N., Rybal'chenko O.V., Kornienko E.A., Perlovskaja S.G. Probiotics in pediatrics: pros and cons in the context of evidence-based medicine. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2016; 1: 16–26. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–1–17–23
19. *Андреева И.В., Стецюк О.У.* Эффективность и безопасность комбинации *Lactobacillus acidophilus LA 5* и *Bifidobacterium lactis BB 12* в гастроэнтерологии, педиатрии и аллергологии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2016; 2(18): 113–124. [Andreeva I.V., Stecyuk O.U. Efficacy and safety of Lactobacillus acidophilus LA-5 and Bifidobacterium lactis BB-12 combination in gastroenterology, pediatrics and allergology. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya* 2016; 2(18): 113–124. (in Russ.)]
20. *Jungersen M., Wind A., Johansen E., Christensen J.E., Stuer-Lauridsen B., Eskesen D.* The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis BB-12*.

- Microorganisms 2014; 2: 92–110. DOI: 10.3390/microorganisms2020092
21. Sharma R., Bhaskar B., Sanodiya B.S., Thakur G.S., Jaiswal P., Yadav N. et al. Probiotic Efficacy and Potential of *Streptococcus thermophilus* modulating human health: A synoptic review. J Pharm Biol Scie 2014; 9(3): 52–58. DOI: 10.9790/3008–09325258
  22. Patel S., Chaudhari M., Kadam S., Rao S., Patole S. Standardized feeding and probiotic supplementation for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants in a resource limited set up. Eur J Clin Nutr 2018; 72: 281–287. DOI: 10.1038/s41430–017–0040–7
  23. Plummer E.L., Bulach D.M., Murray G.L., Jacobs S.E., Tabrizi S.N., Garland S.M. Gut microbiota of preterm infants supplemented with probiotics: sub-study of the ProPrems trial. BMC Microbiol 2018; 18(1): 184. DOI: 10.1186/s12866–018–1326–1
  24. Пахомовская Н.Л., Венедиктова М.М. Влияние микробиоты ребенка первого года жизни на его развитие. Медицинский совет 2018; 2: 200–205. [Pahomovskaja N.L., Venedikтова M.M. Impact of early-life microbiota on the development of infants. Meditsinskii sovet 2018; 2: 200–205. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2018–2–200–205
  25. Мазанкова Л.Н., Яковлева Г.Ю., Ардатская М.Д. Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста: обоснование пробиотической терапии. Детские инфекции 2011; 2: 52–56. [Mazankova L.N., Jakovleva G.Yu., Ardatskaja M.D. Rotavirus infection in infant: rationale of probiotics therapy. Detskie infektsii 2011; 2: 52–56. (in Russ.)]

Поступила: 23.07.24

Received on: 2024.07.23

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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

## Клиническое значение определения уровня цитруллина у детей, перенесших резекцию кишечника в неонатальном периоде

Э.Э. Дружкова<sup>1</sup>, А.А. Камалова<sup>1,2</sup>, Г.И. Сагеева<sup>2</sup>, А.А. Подшивалин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

## Clinical significance of determining the level of citrulline in children who have undergone intestinal resection during the neonatal period

E.E. Druzhkova<sup>1</sup>, A.A. Kamalova<sup>1,2</sup>, G.I. Sageeva<sup>2</sup>, A.A. Podshivalin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Republican Children's Hospital, Kazan, Russia

Цитруллин — небелковая аминокислота, которая не поступает в организм ни с пищей, энтерально, ни при парентеральном питании, а синтезируется исключительно энтероцитами. Поэтому сывороточные концентрации цитруллина могут отражать процессы биосинтеза в кишечнике и находятся в прямой зависимости от изменений функции энтероцитов.

Цель исследования. Оценка уровня цитруллина в крови у детей, перенесших резекцию кишечника в неонатальном периоде. Материал и методы. В исследование вошли 22 ребенка с диагнозом синдром короткой кишки (основная группа, средний возраст 3 года 7 мес), 20 пациентов с резекцией менее 50% кишечника без синдрома короткой кишки (группа сравнения, средний возраст 3 года 1 мес). Контрольная группа включала 23 ребенка, не оперированных на желудочно-кишечном тракте, без врожденных пороков развития и клинических признаков энтеропатии (средний возраст 3 года 5 мес). Для определения уровня цитруллина использовался метод высокоэффективной жидкостной хроматографии—масс-спектрометрии.

Результаты. Средний уровень цитруллина в крови детей основной группы составил 18 мкмоль/л (95% доверительный интервал — ДИ 10–22,8 мкмоль/л), в группе сравнения — 17,5 мкмоль/л (95% ДИ 16–21 мкмоль/л), в контрольной группе — 26 мкмоль/л (95% ДИ 22–31 мкмоль/л). Уровни цитруллина у больных, перенесших резекцию в неонатальном периоде, статистически значимо отличались от таковых у детей контрольной группы. Мы не обнаружили различий по содержанию цитруллина в основной группе и группе сравнения в зависимости от сохранности толстой кишки и наличия илеоцекального клапана ( $p>0,05$ ).

Заключение. Увеличение уровня цитруллина в крови детей, получающих терапию аналогом глюкагоноподобного пептида-2, демонстрирует возможность использования этого маркера для мониторинга изменений всасывающей способности кишечника, связанных с физиологической или фармакологической адаптацией кишечника.

**Ключевые слова:** дети, цитруллин, синдром короткой кишки.

**Для цитирования:** Дружкова Э.Э., Камалова А.А., Сагеева Г.И., Подшивалин А.А. Клиническое значение определения уровня цитруллина у детей, перенесших резекцию кишечника в неонатальном периоде. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(5): 52–57. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-52-57

Citrulline is an amino acid that is not found in protein and does not enter the body through food, enteral or parenteral nutrition. It is instead synthesized exclusively by enterocytes. Therefore, citrulline concentrations in the blood can reflect the process of biosynthesis in the intestines and are directly related to changes in the function of these cells.

Purpose. The aim of the study was to assess citrulline levels in children who had undergone intestinal resection during the neonatal period. Material and methods. The study included 22 children with short bowel syndrome, diagnosed by a doctor (main group; average age 3.7 months). We also included 20 children who had undergone surgery to remove less than 50% of their intestine but did not have short bowel syndrome (comparison group; average age 3 months 1 day). The control group consisted of 23 healthy children who had never had surgery on their gastrointestinal tract and did not have any congenital malformations or clinical signs of enteropathy (average age 5 months 3 days). High performance liquid chromatography-mass spectrometry (HPLC-MS) was used to measure the level of citrulline.

Results. The average level of citrulline in the blood of children in the main group was 18  $\mu\text{mol/l}$  (95% CI 10–22.8), in the comparison group — 17.5  $\mu\text{mol/l}$  (95% CI 16–21), in the control group — 26  $\mu\text{mol/l}$  (95% CI 22–31). Citrulline levels in patients who underwent surgery in the neonatal period were significantly different from those of children in the control group. There were no differences in the content of citrulline between the main and comparison groups, depending on whether the colon was preserved or not and whether the ileocecal valve was present ( $p>0.05$ ).

Conclusion. An increase in citrulline level in the blood of children receiving therapy with a glucagon-like peptide-2 analog indicates the possibility of using this marker to monitor changes in intestinal absorption associated with physiological or pharmacological adaptation of the intestine.

**Key words:** children, citrulline, short bowel syndrome.

**For citation:** Druzhkova E.E., Kamalova A.A., Sageeva G.I., Podshivalin A.A. Clinical significance of determining the level of citrulline in children who underwent intestinal resection in the neonatal period. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(5): 52–57 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-52-57

Одно из последствий обширной резекции тонкой кишки — пострезекционный синдром короткой кишки, основным клиническим проявлением которого служит кишечная недостаточность [1, 2]. Кишечная недостаточность — это неспособность

желудочно-кишечного тракта в необходимом объеме обеспечивать абсорбцию жидкости, питательных веществ и электролитов для поддержания жизни и роста организма. Хроническая кишечная недостаточность обычно продолжается от нескольких

месяцев до нескольких лет. На протяжении всего этого периода, до достижения кишечной адаптации, ребенок нуждается в парентеральном питании [3]. В свою очередь, кишечная адаптация — это сложный многофакторный процесс, включающий как структурные, так и функциональные изменения в оставшейся части тонкой кишки у пациентов, ведущий к постепенному увеличению абсорбции питательных веществ в кишечнике и снижению потребности в парентеральном питании [4].

Цитруллин — небелковая аминокислота, которая не поступает в организм с пищей (ни при энтеральном, ни при парентеральном питании), а синтезируется исключительно энтероцитами. Поэтому концентрация цитруллина в крови может отражать процессы биосинтеза в кишечнике и находится в прямой зависимости от изменений функции энтероцитов. Было обнаружено, что уровень цитруллина коррелирует с массой и функцией энтероцитов, и до настоящего времени этот маркер используется для мониторинга состояния пациентов с обширной потерей энтероцитов при таких состояниях, как синдром короткой кишки, некротический энтероколит, болезнь Крона, лучевой и химиотерапевтический энтериты, атрофическая энтеропатия, в том числе целиакия, острая кишечная инфекция или отторжение трансплантата кишки [5–12]. Стандарт цитруллина как биомаркера был подтвержден следующими пороговыми значениями: 20 мкмоль/л у взрослых пациентов и 15 мкмоль/л у детей [5, 13, 14]. Кроме того, уровень цитруллина повышается в крови на животных моделях и у детей после операций по удлинению кишечника с использованием серийной поперечной энтеропластики (STEP) [15]. Следовательно, цитруллин служит потенциальным чувствительным биомаркером абсорбционной функции тонкой кишки [14].

Наблюдение за детьми с кишечной недостаточностью — непрерывный процесс с момента постановки диагноза, включающий регулярную оценку широкого комплекса клинических и лабораторных показателей. Объективным отражением адекватности лечения детей, перенесших резекцию кишечника, служат

массоростовые показатели. Для оценки физического развития детей используются разработанные Всемирной организацией здравоохранения программы Anthro и Anthro plus, позволяющие осуществлять антропометрический мониторинг на всех этапах лечения. Для оценки функций переваривания и всасывания в первую очередь рекомендуют использовать дыхательный водородный тест и тест с D-ксилозой, что не всегда осуществимо в клинической практике [16, 17]. В то же время до сих пор не существует единого доступного биомаркера, отражающего прогресс кишечной адаптации у таких больных в отдаленные сроки после операции. Перспективным в прогностическом плане признан цитруллин, но в России этот маркер всасывательной способности тонкой кишки и индикатор ее длины пока не внедрен в протокол обследования детей с синдромом короткой кишки.

В настоящее время цитруллин считается основным параметром, определяющим выживаемость пациентов, и прогностическим фактором перехода детей с синдромом короткой кишки с парентерального питания на энтеральное [18]. Известно, что концентрация цитруллина у здоровых новорожденных неуклонно увеличивается с течением времени. R. Becker и соавт. [19] описывали в своих наблюдениях увеличение средних уровней цитруллина в течение первых 3 нед жизни у пациентов контрольной группы, но не у новорожденных с диагнозом некротический энтероколит. Н. Иоанноу и соавт. [20] сообщали о повышении концентрации цитруллина после увеличения доли энтерального питания, при этом сывороточные концентрации цитруллина коррелировали с количеством потребляемого белка. Вместе с тем имеются единичные исследования в долгосрочной перспективе [21].

**Цель исследования:** оценка уровня цитруллина в крови у детей, перенесших резекцию кишечника в неонатальном периоде.

#### Характеристика детей и методы исследования

В исследование вошли 22 ребенка с диагнозом синдром короткой кишки (основная группа), 20 пациентов с резекцией менее 50% кишечника без синдрома короткой кишки (группа сравнения). Контрольная группа включала 23 ребенка с неоперированным желудочно-кишечным трактом, без врожденных пороков развития и клинических признаков энтеропатии. Средний возраст детей в исследовании был сопоставим и составил в основной группе 3 года 7 мес (1 мес — 7 лет 3 мес), группе сравнения — 3 года 1 мес (1 мес — 7 лет), в контрольной группе — 3 года 5 мес (1 год — 7 лет 8 мес;  $p > 0,05$ ).

Для определения уровня цитруллина в крови использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии—масс-спектрометрии. Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик — ООО «Статтех», Россия).

© Коллектив авторов, 2024

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

Дружкова Элина Эмилевна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5539-5765

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Сагеева Гульнара Ильдаровна — зав. педиатрическим отделением №3 Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-2856-5129

Подшивалин Андрей Александрович — детский хирург хирургического отделения для детей раннего возраста Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-4296-824X

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

**Результаты и обсуждение**

Причинами резекции кишечника у детей были врожденные пороки развития: атрезия тонкой кишки, некротический энтероколит, синдром Ледда, мезентеральный тромбоз и болезнь Гиршпрунга. В основной группе мезентеральный тромбоз встречался чаще, чем в группе сравнения, а гастрошизис был причиной резекции лишь в группе сравнения (рис. 1).

Среди детей с синдромом короткой кишки 17 были доношенные, 5 — недоношенные. Средний срок гестации составил 35 нед. Оперативное лечение — резекция кишечника — было проведено в сроки от суток жизни до 28 сут после рождения. Число оперативных вмешательств на одного ребенка в группе с синдромом короткой кишки в среднем составило 3 (3±1,7). Исходя из объема резекции были выделены три основных клинко-анатомических типа: резекция тонкой кишки при сохранении хотя бы части подвздошной кишки, илеоцекального клапана и толстой кишки (1-й тип) — у 8 детей;

резекция тонкой кишки с наложением тощекишечно-толстокишечного анастомоза (2-й тип) — у 11 детей; резекция тонкой кишки и колэктомия с наложением тощекишечной стомы, или еюностомы (3-й тип) — у 3 детей (рис. 2).

Мы оценили, является ли цитруллин в крови показателем остаточной длины тонкой кишки и потенциальным предиктором зависимости от парентерального питания в долгосрочной перспективе. По нашим данным, у больных с синдромом короткой кишки и детей группы сравнения уровень цитрулина был статистически значимо ниже, чем у детей контрольной группы (табл. 1).

Наши данные отличаются от результатов, полученных К.Ю. Мараховским и соавт. [21]. В их работе уровень цитрулина у детей с синдромом короткой кишки был выше, чем в нашем исследовании (28,9 мкмоль/л), что, вероятно, связано с разнородностью группы по возрасту и времени определения уровня цитрулина в этом исследовании. Так, у отдельных детей образцы крови брали на 7–10-е сутки от операции,

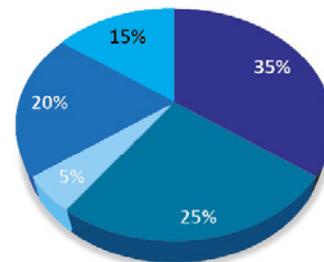
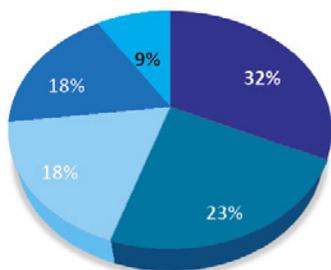


Рис. 1. Причины резекции кишечника у детей с синдромом короткой кишки и в группе сравнения. ТК — тонкая кишка; НЭК — некротический энтероколит; с-м — синдром; б-нь — болезнь.

Fig. 1. Etiology of the intestinal resection in children with short bowel syndrome and in the comparison group.

**Причины и типы резекций**

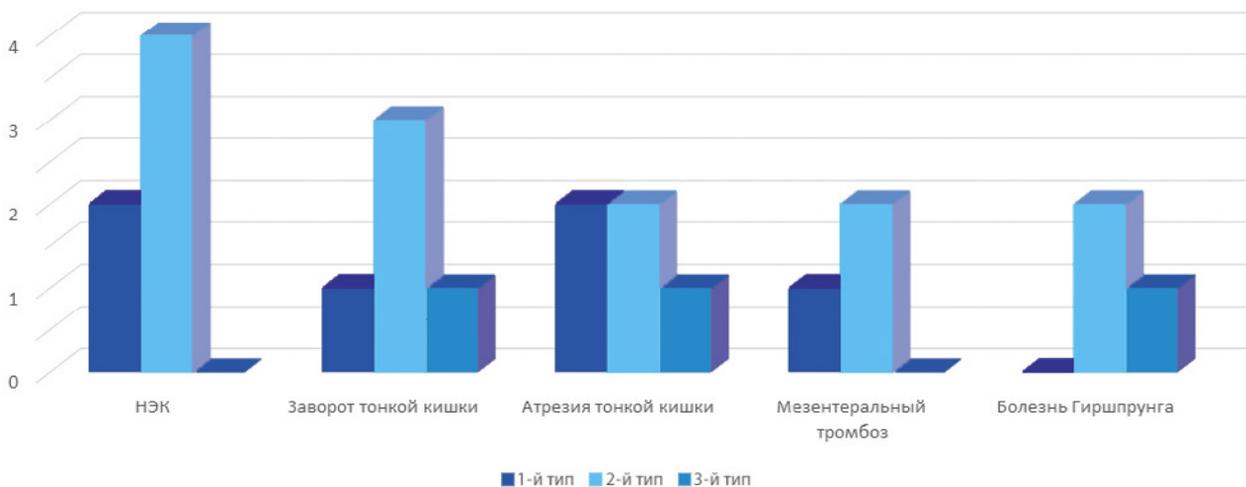


Рис. 2. Распределение детей по типу синдрома короткой кишки и причине резекции. НЭК — некротический энтероколит.

Fig. 2. Structure of children by type of short bowel syndrome and etiology of resection.

у других — в период до 2 лет от резекции кишечника. Кроме того, авторы статьи не получили различий с группой контроля, что также может быть связано с возрастными особенностями групп [21].

При сравнении уровней цитруллина в зависимости от типа резекции мы не обнаружили статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). У детей с 1-м типом резекции медиана уровня цитруллина составила 19 мкмоль/л, со 2-м типом — 18 мкмоль/л и с 3-м типом — 10 мкмоль/л, при этом у всех детей с 3-м типом уровень цитруллина был не выше 16 мкмоль/л. Скорее всего, отсутствие различий обусловлено небольшим размером выборки.

Публикации, посвященные зависимости уровня цитруллина от длины кишки, неоднозначны. Одни авторы на основании изучения уровней цитруллина у новорожденных поросят считают, что уровни цитруллина позволяют прогнозировать большие различия в длине кишечника и могут быть использованы для выявления синдрома короткой кишки. Тем не менее цитруллин не может служить маркером кишечной адаптации, а также предиктором удлинения кишечника [22]. В другом исследовании, включающем относительно однородную группу пациентов с синдромом короткой кишки, не было продемонстрировано связи между уровнем цитруллина и длиной тонкой кишки [23]. Аналогичный результат получен и в нашем исследовании.

Согласно данным литературы уровни цитруллина в плазме крови значительно коррелируют с длиной тонкой кишки у пациентов с сохранной толстой кишкой  $\geq 50\%$  [24]. Мы не получили различий по уровню цитруллина у детей с сохранной толстой кишки (19 [10; 23] мкмоль/л) и с резекцией правой половины толстой кишки с илеоцекальным клапаном (13 [8,5; 17,5] мкмоль/л;  $p > 0,05$ ).

Интересными представляются данные изучения цитруллина в динамике, в том числе на фоне терапии. В табл. 3 приведены показатели цитруллина 8 детей, у 5 из которых начата терапия аналогом глюкагоноподобного пептида-2. Относительно недавно установлено, что аналоги глюкагоноподобного пептида могут улучшать абсорбцию, уменьшать апоптоз эпителиальных клеток, а также усиливать усвоение нутриентов, а это способствует реабилитации пациентов с синдромом короткой кишки [25]. Глюкагоноподобный пептид-2 — естественный гормон желудочно-кишечного тракта, секретируемый L-клетками подвздошной и тонкой кишки в ответ на неабсорбированные питательные вещества. Первым и единственным препаратом, показанным для лечения синдрома короткой кишки, является тедуглутид — рекомбинантный аналог глюкагоноподобного пептида-2 человека.

У детей, получающих терапию глюкагоноподобным пептидом-2, выявлено увеличение уровня цитруллина через 6 мес после начала терапии, тогда как у детей, не получающих такую терапию, уровни цитруллина практически не изменились. Мы предполагаем, что цитруллин плазмы может использоваться в качестве биомаркера для мониторинга изменений всасывающей способности кишечника, связанных с физиологической или фармакологической адаптацией кишечника, в частности у пациентов, получающих терапию глюкагоноподобным пептидом-2.

## Заключение

Клиническое значение уровня цитруллина точно не определено. Хотя некоторые исследователи считают его точной прогностической мерой вероятности будущей независимости от парентерального питания у детей с синдромом короткой кишки, ни в одном

Таблица 1. Показатели цитруллина у детей, вошедших в исследование

Table 1. Citrulline levels in children included in the study

Группа	Основная (1)		Группа сравнения (2)		Контрольная (3)		p
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	
Цитруллин, мкмоль/л	18	10; 23	17,5	16; 21	26	22; 31	$p_{1-2}=0,514$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}<0,0001$

Таблица 2. Уровни цитруллина в динамике у детей с синдромом короткой кишки

Table 2. Citrulline indicators over time in children with short bowel syndrome

цитруллин, мкмоль/л	Дети, получающие терапию аналогом глюкагоноподобного пептида-2 (n=5)		Дети, не получающие терапию аналогом глюкагоноподобного пептида-2 (n=3)		
	до терапии	через 6 мес	цитруллин, мкмоль/л	исходный уровень	через 6 мес
пациент 1	8,05	15	пациент 1	16	16
пациент 2	30	31	пациент 2	15	16
пациент 3	9,35	12	пациент 3	18	18
пациент 4	18	20			
пациент 5	23	25			

исследовании не изучалось взаимное влияние цитруллина на функции кишечника во время кишечной адаптации. Вопрос о возможности использования цитруллина в качестве биологического маркера

кишечной адаптации в педиатрической практике остается открытым. Вместе с тем цитруллин может использоваться для мониторинга изменений всасывающей способности кишечника в динамике.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Никонов Е.Л., Чубарова А.И., Аверьянова Ю.В., Полевиченко Е.В., Скворцова Т.А., Витковская И.П. и др. Синдром короткой кишки у пациентов детского возраста. Текущее состояние проблемы и лечения пациентов в России. Доказательная гастроэнтерология 2020; 9(3): 5–15. [Nikonov E.L., Chubarova A.I., Aveyanova Yu.V., Polevichenko E.V., Skvortsova T.A., Vitkovskaya I.P. et al. Short bowel syndrome in pediatric patients. Current state of the problem and treatment of patients in Russia. Dokazatel'naya Gastroenterologiya 2020; 9(3): 5–15. (in Russ.)] DOI: 10.17116/dokgastro202090315
2. Аверьянова Ю.В., Вессель Л.М., Ерпулева Ю.В., Николаев В.В., Степанов А.Э., Чубарова А.И. и др. Федеральные клинические рекомендации «Лечение детей с синдромом короткой кишки». Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2014; 4(4): 92–108. [Aveyanova Yu.V., Vessel' L.M., Erpuleva Yu.V., Nikolaev V.V., Stepanov A.E., Chubarova A.I. et al. Federal clinical guidelines "Treatment of children with short bowel syndrome". Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii 2014; 4(4): 92–108. (in Russ.)]
3. Wong T., Gupte G. Intestinal Failure in Children. Indian J Pediatr. 2016; 83(12–13): 1436–1443. DOI: 10.1007/s12098-016-2219-7
4. Tappenden K.A. Intestinal adaptation following resection. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2014; 38(1 suppl): 23S–31S. DOI: 10.1177/0148607114525210
5. Crenn P., Messing B., Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. Clin Nutr 2008; 27(3): 328–339. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.02.005
6. Marie S., Restin T., Muff J.L., Camargo S.M., Guglielmetti L.C., Holland-Cunz S.G. et al. Citrulline, Biomarker of Enterocyte Functional Mass and Dietary Supplement. Metabolism, Transport, and Current Evidence for Clinical Use. Nutrients 2021; 13: 2794. DOI: 10.3390/nu13082794
7. Celik I.H., Demirel G., Canpolat F.E., Dilmen U. Reduced Plasma Citrulline Levels in Low Birth Weight Infants With Necrotizing Enterocolitis. J Clin Lab Anal 2013; 27: 328–332. DOI: 10.1002/jcla.21607
8. Diamanti A., Panetta F., Gandullia P., Morini F., Noto C., Torre G. et al. Plasma citrulline as marker of bowel adaptation in children with short bowel syndrome. Langenbeck's Arch Surg 2011; 396: 1041–1046. DOI: 10.1007/s00423-011-0813-8
9. Jeppesen P.B., Gabe S.M., Seidner D.L., Lee H.-M., Olivier C. Citrulline correlations in short bowel syndrome—intestinal failure by patient stratification: Analysis of 24 weeks of teduglutide treatment from a randomized controlled study. Clin Nutr 2020; 39: 2479–2486. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.11.001
10. Barzał J.A., Szczylik C., Rzepecki P., Jaworska M., Anuszewska E. Plasma citrulline level as a biomarker for cancer therapy induced small bowel mucosal damage. Acta Biochim Pol 2014; 61: 615–631
11. Pironi L., Guidetti M., Lauro A., Zanfi C., Agostini F., D'Erri-co A. et al. Plasma citrulline after small bowel transplantation: Effect of time from transplantation, acute cellular rejection, and renal failure. Clin Transplant 2015; 29: 1039–1046. DOI: 10.1111/ctr.12630
12. Vecino Lopez R., Andrés Moreno A.M., Ramos Boluda E., Martinez-Ojinaga Nodal E., Hernanz Macías A., Prieto Bozano G. et al. Plasma citrulline concentration as a biomarker of intestinal function in short bowel syndrome and in intestinal transplant. An Pediatr 2013; 79: 218–223. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.02.007
13. Fitzgibbons S., Ching Y.A., Valim C., Zhou J., Iglesias J., Duggan C. et al. Relationship between serum citrulline levels and progression to parenteral nutrition independence in children with short bowel syndrome. J Pediatr Surg 2009; 44(5): 928–932. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.01.034
14. Fragkos K.C., Forbes A. Citrulline as a marker of intestinal function and absorption in clinical settings: A systematic review and meta-analysis. United Eur Gastroenterol J 2018; 6: 181–191. DOI: 10.1177/2050640617737632
15. Frongia G., Kessler M., Weih S., Nickkholgh A., Mehrabi A., Holland-Cunz S. Comparison of LILT and STEP procedures in children with short bowel syndrome — A systematic review of the literature. J Pediatr Surg 2013; 48(8): 1794–1805. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.05.018
16. Костомарова Е.А., Чубарова А.И., Жухарева Н.С. Синдром короткой кишки: оценка прогностических маркеров и эффективности реабилитации. Российский вестник хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2017; 7(4): 46–52. [Kostomarova E.A., Chubarova A.I., Zhikhareva N.S. Short bowel syndrome: assessment of prognostic markers and effectiveness of rehabilitation. Rossiiskii vestnik khirurgii, anesteziologii i reanimatologii. 2017; 7(4): 46–52. (in Russ.)]
17. Аверьянова Ю.В., Батыршин И.М., Демко А.Е., Иванова Г.Е., Ивашкин В.Т., Костюченко Л.Н. и др. Клинические рекомендации Северо-Западной ассоциации парентерального и энтерального питания, Межрегиональной ассоциации по неотложной хирургии, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Союза реабилитологов России и Российского трансплантационного общества по диагностике и лечению синдрома короткой кишки с кишечной недостаточностью у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32 (1): 60–103. [Aveyanova Yu.V., Batoryshin I.M., Demko A.E., Ivanova G.E., Ivashkin V.T., Kostyuchenko L.N. et al. Clinical recommendations of the North-Western Association of Parenteral and Enteral Nutrition, Interregional Association for Emergency Surgery, Russian Gastroenterological Association, Union of Rehabilitologists of Russia and Russian Transplant Society for the diagnosis and treatment of short bowel syndrome with intestinal failure in adults. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2022; 32 (1): 60–103. (in Russ.)] DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-1-60-103
18. Sukhotnik I., Levi R., Moran-Lev H. Impact of Dietary Protein on the Management of Pediatric Short Bowel Syndrome. Nutrients 2023; 15: 2826. DOI: 10.3390/nu15132826
19. Becker R.M., Wu G.Y., Galanko J.A., Chen W., Maynor A.R., Bose C.L. et al. Reduced serum amino acid concentrations in infants with necrotizing enterocolitis. J Pediatr 2000; 137(6): 785–793. DOI: 10.1067/mpd.2000.109145
20. Ioannou H.P., Diamanti E., Piretzi K., Drossou-Agakidou V., Augous-tides-Savvopoulou P. Plasma citrulline concentrations in preterm infants with necrotizing enterocolitis. Early Hum Dev 2012; 88(7): 563–566. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.11.008

21. *Мараховский К.Ю., Сvirский А.А., Махлин А.М., Шмелева Н.Д., Куваева З.И., Корзюк Е.Б.* Цитруллин как биомаркер развития синдрома короткой кишки у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2019; 9(4): 35–42. [Marakhovskii K.Yu., Svirskii A.A., Makhlin A.M., Shmeleva N.D., Kuvaeva Z.I., Korzyuk E.B. Citrulline as a biomarker for the development of short bowel syndrome in children. Rossiiskii vestnik detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii. 2019; 9(4): 35–42. (in Russ.)] DOI: 10.30946/2219–4061–2019–9–4–35–42
22. *Lansing M., Turner J.M., Wizzard P., Lavallee C.M., Lim D.W., Muto M. et al.* Plasma citrulline is not a biomarker for intestinal adaptation in short bowel syndrome, studied in piglets: a model for human neonates. *Pediatr Surg Int* 2019; 35(6): 657–663. DOI: 10.1007/s00383–019–04475–4
23. *Fjermestad H., Hvistendahl M., Jeppesen P.B.* Fasting and postprandial plasma citrulline and the correlation to intestinal function evaluated by 72-hour metabolic balance studies in short bowel jejunostomy patients with intestinal failure. *J Parenter Enteral Nutr* 2018; 42(2): 418e26. DOI: 10.1177/0148607116687497
24. *Jeppesen P.B., Gabe S.M., Seidner D.L., Lee H.M., Olivier C.* Citrulline correlations in short bowel syndrome-intestinal failure by patient stratification: Analysis of 24 weeks of teduglutide treatment from a randomized controlled study. *Clin Nutr* 2020; 39(8): 2479–2486. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.11.001
25. *Drucker D.J., Yusta B.* Physiology and pharmacology of the enteroendocrine hormone glucagon-like peptide-2. *Annu Rev Physiol* 2014; 76: 561–583. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021113–170317

Поступила: 05.07.24

Received on: 2024.07.05

*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.*

## Клинико-этиологическая характеристика и цитокиновый профиль у детей школьного возраста с внебольничными пневмониями

Ю.Л. Мизерницкий<sup>1</sup>, Х.М. Вахитов<sup>2,3</sup>, Г.Ф. Ситдикова<sup>3</sup>, Т.Р. Сафиуллин<sup>2</sup>, Э.Р. Нурмиева<sup>2</sup>,  
Е.В. Лоскутова<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;  
<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

## Clinical and etiological characteristics and cytokine profile in school-age children with community-acquired pneumonia

Yu.L. Mizernitsky<sup>1</sup>, Kh.M. Vakhitov<sup>2,3</sup>, G.F. Sitdikova<sup>3</sup>, T.R. Safullin<sup>2</sup>, A.R. Nurmieva<sup>2</sup>,  
E.V. Loskutova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;  
<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;  
<sup>3</sup>Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

Актуальная задача современной педиатрии состоит в изучении этиологии и патофизиологических механизмов развития внебольничной пневмонии у детей школьного возраста в связи с трудностями диагностики и лечения, а также высоким риском развития угрожающих жизни состояний и летальных исходов.

**Цель исследования.** Изучить активность про- и противовоспалительных реакций по уровню цитокинов в периферической крови у детей с внебольничной пневмонией пневмококковой и непневмококковой этиологии.

**Материал и методы.** Этиология внебольничной пневмонии верифицировалась путем сопоставления результатов экспресс-тестирования пневмококка в моче и данных традиционных бактериологических методов. В исследование были включены 118 детей (57 мальчиков и 61 девочка) в возрасте от 7 до 16 лет с различными морфологическими вариантами внебольничной пневмонии, которые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 28 детей с пневмококковой этиологией внебольничной пневмонии, во 2-ю — 90 пациентов с непневмококковой этиологией. У всех детей определяли уровни интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и альфа-фактора некроза опухоли ( $\alpha$ -ФНО) методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** В этиологии внебольничной пневмонии у детей школьного возраста атипичные возбудители составляют более 50%. Показана клиническая эффективность экспресс-тестирования антигенов пневмококка в моче, а их использование в повседневной педиатрической практике позволило своевременно выявлять группу внебольничных пневмоний с тяжелым течением и обоснованно назначать антибактериальные препараты. Продемонстрировано, что пневмонии, вызванные пневмококком, характеризуются более высокими уровнями провоспалительных цитокинов, что наряду с манифестным клиническим течением подтверждает высокую активность системных воспалительных реакций. Стертой клинической картине внебольничной пневмонии непневмококковой этиологии соответствовали и относительно более низкие уровни провоспалительных цитокинов, что, с одной стороны, может отражать относительно «сбалансированное» течение воспалительных реакций, а с другой — определять затяжное и поликлиническое течение инфекционного процесса.

**Заключение.** В этиологии внебольничной пневмонии у детей школьного возраста преобладают атипичные возбудители. Внебольничная пневмония пневмококковой этиологии характеризуется более тяжелыми вариантами клинического течения, и их своевременная верификация позволит обоснованно назначать стартовую антибактериальную терапию.

**Ключевые слова:** дети, внебольничная пневмония, атипичные возбудители, пневмококк, экспресс-тест, цитокины.

**Для цитирования:** Мизерницкий Ю.Л., Вахитов Х.М., Ситдикова Г.Ф., Сафиуллин Т.Р., Нурмиева Э.Р., Лоскутова Е.В. Клинико-этиологическая характеристика и цитокиновый профиль у детей школьного возраста с внебольничными пневмониями. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2024; 69:(5): 58–64. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-58-64

© Коллектив авторов, 2024

**Адрес для корреспонденции:** Мизерницкий Юрий Леонидович — засл. работник здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., проф., зав. отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Вахитов Хаким Муратович — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Газомедиаторы» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, ORCID: 0000-0001-9339-2354

Сафиуллин Тимур Равилевич — асс. кафедры нормальной анатомии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-6355-8421

Нурмиева Эндже Радиковна — ординатор кафедры кардиологии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-6051-4044

Лоскутова Екатерина Васильевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии, Казанского государственного медицинского университета, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Газомедиаторы» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, ORCID: 0000-0002-1818-3234  
420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Ситдикова Гузель Фаритовна — д.б.н., проф., зав. кафедрой физиологии человека и животных Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0001-5412-2204  
420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

The urgent task of modern pediatrics is the study of the etiology and pathophysiology of community-acquired pneumonia in school-aged children due to difficulties in diagnosis and treatment, as well as the high risk of life-threatening complications and death.

**Purpose.** To investigate the activity of pro-inflammatory and anti-inflammatory responses as measured by cytokine levels in the peripheral blood of children with community-acquired pneumococcal and non-pneumococcal pneumonia.

**Material and methods.** The etiology of community-acquired pneumonia was confirmed by comparing the results of rapid testing of pneumococcus in urine and data from traditional bacteriological methods. The study included 118 children (57 boys and 61 girls) aged 7 to 16 years with various morphological variants of community-acquired pneumonia, which were divided into 2 groups. The first group included 28 children with pneumococcal etiology of community-acquired pneumonia, and the second group included 90 patients with non-pneumococcal community-acquired pneumonia. Levels of interleukins IL-1, IL-4, IL-8 and TNF- $\alpha$  were determined in all children by enzyme immunoassays.

**Results.** In the etiology of community-acquired pneumonia in school-age children, atypical pathogens are responsible for more than 50% of cases. The clinical effectiveness of rapid testing of pneumococcal antigens in urine has been shown, and their use in routine pediatric practice has made it possible to timely identify a group of severe community-acquired pneumonia and reasonably prescribe antibacterial medications. It has been demonstrated that pneumococcal-induced pneumonia is characterized by higher levels of proinflammatory cytokines. These levels, along with the clinical course of the disease, confirm the high level of systemic inflammation. Relatively lower levels of proinflammatory cytokines corresponded to a more mild clinical picture of community-acquired pneumonia of non-pneumococcal etiology, which on the one hand may reflect a relatively "balanced" inflammatory response, and on the other hand determine the protracted and polyclinic course of the infectious process.

**Conclusion.** The etiology of community-acquired pneumonia in school-age children is dominated by atypical pathogens. Community-acquired pneumonia of pneumococcal etiology has more severe clinical courses, and their early identification will allow for the appropriate prescription of initial antibacterial treatment.

**Key words:** children, community-acquired pneumonia, atypical pathogens, pneumococcus, rapid testing, cytokines.

**For citation:** Mizernitsky Yu.L., Vakhitov Kh.M., Sitdikova G.F., Safiullin T.R., Nurmieva A.R., Loskutova E.V. Clinical and etiological characteristics and cytokine profile in school-age children with community-acquired pneumonia. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr* 2024; 69(5): 59–64 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-59-64

**В** педиатрической практике внебольничная пневмония представляет актуальную проблему в связи с трудностями диагностики и лечения, а также высоким риском развития угрожающих жизни состояний и летальных исходов [1]. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, только в 2017 г. в мире умерли от пневмонии более 800 тыс. детей в возрасте младше 5 лет [2]. Данные о заболеваемости внебольничной пневмонией в Российской Федерации значительно разнятся в зависимости от региона, составляя от 2,3 до 24,3 случая на 1000 детей [3]. Изучение динамики этого показателя в зависимости от возраста также выявило значительные различия: максимальные его значения отмечены у детей дошкольного возраста, а минимальные — в возрасте старше 15 лет [4]. Данные ежегодного мониторинга заболеваемости внебольничными пневмониями также демонстрируют большие изменения [5]. Так, в Российской Федерации заболеваемость внебольничной пневмонией за 11 мес 2023 г. превысила аналогичные значения 2022 г. более чем на 9% и была выше среднемноголетней (2015–2019 гг.) более чем на 6%. Среди факторов риска развития этого заболевания можно выделить недоношенность, частые эпизоды респираторных инфекций, раннее начало посещения детских дошкольных учреждений, наличие хронических очагов инфекции и др.

Возбудителями пневмонии служат различные бактерии и вирусы [6]. Многие исследования убедительно доказывают, что состав возбудителей внебольничной пневмонии активно меняется. Это связано с развитием специфической профилактики пневмотропных инфекций, характером проводимой антибактериальной терапии и др. [7]. В настоящее время одним из актуальных объектов текущих научных исследований в детской пульмонологии признан

пневмококк. К сожалению, своевременное типирование возбудителя в повседневной педиатрической практике проводится не всегда и приводит к нерациональному эмпирическому назначению антибактериальных препаратов, формированию резистентной флоры, развитию осложнений и удлинению сроков лечения [8]. Вместе с тем необходимо уделять должное внимание не только изучению вопросов этиологии, но и патогенетическим звеньям развития инфекционного процесса [9].

В основе существующих тестов лежит, в частности, выявление специфического растворимого антигена возбудителя в моче больных [10]. Важно отметить, что возможность его идентификации возникает начиная с момента инфицирования и появления первых симптомов заболевания. По отношению к пневмококку имеются сведения о высокой чувствительности и специфичности данного метода, что позволяет более эффективно назначать этиотропную терапию.

В зарубежных исследованиях приводятся данные по использованию теста Alere BinaxNow Streptococcus Pneumoniae (США) в диагностике пневмококковой инфекции [11]. Этот метод привлекает к себе внимание благодаря простоте и удобству выполнения, а также скорости получения результата.

К сожалению, следует констатировать, что изменения в общем анализе крови при внебольничной пневмонии обладают низкой диагностической ценностью как для постановки диагноза, так и для уточнения этиологии заболевания [12]. Определенное значение придавалось оценке отдельных биохимических маркеров внебольничной пневмонии, однако оказалось, что значительное повышение уровня белков острой фазы (С-реактивного белка и др.) в крови характерно большей частью для тяжелых вариантов

внебольничной пневмонии бактериальной этиологии, и это не позволяет широко их использовать в качестве скрининговых маркеров легочного воспаления [13]. В связи с этим продолжается поиск дополнительных маркеров, характеризующих течение воспалительного процесса при внебольничной пневмонии [14]. В качестве ключевых индикаторов межклеточных взаимодействий, опосредующих различные патофизиологические механизмы при заболеваниях инфекционного и неинфекционного генеза, в настоящее время привлекают внимание цитокины [15]. Основными продуцентами этих низкомолекулярных белков служат лимфоциты, моноциты, эндотелиальные клетки и фибробласты. Регулирующая роль в иммунном ответе определила приоритеты их исследования и при внебольничной пневмонии [16]. В ряде работ указывается на прямое и опосредованное действие различных цитокинов на регуляцию иммунного ответа при патологии легких, механизмы репарации и повреждения легочной паренхимы [17]. Показано также диагностическое и прогностическое значение уровня отдельных про- и противовоспалительных цитокинов в зависимости от этиологии внебольничной пневмонии, а также морфологической формы и тяжести патологического процесса. В частности, цитокинами опосредуется взаимодействие различных клеточных факторов (макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и др.), обеспечивающих механизмы резистентности слизистых оболочек дыхательных путей [18]. Важно отметить, что цитокины участвуют в процессе инфекционного воспаления на уровне эффекторного звена, т.е. могут во многом определять не только характер течения и тяжесть, но и исходы патологического процесса [19]. При этом в ряде работ показано, что активность синтеза цитокинов связана с этиологическим фактором, тяжестью и морфологией патологического процесса [20].

Условно интерлейкины (ИЛ) в зависимости от воздействия на воспалительный процесс делятся на 2 группы — провоспалительные, которые способствуют развитию воспаления, и противовоспалительные, подавляющие продукцию первых и ограничивающие бесконтрольное развитие воспаления [21]. Показана возможная связь между различными клиническими вариантами течения внебольничной пневмонии и уровнем провоспалительных цитокинов [22]. При легочном воспалении основным эффектом провоспалительных цитокинов служит инициация формирования очага воспаления за счет расширения сосудов и повышения их проницаемости. Под их же влиянием в дальнейшем происходит активация адгезионных молекул на эндотелиальных клетках, приводящая в дальнейшем к связыванию циркулирующих в крови лейкоцитов и их миграции в ткани легкого путем диапедеза. Дальнейшее рекрутирование лейкоцитов в очаг вос-

паления также опосредуется хемокинами, среди которых наиболее активны ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8. Указанные цитокины активно участвуют и в формировании системного воспалительного ответа, индуцируя, в частности, синтез белков острой фазы (С-реактивный белок и др.).

В связи с изложенным большой интерес представляют особенности течения воспалительных реакций с участием интерлейкинов при внебольничных пневмониях различной этиологии [16]. Нами предполагалась связь между уровнем цитокиноопосредованных про- и противовоспалительных реакций и этиологией внебольничной пневмонии, что находит отражение в характере течения патологического процесса и его клинических особенностях. С учетом того, что одним из основных возбудителей пневмонии в настоящее время остается *Streptococcus pneumoniae*, его ранняя верификация имеет большое практическое значение.

**Цель исследования:** изучить активность про- и противовоспалительных реакций по уровню цитокинов в периферической крови у детей с внебольничной пневмонией пневмококковой и непневмококковой этиологии.

#### Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены 118 детей (57 мальчиков и 61 девочка) в возрасте от 7 до 16 лет с различными морфологическими вариантами рентгенологически верифицированной внебольничной пневмонии, проходивших стационарное лечение в пульмонологических отделениях детских лечебных учреждений г. Казани и с 2016 по 2020 г. Средний возраст детей составил  $13 \pm 1,7$  года. Помимо общепринятых лабораторных (общий анализ крови, мочи и др.) и инструментальных (рентгенография органов грудной клетки) исследований, всем пациентам определяли микрофлору, чувствительность к антибиотикам и бактериофагам в мазке из зева и носа, который брали в 1-е сутки госпитализации, проводили бактериологический анализ мокроты. Для верификации пневмококковой этиологии у 57 детей также проведено экспресс-тестирование на наличие антигена пневмококка в моче. У некоторых детей проведено определение титра IgM и IgG методом иммуноферментного анализа. Образцы мокроты для посева брали одновременно с образцами мочи для тестирования и венозной крови для определения уровня цитокинов.

Уровни ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и альфа-фактора некроза опухоли ( $\alpha$ -ФНО) определяли методом иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Россия). Чувствительность анализа менее 1 пг/мл. Этиологию внебольничной пневмонии верифицировали путем сопоставления результатов экспресс-тестирования пневмококка в моче с помощью теста Alere Binax Now *Streptococcus Pneumoniae* и данных традиционного бактериологического посева мокроты.

Статистическую обработку полученных данных проводили в электронной версии Microsoft Office Excell 2016, в программе IBM SPSS Statistics 23 с расчетом средних арифметических величин и стандартных отклонений. В качестве параметрического показателя для сравнения средних величин рассчитывали *t*- и *p*-критерии Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . В отсутствие признаков параметрического распределения использовали *U*-критерий Манна–Уитни.

## Результаты исследования

В результате исследования определенным возбудителем выявлен только у 77 детей (65,2% случаев внебольничной пневмонии). Высокий процент пациентов с невыявленным возбудителем, вероятно, связан с тем, что многие дети амбулаторно, до поступления в стационар, получали антибактериальные препараты. У 19 (16,1%) пациентов различными методиками выявлено 2 патогена и более (все дети в дальнейшем были включены во 2-ю группу, так как *S. pneumoniae* в этих комбинациях отсутствовал). У 41 (34,7%) ребенка этиологическим агентом оказалась *Mycoplasma pneumoniae*. У 28 (23,7%) детей подтверждена пневмококковая этиология внебольничной пневмонии (из них в 25 случаях диагноз подтвержден путем выявления антигена пневмококка в моче), у 18 (15,3%) пациентов — хламидийная. Гемофильная палочка и золотистый стафилококк определены у 6 (5,1%) и 8 (7,1%) детей соответственно. То, что в 50% случаев этиологию внебольничной пневмонии у детей школьного возраста определяла атипичная флора, в очередной раз доказывает необходимость типирования возбудителя во всех случаях поражения легочной паренхимы. Это позволит своевременно рационализировать тактику антибактериальной терапии внебольничной пневмонии и четко обосновать характер и длительность симптоматической терапии.

В связи с целью исследования все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от этиологии внебольничной пневмонии: в 1-ю вошли 28 детей с подтвержденной пневмококковой этиологией внебольничной пневмонии, во 2-ю группу — 90 пациентов с непневмококковой этиологией внебольничной пневмонии. Группу контроля составили 19 условно здоровых детей.

Как отмечалось ранее, в настоящем исследовании пневмококковая этиология пневмонии подтверждена одновременно как положительным тестом на наличие антигенов пневмококка в моче, так и высевом пневмококка из мокроты у 25 детей, у 3 детей при высева возбудителя из мокроты экспресс-тест дал отрицательный результат (эти дети включены в 1-ю группу), а в 2 случаях, наоборот, — при положительном результате экспресс-тестирования высева возбудителя в мокроте не определялось (этих детей не включали в 1-ю группу). У 27 детей результаты экспресс-тести-

рования и бактериального посева на пневмококк были отрицательными, что не позволяло отнести детей к группе с пневмококковой этиологией пневмонии.

Исследуемая выборка включала детей с различными морфологическими формами пневмонии: 62 ребенка с очаговыми и очагово-сливными вариантами пневмонии, 44 — с сегментарными и полисегментарными поражениями, 12 — с долевой (крупозной) пневмонией. Морфологические варианты пневмонии статистически значимо различались в зависимости от этиологии. Из 28 детей с пневмококковой этиологией внебольничной пневмонии у 10 отмечены долевые поражения, у 10 — сегментарные и полисегментарные, а у 8 — очаговые, т.е. пневмококковая инфекция протекала в большинстве случаев с массивными поражениями легочной паренхимы.

Углубленное клиническое обследование выявило у 26 детей с пневмококковой этиологией пневмонии клинически значимые интоксикационные и респираторные проявления: кашель, одышку смешанного характера, повышение температуры тела до фебрильной, снижение аппетита, вялость. При этом у всех пациентов аускультативно и перкуторно определялись симптомы локального поражения легочной паренхимы. У 20 детей (преимущественно с долевой формой пневмонии) имелось снижение насыщения (сатурации) крови кислородом до 91–93%.

Напротив, во 2-й группе клинические симптомы были выражены менее ярко, а стойкая локальная симптоматика при физикальном обследовании выявлена только у 1/3 пациентов. Снижение насыщения крови кислородом выявлено у только у 12 из 90 детей.

Анализ данных лабораторных исследований показал, что в 1-й группе у всех без исключения больных верифицировались характерные для бактериального процесса изменения общего анализа крови: увеличение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом. Во 2-й группе гематологические изменения были скудными (увеличение СОЭ отмечено только у 41 ребенка, а нейтрофильный лейкоцитоз — у 39 детей), что в отсутствие клинической симптоматики затрудняло установление диагноза. Таким образом, можно отметить отличительные особенности клинического течения внебольничной пневмонии пневмококковой и непневмококковой этиологии. Нами проведено сравнительное исследование уровня цитокинов у детей с внебольничной пневмонией пневмококковой и непневмококковой этиологии (см. таблицу).

Из таблицы видно, что средние уровни всех исследуемых интерлейкинов у детей с пневмониями достоверно превышали аналогичные значения у детей контрольной группы. Это подтверждает тезис, что активность межклеточных взаимодействий в условиях соматического благополучия находится на низком уровне. Сравнение показателей пациентов с внебольничной пневмонией пневмококковой

и непневмококковой этиологии показало, что уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и  $\alpha$ -ФНО) в 1-й группе имели тенденцию к более высоким значениям, чем у детей 2-й группы, а уровень ИЛ-8 у них был достоверно выше ( $p < 0,05$ ). Напротив, уровни противовоспалительного ИЛ-4 в 1-й группе имели тенденцию к более низким значениям.

### Обсуждение

Несмотря на то что по числу зарегистрированных случаев пневмококковые пневмонии у детей школьного возраста не занимают лидирующее положение, для них характерны наиболее тяжелые клинические варианты течения заболевания и большие объемы поражения легочной паренхимы. Массивные инфильтраты на рентгенограмме позволяют с большой долей вероятности предполагать пневмококковую этиологию внебольничной пневмонии, что определяет и соответствующую тактику антибактериальной терапии. По совокупности клинико-лабораторных и инструментальных признаков указанную группу внебольничных пневмоний можно по-прежнему отнести к «типичным», отвечающим «классическим» представлениям о легочном воспалении [23]. Предложенный алгоритм деления внебольничных пневмоний на пневмококковые и непневмококковые путем использования экспресс-тестирования в повседневной педиатрической практике позволит «отсекать» группу внебольничных пневмоний с тяжелым течением и своевременно и обоснованно назначать антибактериальные препараты. Показанная клиническая эффективность экспресс-тестов по верификации антигенов пневмококка в моче у детей сочетается с неинвазивностью данной методики, что исключает негативную реакцию ребенка, а быстрота и простота позволяют освоить тестирование любому практикующему врачу как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Продемонстрировано, что пневмонии, вызванные пневмококком, характеризуются более высокими уровнями провоспалительных цитокинов, что, наряду с манифестным клиническим течением, подтверждает высокую активность системных воспалительных реакций. Возможно, это связано с низким

контролем воспаления противовоспалительными цитокинами (ИЛ-4). Сложности цитокиновых взаимодействий и их многообразная роль в каскаде воспалительных реакций не позволяют дать однозначную оценку изменения их уровня при легочном воспалении. В целом ряде фундаментальных исследований доказано опосредованное или прямое бактерицидное действие отдельных интерлейкинов по отношению к целому ряду возбудителей пневмонии, в частности к *S. pneumoniae* [24]. При этом в эксперименте продемонстрирована роль  $\alpha$ -ФНО и ИЛ-4 в активации репаративных процессов в слизистой оболочке дыхательных путей. Таким образом, можно предположить, что тяжесть и даже прогноз течения легочного воспаления напрямую зависят от способности возбудителя индуцировать синтез этих цитокинов. В то же время известно, что значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов приводит к деструктивным или даже потенциально опасным реакциям иммунной системы (вплоть до летальных исходов).

Показано, что стертой клинической картине внебольничной пневмонии непневмококковой этиологии соответствуют и относительно более низкие уровни провоспалительных цитокинов. При этом уровень ИЛ-4 у таких больных был выше, что, по нашему мнению, в целом отражает относительную «сбалансированность» воспалительных реакций. Однако не исключено, что данный факт может определять также затяжное течение инфекционного процесса [25]. При этом, безусловно, оценка уровня цитокинов должна производиться с учетом фазы воспалительного процесса.

### Выводы

1. В этиологии внебольничной пневмонии у детей школьного возраста преобладают атипичные возбудители (более 50%). Внебольничные пневмонии пневмококковой этиологии выявлены в 23,7% случаев.
2. Метод экспресс-тестирования антигенов пневмококка в моче обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет своевременно и эффективно типировать возбудителя.
3. Внебольничные пневмонии, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, характеризуются относительно

Таблица. Динамика уровня ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и  $\alpha$ -ФНО у детей исследуемых групп

Table. Indicators of the dynamics of interleukin levels IL-1, IL-4, IL-8 and TNF- $\alpha$  in children of the studied groups (pg/ml)

Группа детей	Показатель, пг/мл			
	ИЛ-1	ИЛ-4	ИЛ-8	$\alpha$ -ФНО
1-я группа (пневмококковая этиология ВП; $n=28$ )	5,07 $\pm$ 0,42	35,13 $\pm$ 1,49	126,97 $\pm$ 4,54*	12,75 $\pm$ 1,33
2-я группа (непневмококковая этиология ВП; $n=90$ )	4,12 $\pm$ 0,34	46,84 $\pm$ 1,88	89,43 $\pm$ 2,91*	9,33 $\pm$ 1,24
Здоровые дети ( $n=19$ )	1,53 $\pm$ 0,27**	1,97 $\pm$ 0,74**	16,03 $\pm$ 1,87**	1,31 $\pm$ 0,68**

Примечание. ВП — внебольничная пневмония; ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 — интерлейкины-1, -4, -8;  $\alpha$ -ФНО — альфа-фактор некроза опухоли. \* —  $p < 0,05$  при сравнении показателей 1-й и 2-й групп; \*\* —  $p < 0,05$  при сравнении показателей 1-й и 2-й групп и здоровых детей.

большими объемами поражения легочной паренхимы, манифестным началом и тяжелым клиническим течением. При их развитии отмечается значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов. Внебольничные пневмонии непневмококковой этио-

логии имеют в большинстве случаев затяжное течение, стертую клиническую картину и по своей морфологии соответствуют очаговым. Повышение уровня цитокинов при них носит менее выраженный, но при этом более сбалансированный характер.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Круглякова Л.В., Бугаева Л.И. Амбулаторная пульмонология в современных отечественных рекомендациях и исследованиях. Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2019; 73: 98–111. [Kruglyakova L.V., Bugaeva L.I. Outpatient pulmonology in modern domestic recommendations and research. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya 2019; 73: 98–111. (in Russ.)] DOI: 10.36604/1998–5029–2019–73–98–111
2. ВОЗ. Информационный бюллетень 02.08.2019 [WHO. Newsletter 02.08.2019 (in Russ.)] <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs331/ru/> / Ссылка активна на 10.09.2024.
3. Маланичева Т.Г., Можгина С.С. Заболеваемость и возрастная структура внебольничной пневмонии у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 4: 127–134. [Malanicheva T.G., Mozhgina S.S. Morbidity and age structure of out-of-hospital pneumonia in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2017; 4: 127–134. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072–8107–2018–17–4–38–42
4. Малахов А.Б., Зинкевич А.П., Алискандиев А.М., Дронов И.А., Анджель А.Е., Коваленко И.В. и др. Внебольничная пневмония у детей: алгоритмы диагностики и антибактериальной терапии. Практическая пульмонология 2019; 2: 19–26. [Malakhov A.B., Zinkevich A.P., Aliskandiev A.M., Dronov I.A., Andzhel A.E., Kovalenko I.V. et al. Community-acquired pneumonia in children: algorithms for diagnosis and antibacterial therapy. Prakticheskaya pulmonologiya 2019; 2: 19–26. (in Russ.)]
5. Зайцев А.А. Внебольничная пневмония: диагностика, антимикробная терапия и вакцинопрофилактика. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение 2017; 6(23): 62–71. [Zaitsev A.A. Community-acquired pneumonia: diagnosis, antimicrobial therapy and vaccine prophylaxis. Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obucheniye 2017; 6(23): 62–71. (in Russ.)] DOI: 10.24411/2305–3496–2017–00006
6. Таточенко В.К. Внебольничные пневмонии у детей — проблемы и решения. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 1: 9–21. [Tatochenko V.K. Community-acquired pneumonia in children — problems and solutions. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2021; 1: 9–21. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–1–9–21
7. Мизерницкий Ю.Л. Макролиды в современной терапии внебольничной пневмонии у детей. Медицинский совет 2020; 18: 80–85. [Mizernitskiy Yu.L. Macrolides in modern therapy of community-acquired pneumonia in children. Meditsinskii sovet 2020; 18: 80–85. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2020–18–80–85
8. Пневмония внебольничная. Клинические рекомендации. 2022; 82. [Community-acquired pneumonia. Clinical recommendations. 2022; 82. (in Russ.)] [https://doc-way.ru/sites/default/files/2022–08/cr9\\_0.pdf](https://doc-way.ru/sites/default/files/2022–08/cr9_0.pdf) / Ссылка активна на 10.09.2024.
9. Маланичева Т.Г., Можгина С.С., Агафонова Е.В. Локальный цитокиновый профиль и цитологический статус у детей с внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сниженной резистентности организма. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 5: 139–143. [Malanicheva T.G., Mozhgina S.S., Agafonova E.V. Local cytokine profile and cytological status in children with community-acquired pneumonia occurring against the background of reduced body resistance. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2017; 5: 139–143. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–139–143
10. Ганиева М.Ш., Ефименко О.В., Маджидова Н.М., Урумбаева З.О., Обидова Б.А. Внебольничные пневмонии у детей: клинические, лабораторные и этиологические особенности. Экономика и социум 2022; 2–1(93): 254–263. [Ganieva M.Sh., Efimenko O.V., Majidova N.M., Urumbaeva Z.O., Obidova B.A. Community-acquired pneumonia in children: clinical, laboratory and etiological features. Ekonomika i sotsium 2022; 2–1(93): 254–263. (in Russ.)]
11. Сафуллин Т.Р., Вахитов Х.М., Нурмиева Э.Р. Диагностическая значимость определения антигена *S. pneumoniae* в моче у детей с внебольничной пневмонией. Трансляционная медицина 2021; 8(6): 59–63. [Safullin T.R., Vakhitov H.M., Nurieva E.R. Diagnostic significance of the determination of *S. pneumoniae* antigen in urine in children with community-acquired pneumonia. Translyatsionnaya meditsina 2021; 8(6): 59–63. (in Russ.)] DOI: 10.18705/2311–4495–2021–6–59–63
12. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа. Российское респираторное общество (2018). [Community-acquired pneumonia in children: prevalence, diagnosis, treatment, prevention. Scientific and practical program. Russian Respiratory Society (2018). (in Russ.)] <https://antimicrob.net/wp-content/uploads/2015-Vnebolnichnaya-pnevmoniya-u-detei%CC%86.pdf> / Ссылка активна на 10.09.2024.
13. Ахаева А.С. Анализ взаимосвязей уровня прокальцитонина при внебольничной пневмонии у детей. Медицина и экология 2017; 3(84): 84–87. [Akhaeva A.S. Analysis of the interrelationships of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in children. Meditsina i ekologiya 2017; 3(84): 84–87. (in Russ.)]
14. Воевода М.И., Рагино Ю.И., Николаев К.Ю., Харламова О.С., Е.М. Стахнева Е.М., Каштанова Е.В. и др. Новые аспекты использования белковых тканеспецифичных маркеров в оценке степени тяжести внебольничных пневмоний. Сибирский научный медицинский журнал 2019; 4: 93–98. [Voevoda M.I., Ragino Yu.I., Nikolaev K.Yu., Kharlamova O.S., Stakhneva E.M., Kashtanova E.V. et al. New aspects of the use of protein tissue-specific markers in assessing the severity of out-of-hospital pneumonia. Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal 2019; 4: 93–98. (in Russ.)] DOI: 10.15372/SSMJ20190412
15. Каштальян О.А., Ушакова Л.Ю. Цитокины как универсальная система регуляции. Медицинские новости 2017; 9: 3–7. [Kashatalyan O.A., Ushakova L.Y. Cytokines as a universal regulatory system. Meditsinskie novosti 2017; 9: 3–7. (in Russ.)]
16. Изюрова Н.В., Савочкина А.Ю., Узунова А.Н., Нохрин Д.Ю. Цитокиновый профиль при внебольничной пневмонии у детей. Медицинская иммунология 2022; 5: 943–953. [Izyurova N.V., Savochkina A.Yu., Uzunova A.N., Nokhrin D.Yu. Cytokine profile in community-acquired pneumonia in children. Meditsinskaya immunologiya

- 2022; 5: 943–953. (in Russ.)] DOI: 10.15789/1563–0625-CPI-2538
17. *Виткина Т.И., Сидлецкая К.А.* Роль интерлейкин-6 сигналинга в развитии системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких. Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2018; 69: 97–106. [Vitikina T.I., Sidletskaya K.A. The role of interleukin-6 signaling in the development of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya. 2018; 69: 97–106. (in Russ.)] DOI: 10.12737/article\_5b9858ead1b5e3.93619630
  18. *Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотилов Б.А., Тункин В.А., Баранова Н.И.* Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких. Медицинская иммунология 2019; 1: 89–98. [Trushina E.Yu., Kostina E.M., Molotilov B.A., Tipikin V.A., Baranova N.I. The role of cytokines IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Meditsinskaya immunologiya 2019; 1: 89–98. (in Russ.)] DOI: 10.15789/1563–0625–2019–1–89–98
  19. *Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С., Парфенюк В.К., Бондарь Н.В.* Роль супрессора цитокиновой сигнализации socs2 в регуляции провоспалительной активности клеток цельной крови после перенесенной инфекции нижних отделов респираторного тракта. Архив внутренней медицины 2022; 3(65): 212–220. [Bondar S.S., Terekhov I.V., Nikiforov V.S., Parfenyuk V.K., Bondar N.V. The role of the suppressor of cytokine signaling socs2 in regulating the proinflammatory activity of whole blood cells after infection of the lower respiratory tract. Arkhiv vnutrennei meditsiny 2022; 3(65): 212–220. (in Russ.)] DOI: 10.17816/CS492285
  20. *She Y.X., Yu Q.Y., Tang X.X.* Role of interleukins in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. Future Med Chem 2021; 7(1): 52. DOI: 10.1038/s41420–021–00437–9
  21. *Виткина Т.И., Сидлецкая К.А., Минева Е.Е.* Уровни сывороточного IL-4 и экспрессия его рецептора на Т-хелперах периферической крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Здоровье. Медицинская экология. Наука 2017; 4(71): 40–44. [Vitkina T.I., Sidletskaya K.A., Mineeva E.E. Serum IL-4 levels and expression of its receptor on peripheral blood T-helpers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka 2017; 4(71): 40–44. (in Russ.)] DOI: 10.31857/S102872210006449–8
  22. *Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С., Парфенюк В.К., Бондарь Н.В.* Влияние интерлейкина-21 на состояние внутриклеточных сигнальных механизмов в лейкоцитах у реконвалесцентов внебольничной пневмонии. Актуальные проблемы медицины 2022; 1: 28–38. [Bondar S.S., Terekhov I.V., Nikiforov V.S., Parfenyuk V.K., Bondar N.V. The effect of interleukin-21 on the state of intracellular signaling mechanisms in leukocytes in convalescents of community-acquired pneumonia. Aktual'nye problemy meditsiny 2022; 1: 28–38. (in Russ.)] DOI: 10.20514/2226–6704–2018–8–6–451–457
  23. *Вахитов Х.М., Сабирова Д.Р., Мизерницкий Ю.Л.* Внебольничная пневмония. Тактика врача-педиатра участкового (практическое руководство). 2-е изд. Редакторы: М.А. Школьникова, Ю.Л. Мизерницкий. М: ГЭОТАР-Медиа, 2022: 49–56. [Vakhitov Kh.M., Sabirova D.R., Mizernitsky Yu.L. Community-acquired pneumonia. Tactics of a district pediatrician (practical guide). 2nd ed. Editors M.A. Shkolnikova, Yu.L. Mizernitsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2022: 49–56. (in Russ.)]
  24. *Маркелова Е.В., Просекова Е.В., Недобыльский О.В.* Роль цитокинов в патогенезе пневмоний. Медицинская иммунология 2000; 4: 369–375. [Markelova E.V., Prosekova E.V., Nedobylsky O.V. The role of cytokines in the pathogenesis of pneumonia. Meditsinskaya immunologiya 2000; 4: 369–375. (in Russ.)]
  25. *Ешмолов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М.* Цитокины ФНО-а, ИФН-γ, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей. Детские инфекции 2018; 1: 17–22. [Eshmolov S.N., Sitnikov I.G., Melnikova I.M. Cytokines TNF-a, IFN-γ, IL-1, IL-4, IL-8 and their role in the immune response in infectious lesions of the central nervous system in children. Detskie infektsii 2018; 1: 17–22. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072–8107–2018–17–1–17–22

Поступила: 09.09.24

Received on: 2024.09.09

*Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030) и госзадания №0671–2020–0059.*

*The work was carried out using funds from the Strategic Academic Leadership Program of Kazan (Volga Region) Federal University (PRIORITY-2030) and state assignment No. 0671–2020–0059.*

**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.*

# Перспективы фармакотранскриптомных маркеров для прогнозирования эффективности микофеноловой кислоты у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом

В.П. Пахомова<sup>1</sup>, С.Л. Морозов<sup>1,2</sup>, В.Ю. Воинова<sup>1,2</sup>, А.Б. Шиманова<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

## The potential of pharmacotranscriptomic markers for predicting mycophenolic acid efficacy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome

V.P. Pakhomova<sup>1</sup>, S.L. Morozov<sup>1,2</sup>, V.Yu. Voinova<sup>1,2</sup>, A.B. Shimanova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for pediatrics and pediatric surgery, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Нефротический синдром — одна из самых частых гломерулопатий детского возраста. Примерно у 50% пациентов с нефротическим синдромом формируется зависимость от стероидной терапии, что требует включения схемы лечения селективной иммуносупрессивной терапии. Одним из перспективных препаратов стероидзависимого нефротического синдрома признана микофеноловая кислота, которая в настоящее время служит основой иммуносупрессивной терапии синдрома. В приведенном исследовании оценивается значение определения экспрессии генов, отвечающих за метаболизм микофеноловой кислоты, у пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом для поддержания стойкой клинико-лабораторной ремиссии заболевания. Продемонстрированы клиническая значимость и роль экспрессии генов *MDR1*, *UGT1A7*, *UGT1A9* и *UGT2B7* как потенциальных маркеров повышенного риска рецидивов. Это открывает перспективы применения транскриптомного подхода для выявления пациентов, нуждающихся в осторожном подборе фармакотерапии. Несмотря на полученные результаты, изменения в экспрессии метаболических ферментов представляют собой важный, но не единственный фактор эффективности терапии. На основе этих данных в будущем станет возможным разрабатывать стратегии мониторинга, направленные на индивидуализацию лечения и повышение его эффективности.

**Ключевые слова:** дети, нефротический синдром, микофеноловая кислота, *MDR1*, *UGT*, экспрессия, персонализированная медицина.

**Для цитирования:** Пахомова В.П., Морозов С.Л., Воинова В.Ю., Шиманова А.Б. Перспективы фармакотранскриптомных маркеров для прогнозирования эффективности микофеноловой кислоты у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(5): 65–74. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-65-74

Nephrotic syndrome is one of the most common glomerular diseases in childhood. It is known that about half of patients with nephrotic syndrome develop dependence on steroid therapy, which requires the inclusion of a treatment regimen of selective immunosuppressive therapy. Mycophenolic acid (MPA) has been identified as a promising drug for steroid-resistant nephrotic syndrome, and it forms the basis of immunosuppressive therapy for this condition. The present study evaluates the importance of determining the expression of genes responsible for the metabolism of mycophenolic acid in patients with steroid-dependent nephrotic syndrome to maintain stable clinical and laboratory remission of the disease. The article demonstrates the significance and role of *MDR1*, *UGT1A7*, *UGT1A9* and *UGT2B7* gene expression as potential markers of increased risk of relapses and opens up prospects for the use of a transcriptomic approach to identify patients who require careful selection of pharmacotherapy. Although the results obtained are promising, changes in the expression of metabolic enzymes are only one of several factors that contribute to the effectiveness of treatment. Based on these data, it may be possible in the future to develop personalized monitoring strategies that can help tailor treatment to individual patients and increase its effectiveness.

**Key words:** children, nephrotic syndrome, mycophenolic acid, *MDR1*, *UGT*, expression, personalized medicine.

**For citation:** Pakhomova V.P., Morozov S.L., Voinova V.Yu., Shimanova A.B. Prospects of pharmacotranscriptomic markers for predicting mycophenolic acid efficacy in children with steroid-dependent nephrotic syndrome. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(5): 65–74 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-65-74

© Коллектив авторов, 2024

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

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

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, зав. кафедрой общей и медицинской генетики медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова,

ORCID: 0000-0001-8491-0228

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Шиманова Александра Борисовна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0009-0005-2705-648X

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Нефротический синдром — одна из наиболее распространенных и сложных форм детских гломерулопатий, характеризующаяся массивной протеинурией, гиперлипидемией и выраженными отеками. Первые описания нефротического синдрома как самостоятельного заболевания появились в медицинской литературе в середине XIX века. С тех пор достигнут значительный прогресс в лечении: от простых симптоматических методов, таких как низкосолевого диеты и обертывания травяными экстрактами, до современных сложных фармакотерапевтических схем терапии [1, 2].

Главный прорыв в терапии нефротического синдрома произошел в середине XX века с открытием и началом применения глюкокортикостероидов [1]. Стероидные препараты хорошо зарекомендовали себя в клинической практике благодаря быстрому и эффективному устранению симптомов заболевания, что позволило достичь ремиссии при первом эпизоде нефротического синдрома у 80% детей и значительно снизило детскую смертность до 3% [3, 4]. В связи с этим в настоящее время стероидные препараты составляют основу терапии первичного нефротического синдрома, что нашло отражение как в зарубежных, так и отечественных клинических рекомендациях. Однако, несмотря на высокую эффективность глюкокортикостероидов, вскоре стало очевидно, что не все пациенты одинаково хорошо реагируют на стероидную терапию: появились описания стероидзависимых и стероидрезистентных форм, частота которых ежегодно увеличивается и в настоящее время превышает 31% [5]. Формирование стероидной зависимости или резистентности зачастую приводят к неоправданно длительной терапии стероидными препаратами, что приводит к тяжелым нежелательным последствиям терапии глюкокортикостероидами, включая ожирение, задержку роста, остеопороз, артериальную гипертензию, катаракту [3].

Невозможность использования стероидов как универсальной терапевтической схемы стимулировала поиск альтернативных методов лечения и привела к внедрению тактик на основе иммуносупрессивной терапии. В качестве таковой применяют ингибиторы кальциневрина (такролимус, циклоспорин), ингибиторы инозинмонофосфатдегидрогеназы (микофеноловая кислота), моноклональные антитела (ритуксимаб) и др. [6].

В настоящее время одним из наиболее распространенных препаратов второй линии в терапии нефротического синдрома является микрофеноловая кислота. Введение микрофеноловой кислоты в клиническую практику стало важным этапом в терапии нефротического синдрома, особенно для детей со стероидзависимыми и стероидрезистентными формами заболевания. Благодаря большой широте терапевтического действия, препарат продемонстрировал

хорошую эффективность при меньшем количестве побочных эффектов по сравнению с ингибиторами кальциневрина, что особенно важно в педиатрической нефрологии [7].

Фармакологическое действие микрофеноловой кислоты обусловлено ее способностью селективно ингибировать инозинмонофосфатдегидрогеназу (ИМФДГ) — ключевой фермент, необходимый для синтеза гуанозинового нуклеотида по пути *de novo*. В организме инозинмонофосфатдегидрогеназа представлена в виде двух изоформ: ИМФДГ-1, представленная в большинстве клеток, и ИМФДГ-2, преимущественно экспрессируемая в лимфоцитах. Микрофеноловая кислота ингибирует ИМФДГ-2 в 4–5 раз сильнее, чем ИМФДГ-1, что обуславливает более выражено цитостатическое действие на лимфоциты по сравнению с другими клетками [8].

Ингибирование инозинмонофосфатдегидрогеназы приводит к истощению запасов гуанозина в клетке, что ограничивает синтез ДНК и РНК и нарушает биосинтетические процессы, угнетая пролиферацию и функционирование клеток. Большинство клеток организма способно синтезировать пуриновые нуклеотиды альтернативным способом — по пути спасения. Однако Т- и В-лимфоциты зависимы от пути *de novo*, что позволяет микрофеноловой кислоте селективно воздействовать на лимфоциты, минимизируя риск побочных эффектов [9, 10]. Другой фармакологически значимый эффект ингибиторов инозинмонофосфатдегидрогеназы — снижение продукции иммуноглобулинов и воспалительных цитокинов, что приводит к уменьшению воспалительной реакции, часто сопровождающей повреждение гломерул при нефротическом синдроме [11]. Комплексное воздействие микрофеноловой кислоты на различные аспекты иммунного ответа делает ее эффективным средством для контроля рецидивов нефротического синдрома, особенно у детей со стероидзависимыми формами заболевания.

Одно из ключевых преимуществ микрофеноловой кислоты состоит в ее более благоприятном профиле безопасности, что особенно важно для детей, которым требуется длительная иммуносупрессивная терапия. В отличие от ряда других препаратов микрофеноловая кислота не обладает нефротоксичностью и не ассоциируется с развитием артериальной гипертензии или гипергликемии. Однако почти 50% пациентов, принимающих микрофеноловую кислоту, могут сталкиваться с побочными эффектами, включая анемию, лейкопению и желудочно-кишечные расстройства, что требует пристального наблюдения за пациентами [12, 13].

Значительной проблемой в применении микрофеноловой кислоты остается высокая вариабельность ее фармакокинетики и фармакодинамики: пациенты, получающие одинаковые дозы препарата, могут демонстрировать разные клинические результаты.

Лечение микофеноловой кислотой часто сопровождается фармакокинетическим мониторингом. Однако известно, что достижение оптимальных уровней препарата на ранних этапах лечения коррелирует с лучшими клиническими исходами. Это подчеркивает важность точного подбора дозы на начальных этапах терапии для повышения ее эффективности [12, 14].

На фармакокинетику и фармакодинамику микофеноловой кислоты у детей могут влиять различные факторы, включая возраст, тип заболевания, сопутствующая терапия и генетические особенности. В последнее время все больше внимания уделяется фармакогенетическим подходам, направленным на поиск полиморфизмов или изменений в активности генов, которые могут быть связаны с изменением метаболизма и эффективности препарата.

Идентификация генов-кандидатов, уровень экспрессии которых возможно использовать для прогнозирования реакции на микофеноловую кислоту, имеет важное клиническое значение. В качестве потенциальных молекулярных маркеров, как правило, рассматриваются гены, кодирующие ферменты, которые участвуют в транспорте, метаболизме или механизмах действия препарата. Поиск таких маркеров требует детального изучения фармакокинетических и фармакодинамических путей препарата в организме.

В клинической практике микофеноловую кислоту, как правило, принимают перорально в виде сложного эфира — микофенолата мофетила, (ММФ) или натриевой соли — микофенолата натрия (МФН), что способствует улучшению биодоступности.

После приема микофенолата мофетила препарат быстро всасывается в кишечнике и гидролизруется до микофеноловой кислоты карбоксилэстеразами энтероцитов и гепатоцитов. В дальнейшем микофеноловая кислота проходит через вторую фазу метаболизма в гепатоцитах, где подвергается глюкуронированию ферментами семейства уридин-5-дифосфат-глюкуронозилтрансфераз (UGT). К основным UGT, вовлеченным в этот процесс, относятся UGT1A7 и UGT1A9: эти ферменты преобразуют микофеноловую кислоту в малоактивный МФК-глюкуронид.

Другой важный фермент из группы UGT — UGT2B7, преобразующий микофеноловую кислоту в ацил-МФК-глюкуронид (ацилглюкуронид микофеноловой кислоты; ацМФКГ), который обладает токсичными свойствами и индуцирует высвобождение цитокинов из лейкоцитов. Предполагается, что он обуславливает ряд побочных эффектов, включая токсичность в отношении желудочно-кишечного тракта. В плазме пациентов, получающих микофенолата мофетил, также обнаруживаются другие метаболиты: фенольный и ацильный глюкозиды и деметилированный метаболит, образующиеся в малых количествах под действием цитохромов печени [8, 12].

Выведение микофеноловой кислоты происходит преимущественно с мочой в виде МФК-глюкуронида. Метаболиты также выделяются в желчь с помощью транспортных белков MRP2 и в меньшей степени MDR1. После этого они подвергаются энтерогепатической рециркуляции, в ходе которой вновь деконъюгируют до микофеноловой кислоты в кишечнике и реабсорбируются [13].

Метаболизм микофеноловой кислоты имеет важное клиническое значение, так как активность и уровень экспрессии таких белков, как UGT, MRP2 и MDR1, может значительно варьировать у разных пациентов, что потенциально влияет на концентрацию активной микофеноловой кислоты в крови и, соответственно, на эффективность терапии. Так, продемонстрировано, что экспрессия гена *MDR1* может влиять на фармакокинетику и фармакодинамику такролимуса, однако подобной оценки в контексте микофеноловой кислоты не проводилось [12]. Предполагается, что увеличенная экспрессия ферментов семейства UGT может приводить к быстрому превращению микофеноловой кислоты в ее малоактивные формы и снижать терапевтическое действие препарата. В то же время сниженная активность UGT может приводить к повышению уровня микофеноловой кислоты в крови и повышать риск развития нежелательных эффектов.

Множество исследований подтвердили, что полиморфизмы в генах, кодирующих белки семейства UGT, могут существенно влиять на метаболизм микофеноловой кислоты. Так, в крупном метаанализе, проведенном М. Takuathung и соавт. (2021) [15], подтверждено влияние ряда полиморфизмов в генах *UGT1A9*, *UGT1A8*, *UGT2B7* и *SLCO1B1* на фармакокинетику микофеноловой кислоты. Эти генетические вариации подчеркивают необходимость персонализированного подхода к лечению и мониторинга уровня микофеноловой кислоты в крови для достижения оптимального терапевтического эффекта при минимальных побочных реакциях [15].

Другими исследователями были изучены полиморфизмы, влияющие на экспрессию *UGT1A9* и *UGT2B7*. Например, носители аллелей rs2741045 и rs2741046 демонстрируют значительно более высокую экспрессию *UGT1A9* в печени по сравнению с носителями дикого типа. У лиц с полиморфизмом *UGT2B7* rs7438135 наблюдается повышенный уровень ацМФКГ, а носители 79G>A демонстрируют снижение каталитической активности UGT2B7 в 2,5–7 раз [16]. В исследовании М.С. Жоу и соавт. [17] (2010), изучавших влияние полиморфизмов UGT на фармакокинетику микофеноловой кислоты, установлено, что генетические факторы объясняют около 10% вариативности фармакокинетики. Это свидетельствует о важности учета не только генотипа пациента, но и других факторов, влияющих на экспрессию генов [17, 18].

Современная медицина все больше ориентируется на принципы персонализированной терапии, в которой фармакогенетические подходы признаны перспективными для оптимизации выбора лекарственных препаратов и индивидуализации их дозировок. Понимание вклада генетических факторов в фенотип в количественном выражении признано важным аспектом разработки персонализированных стратегий лечения. Помимо молекулярно-генетического анализа полиморфизмов, влияющих на первичную структуру белков, предлагается систематическое использование экспрессии для количественной оценки роли этих факторов в транскрипции и процессинге мРНК. Приводим фрагмент большого исследования, направленного на определение значения экспрессии генов *UGT* и *MDR1* как фармако-транскриптомных маркеров эффективности микофеноловой кислоты у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом.

**Цель исследования:** оценка роли определения экспрессии генов, отвечающих за метаболизм микофеноловой кислоты, у пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом для поддержания стойкой клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

#### Характеристика детей и методы исследования

В период 2021–2023 гг. на базе отделения нефрологии научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева проводилось открытое кагортное проспективное сравнительное нерандомизированное в исследование, посвященное оценке эффективности использования микофеноловой кислоты у пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом. Все дети, вошедшие в исследование, в качестве иммуносупрессивной терапии принимали микофеноловую кислоту. При этом для оценки эффективности терапии микофеноловой кислотой оценивалась частота рецидивов заболевания за 12 мес.

В исследование были включены 44 пациента в возрасте от 1 до 18 лет, которым был диагностирован идиопатический нефротический синдром. Критерием включения было наличие стероидзависимого нефротического синдрома, определяемого как возникновение двух последовательных рецидивов заболевания на фоне терапии преднизолоном или в течение 2 нед после отмены глюкокортикостероидов.

В группе было 24 (54,6%) мальчика и 20 (45,4%) девочек. На момент исследования средний возраст детей составлял  $9 \pm 4,1$  года: девочек —  $8,9 \pm 3,8$  года, мальчиков —  $9 \pm 4,4$  года. Возраст манифестации нефротического синдрома у детей составил  $5,2 \pm 3,2$  года: у мальчиков  $5,3 \pm 3,1$  года и у девочек  $6,2 \pm 3,4$  года. У большинства детей стероидная зависимость формировалась через  $17,8 \pm 10,3$  мес от начала манифестации заболевания.

Всем детям проведено общее лабораторное и инструментальное обследование, включающее клинический анализ крови, общий анализ мочи, суточную экскрецию белка с мочой, биохимический анализ крови, ультразвуковые исследования почек, определение функционального состояния почек. Для оценки эффективности лечения микофеноловой кислотой пациентам проводили исследование экспрессии генов *MDR1*, *UGT1A7*, *UGT1A9*, *UGT2B7*, при этом использовали 5 мкл очищенного образца РНК при концентрации 20 нг/мкл. Гибридизацию с молекулярными зондами Reporter CodeSet и Capture ProbeSet, а также работу с приборами Prep Station и Digital Analyzer выполняли в соответствии с протоколами, предоставленными производителем. Полученные данные об экспрессии генов выражены в условных единицах (число молекул РНК на объем образца в запуске). Предварительную обработку данных и контроль качества осуществляли с использованием программного обеспечения nSolver (NanoString Technologies, США).

Кроме того, всем детям, вошедшим в исследование, определяли концентрацию микофеноловой кислоты в крови не менее через 7 дней от начала терапии. Количественное определение микофеноловой кислоты в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Для анализа отбирали образцы плазмы крови в пробирку с К2-ЭДТА. Процедура пробоподготовки плазмы крови включала несколько этапов: к образцу плазмы 200 мкл добавляли 600 мкл метанола и 570 мкл ацетонитрила, перемешивали на шейкере при 2200 об/мин в течение 2 мин, затем центрифугировали в течение 10 мин при скорости 13 000 об/мин и потом переносили по 300 мкл надосадочного слоя в микропланшет на 96 лунок для анализа на хроматографической системе.

Хроматографическая система включала жидкостной хроматограф модели LC-30AD с системой автоматического ввода образцов SIL-30AC, термостатом колонки модели CTO-20AC и дегазатором модели DGU-20A5R (Shimadzu). Разделение осуществлялось на хроматографической колонке Phenomenex Kinetex EVO C18, 2,6  $\mu$ m, 50\*2.1 mm (P/N 00B-4725-AN) с предколонкой для ВЭЖХ Phenomenex Kinetex EVO C18, 2,6  $\mu$ m (P/N AJ0-9298). Детектирование осуществлялось на масс-спектрометре AB Sciex Triple Quad 5500+ с электрораспылительной ионизацией. Обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Analyst и SciexOS.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) с применением общепринятых параметрических и непараметрических методов анализа. Все статистические тесты выполняли с использованием двусторонних критериев и уров-

Таблица. Концентрация микофеноловой кислоты в крови и уровень экспрессии генов *MDR1*, *UGT1A7*, *UGT1A9*, *UGT2B7* у детей со стероидзависимым нефротическим синдромом

Table. Blood mycophenolic acid concentration level and expression level of *MDR1*, *UGT1A7*, *UGT1A9*, *UGT2B7* genes in children with steroid-dependent nephrotic syndrome

Группа	Число детей	Концентрация микофеноловой кислоты, мкг/мл	Уровень экспрессии генов, усл. ед.			
			<i>MDR1</i>	<i>UGT1A7</i>	<i>UGT1A9</i>	<i>UGT2B7</i>
I. Стойкая ремиссия	23	4,61 [3,33; 5,82]	133,0 [91,94; 159,6]	2,96 [2,13; 3,81]	2,21 [1,36; 3,24]	1,82 [1,00; 2,24]
II. Рецидивирующее течение	21	1,40 [0,94; 2,35]	119,6 [105,8; 142,6]	5,18 [3,46; 10,24]	4,61 [3,46; 9,98]	5,04 [3,56; 11,05]
$P_{I-II}$		0,0001*	0,4	0,0014*	0,0032*	0,0001*

Примечание. \* — достоверные различия при сравнении пациентов со стойкой клинико-лабораторной ремиссией заболевания и пациентов с рецидивами заболевания.

нем достоверности 0,05, значения  $p$  рассчитывали с точностью до двух десятичных знаков. Графическое оформление результатов выполнено с использованием программного пакета GraphPad Prism 8.0.2 (GraphPad Software Inc., США).

### Результаты исследования

Все дети, вошедшие в исследование, принимали микофеноловую кислоту, при этом ее дозировка составляла 1090 [900; 1230] мг/1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела. Дозировка в группе детей со стероидзависимым нефротическим синдромом, имеющих рецидивы нефротического синдрома, составляла 1100 [900; 1440] мг/1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела, а у детей со стойкой клинико-лабораторной ремиссией заболевания — 1024 [900; 1200] мг/1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела. Между группами достоверной разницы в дозировке принимаемого препарата не получено ( $p=0,7$ ; рис. 1).

Кроме того, у всех детей с нефротическим синдромом, входящих в исследование, определяли концентрацию препарата в крови в  $C_0$  и экспрессию генов *MDR1*, *UGT1A7*, *UGT1A9*, *UGT2B7*. Результаты представлены отдельно, как у детей, имеющих рецидивы заболевания, так и у детей со стойкой клинико-лабораторной ремиссией (см. таблицу).

У детей со стойкой клинико-лабораторной ремиссией заболевания концентрация микофеноловой кислоты была достоверно выше (в 3,3 раза), чем у детей, которые имели рецидивы заболевания. При сравнении исследуемых групп методом сравнения множественных независимых групп Краскела–Уоллиса получены достоверные различия между концентрацией микофеноловой кислоты в крови у пациентов со стойкой клинико-лабораторной ремиссией нефротического синдрома и у детей, имеющих рецидивы заболевания ( $p=0,0001$ ; рис. 2). Кроме оценки достоверных различий концентрации микофеноловой кислоты в крови у пациентов исследуемых групп, проведен корреляционный анализ Спирмена для оценки степени связи концентрации микофеноловой кислоты и частоты рецидивов за 12 мес иммуносупрессивной терапии. В результате установлена

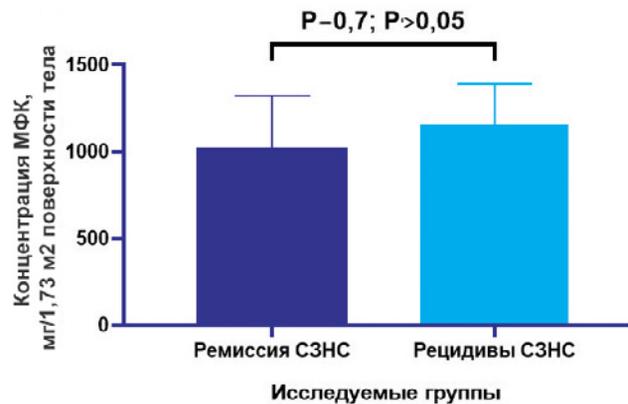


Рис. 1. Концентрация микофеноловой кислоты (МФК) у детей с рецидивами стероидзависимого нефротического синдрома (СЗНС) и без таковых.

Fig. 1. Mycophenolic acid concentration in children with and without relapses of the disease.

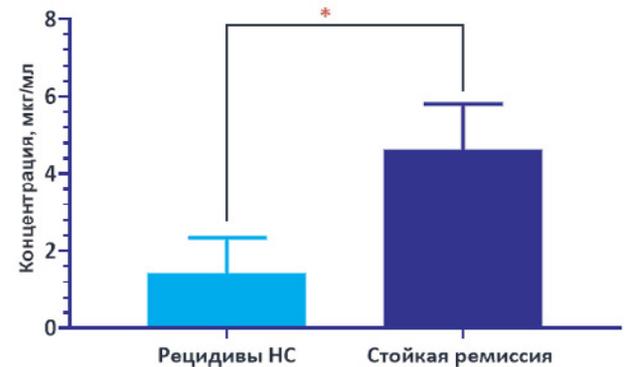


Рис. 2. Разница между концентрацией микофеноловой кислоты в крови у пациентов со стойкой клинико-лабораторной ремиссией и рецидивами нефротического синдрома (НС). Верхние границы столбцов — медиана; вертикальные линии — 95% доверительный интервал; \* — достоверная разница при  $p<0,0001$ .

Fig. 2. Difference between blood mycophenolic acid concentration levels in patients with persistent clinical and laboratory remission and relapses of nephrotic syndrome.

Upper boundaries of columns — median; vertical lines — 95% confidence interval; \* — significant difference at  $p<0.0001$ .

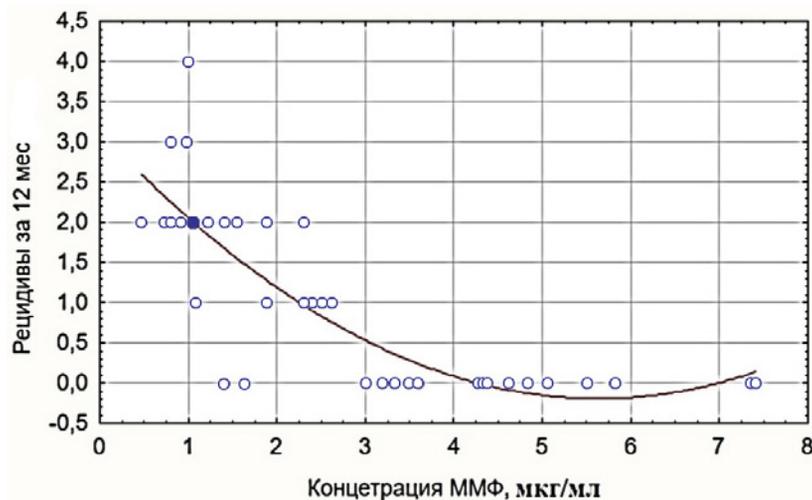


Рис. 3. Связь концентрации микофеноловой кислоты (ММФ) в крови и частоты рецидивов нефротического синдрома.

Fig. 3. Relationship between the level of mycophenolic acid concentration in the blood and the frequency of relapses of nephrotic syndrome.

прямая тесная связь концентрации микофеноловой кислоты и частоты рецидивов нефротического синдрома ( $r=0,64$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 3).

В качестве потенциальных маркеров эффективности микофеноловой кислоты у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом мы рассматриваем экспрессию генов *MDR1*, *UGT1A7*, *UGT1A9*, *UGT2B7*. Установлено, что экспрессия гена *MDR1* не демонстрирует статистически значимых различий между пациентами с рецидивирующим течением заболевания и пациентами, находящимися в стойкой ремиссии (рис. 4, а). Наиболее значимые результаты получены при оценке экспрессии генов *UGT*. В ходе анализа выявлено, что уровень экспрессии

гена *UGT1A7* (в 1,8 раза) у пациентов с рецидивами нефротического синдрома был достоверно выше, чем у пациентов, которые имели стойкую клинико-лабораторную ремиссию заболевания ( $p=0,0014$ ; рис. 4, б). Та же закономерность отмечается и при оценке экспрессии генов *UGT1A9* и *UGT2B7*, уровень которых был достоверно выше у пациентов, имеющих рецидивы заболевания: в 2,1 ( $p=0,0032$ ) и 2,8 ( $p<0,0001$ ) раза соответственно (рис. 4, в, г).

С целью оценки взаимосвязи концентрации микофеноловой кислоты в крови и уровнем экспрессии генов *UGT1A7*, *UGT1A9*, *UGT2B7* у исследуемых пациентов проведен корреляционный анализ Спирмена, в результате которого установлена прямая связь уров-

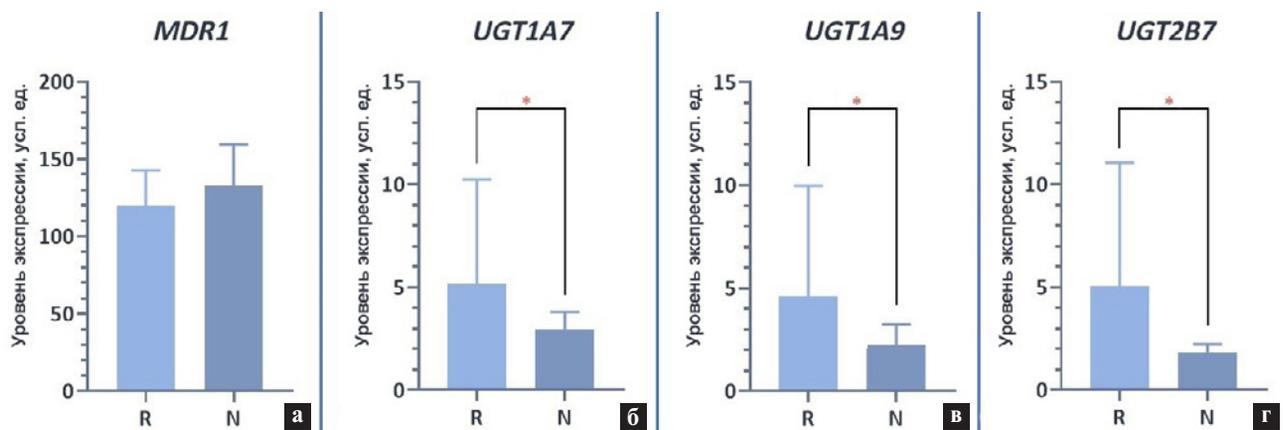


Рис. 4. Результаты оценки экспрессии исследуемых генов у пациентов, получающих терапию микофеноловой кислотой, со стойкой клинико-лабораторной ремиссией и рецидивами нефротического синдрома.

R — рецидивы нефротического синдрома; N — стойкая клинико-лабораторная ремиссия заболевания; верхние границы столбцов — медиана; вертикальные линии — 95% доверительный интервал; \* — достоверная разница при  $p<0,01$ ; \*\* — достоверная разница при  $p<0,0001$ .

Fig. 4. Results of the expression assessment of the studied genes in patients receiving mycophenolic acid therapy with persistent clinical and laboratory remission and relapses of nephrotic syndrome.

R — relapses of nephrotic syndrome; N — persistent clinical and laboratory remission of the disease; upper boundaries of the columns — median; vertical lines — 95% confidence interval; \* — significant difference at  $p<0,01$ ; \*\* — significant difference at  $p<0,0001$ .

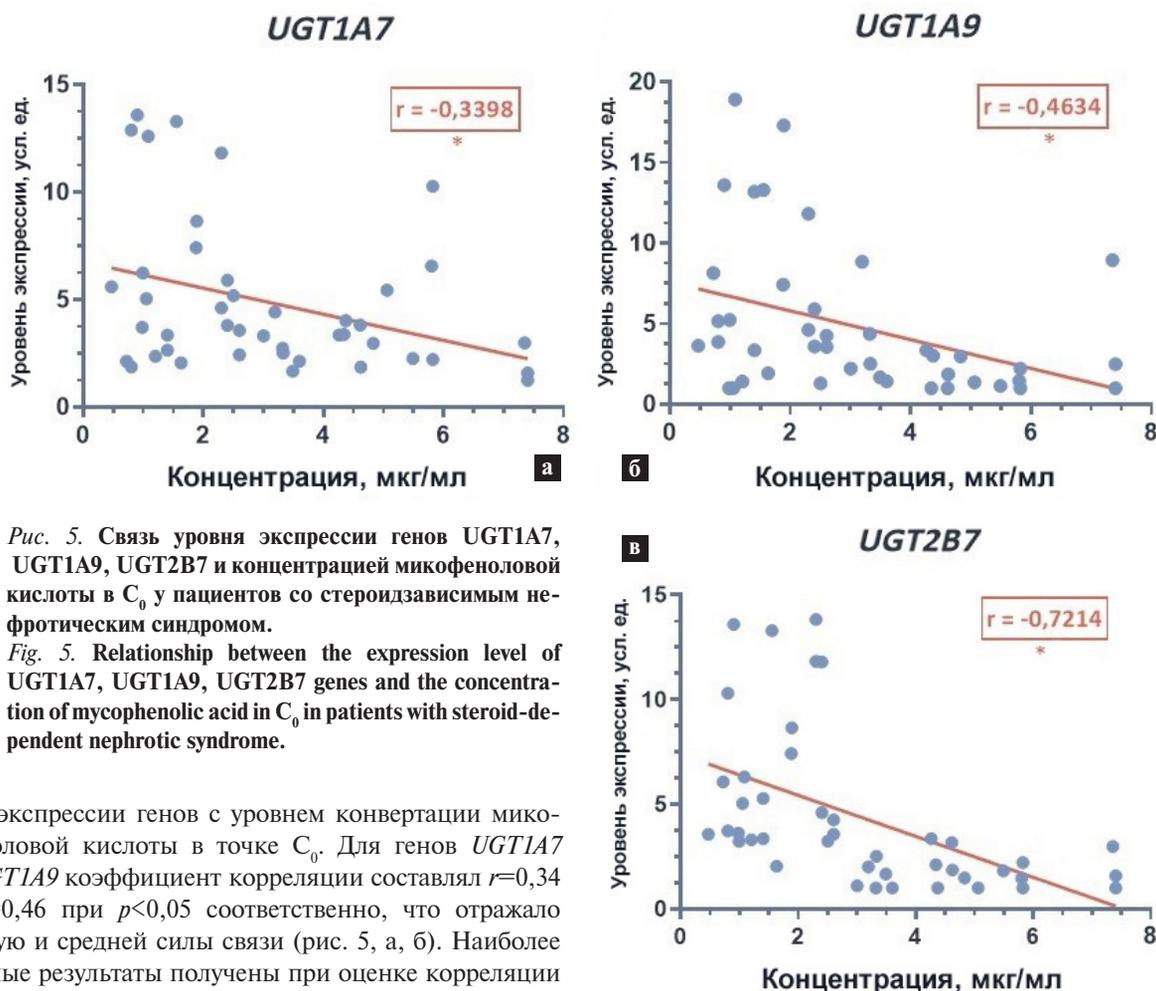


Рис. 5. Связь уровня экспрессии генов *UGT1A7*, *UGT1A9*, *UGT2B7* и концентрацией микофеноловой кислоты в  $C_0$  у пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом.

Fig. 5. Relationship between the expression level of *UGT1A7*, *UGT1A9*, *UGT2B7* genes and the concentration of mycophenolic acid in  $C_0$  in patients with steroid-dependent nephrotic syndrome.

ней экспрессии генов с уровнем конвертации микофеноловой кислоты в точке  $C_0$ . Для генов *UGT1A7* и *UGT1A9* коэффициент корреляции составлял  $r=0,34$  и  $r=0,46$  при  $p<0,05$  соответственно, что отражало слабую и средней силы связи (рис. 5, а, б). Наиболее важные результаты получены при оценке корреляции экспрессии гена *UGT2B7*, который демонстрировал сильную связь ( $r=0,72$ ;  $p<0,05$ ; рис. 5, в).

### Обсуждение

В ходе исследования проанализировано влияние уровней экспрессии гена *MDR1* и генов, кодирующих *UGT*, на фармакокинетику микофеноловой кислоты у детей, страдающих стероидзависимым нефротическим синдромом. Полученные данные свидетельствуют, что экспрессия гена *MDR1* не демонстрирует статистически значимых различий между пациентами с рецидивирующим течением заболевания и пациентами, находящимися в стойкой ремиссии. Из этого следует, что экспрессия *MDR1*, по-видимому, не играет ведущую роль в определении фармакокинетики микофеноловой кислоты у пациентов данной категории. Отсутствие корреляции между уровнем экспрессии *MDR1* и концентрацией микофеноловой кислоты в крови также подтверждает этот вывод.

*MDR1*, также известный как Р-гликопротеин, участвует в транспорте и выведении различных лекарственных веществ через клеточные мембраны. Хотя роль *MDR1* в метаболизме таких препаратов, как преднизолон, циклоспорин и такролимус, подтверждена и хорошо изучена, вклад этого фермента в метаболизм микофеноловой кислоты остается

не столь значительным. Существующие данные литературы о роли *MDR1* в метаболизме микофеноловой кислоты неоднозначны. Основным белком, ответственным за транспорт микофеноловой кислоты через клеточные мембраны, является *MRP2*, кодируемый геном *ABCC2*, хотя известно, что микофеноловая кислота также может быть субстратом и для *MDR1* [17–20]. В нашем предыдущем исследовании, включавшем пациентов с различными формами нефротического синдрома, экспрессия *MDR1* достоверно отличалась между группами. Однако в настоящем исследовании, сосредоточенном на анализе пациентов со стероидзависимым нефротическим синдромом, такие различия не подтверждены [18]. Корреляционный анализ также не выявил статистически значимой связи между уровнем экспрессии *MDR1* и концентрацией активной формы микофеноловой кислоты в крови. Эти результаты укрепляют гипотезу о минимальном влиянии *MDR1* на метаболизм микофеноловой кислоты в контексте нефротического синдрома у детей.

В отличие от гена *MDR1*, анализ экспрессии генов, кодирующих *UGT*, выявил статистически значимые различия между группами пациентов по всем трем изученным трансферазам. Повышенная экс-

прессия генов *UGT1A7*, *UGT1A9*, *UGT2B7* у пациентов с рецидивирующим течением нефротического синдрома сопровождается снижением концентрации микофеноловой кислоты в крови. Это указывает на ключевую роль глюкуронирования в метаболизме микофеноловой кислоты и, соответственно, в эффективности терапии.

Ранее в литературе отмечалась корреляция между уровнем экспрессии ферментов UGT и активностью глюкуронирования, что привело к возникновению предположений о влиянии экспрессии этих ферментов на метаболизм микофеноловой кислоты. Установлено, что экспрессия генов UGT в гепатоцитах взрослых людей демонстрирует значительную межиндивидуальную вариабельность, достигая 17-кратного различия, а активность глюкуронирования может отличаться в 9,5 раза [21]. Таким образом, была сформулирована гипотеза, что высокая экспрессия этих генов ведет к более эффективному глюкуронированию и ускоряет выведение микофеноловой кислоты, снижая концентрацию биологически активной формы препарата в крови, что приводит к уменьшению эффективности препарата. Полученные нами результаты поддерживают эту гипотезу и подчеркивают биохимическую значимость уридин-5-дифосфат-глюкуронилтрансфераз.

Следует отметить, что хотя коэффициенты корреляции указывают на статистически значимую связь между уровнем экспрессии генов *UGT* и концентрацией микофеноловой кислоты, они не всегда полностью объясняют клинические исходы у всех пациентов. Среди пациентов с низкой концентрацией микофеноловой кислоты в крови наблюдались случаи низкой экспрессии *UGT*, что указывает на наличие других факторов, влияющих на метаболизм и эффективность терапии. Например, в исследовании D. Yар. и соавт. [22] (2020), изучавших факторы, влияющие на фармакокинетику микофеноловой кислоты у пациентов с волчаночным нефритом, установлено, что площадь под кривой (AUC<sub>0–12</sub>) коррелировала с гематологическими показателями, уровнем иммуноглобулинов и инфекциями.

Кроме того, следует учитывать, что фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных средств изменяется с возрастом, и некоторые исследователи связывают это в том числе с онтогенетическими изменениями экспрессии ключевых метаболических ферментов. Так, уровни экспрессии многих *UGT* достигают уровней взрослых только к 10 годам, что, ввиду особенностей нашей выборки, могло повлиять на полученные нами результаты [7]. Кроме того, большую роль могут играть полиморфизмы, влияние на фармакокинетику которых может быть связано не только с изменением экспрессии *UGT*, но и с такими факторами, как изменение сродства фермента к микофеноловой кислоте или изменение метаболической активности фермента [21, 23].

Дополнительным аспектом в контексте нефротического синдрома может быть влияние глюкокортикоидов, которые могут индуцировать экспрессию *UGT* в гепатоцитах. Полученные нами данные о роли UGT как одного из факторов клинической неэффективности микофеноловой кислоты могут свидетельствовать о необходимости с осторожностью применять микофенолат мофетил и микофеноловую кислоту у пациентов, ранее получавших лечение глюкокортикоидными препаратами [17].

Таким образом, наши результаты свидетельствуют, что, хотя экспрессия генов *UGT* играет важную роль в фармакокинетики микофеноловой кислоты, она не единственный фактор, определяющий клинический исход. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода к лечению и мониторингу, учитывающего как генетические, так и биохимические и клинические показатели для оптимизации терапии стероидзависимого нефротического синдрома у детей.

Несмотря на то что наибольший вклад в глюкуронирование микофеноловой кислоты вносит фермент *UGT1A9*, наше исследование показало наиболее сильную корреляцию между экспрессией и концентрацией для *UGT2B7*. Это может быть связано с тем, что у детей экспрессия *UGT2B7* относительно выше, чем *UGT1A9*, что изменяет вклад этих ферментов в конъюгацию микофеноловой кислоты [24]. Кроме того, ацМФКГ, образующийся под действием *UGT2B7*, фармакологически активен и оказывает токсическое действие, включающее высвобождение медиаторов воспаления, что также может быть клинически значимым фактором риска развития рецидивов [25]. Наши результаты подтверждают роль *UGT2B7* как одного из ключевых факторов, влияющих на стероидную зависимость и риск рецидивов, однако полезными будут дальнейшие исследования, направленные на определение связи экспрессии *UGT2B7* с частотой нежелательных явлений.

Прогностическая значимость наших результатов может быть использована для разработки персонализированных терапевтических схем. Пациенты с высокой экспрессией генов уридин-5-дифосфат-глюкоронилтрансфераз могут быть более подвержены риску рецидивов, что делает их потенциальными кандидатами для корректировки дозировки или пересмотра схемы терапии. Целесообразность подобного подхода обусловлена тем, что своевременный оптимальный подбор терапии для пациентов с нефротическим синдромом может снизить частоту рецидивов и улучшить долгосрочный прогноз заболевания. Это особенно важно для детской популяции, в которой терапия должна быть максимально безопасной и эффективной.

Полученные нами данные имеют важное практическое значение для внедрения методов персонализированной медицины в клиническую практику.

Возможность прогнозирования рецидивов на основе экспрессии генов *UGT* открывает новые перспективы в лечении детей с нефротическим синдромом, позволяя адаптировать терапию под транскриптомные особенности пациента. Однако следует понимать, что изменения транскриптомного профиля — лишь один из факторов низкой эффективности терапии, и будущие методы подбора и мониторинга терапии требуют комплексного подхода. Кроме того, для успешного внедрения фармакотранскриптомных методик в клиническую практику необходимы дальнейшие крупные исследования с участием многоцентровых выборок, а также использование расширенных панелей генетических маркеров. Такие исследования помогут глубже понять механизмы, лежащие в основе стероидной зависимости и рецидивов, и создать более точные инструменты для прогнозирования клинических исходов.

### Заключение

Полученные нами данные опровергли значение гена *MDR1* в определении фармакокинетики и исходов терапии микофеноловой кислотой у детей с нефротическим синдромом, одновременно выявив, что повышенная экспрессия генов *UGT1A7*, *UGT1A9* и *UGT2B7* ассоциируется с рецидивирующим течением

заболевания. Это свидетельствует о важности рассмотрения указанных генов как потенциальных маркеров повышенного риска рецидивов и открывает перспективы применения транскриптомного подхода для выявления пациентов, нуждающихся в осторожном подборе фармакотерапии. Однако мы также отмечаем, что изменения в экспрессии метаболических ферментов представляют собой важный, но не единственный фактор низкой эффективности терапии. На основе этих данных в будущем станут возможным разрабатывать стратегии мониторинга, направленные на индивидуализацию лечения и повышение его эффективности. Будущие исследования должны быть ориентированы на создание комплексных моделей, объединяющих данные о генетике, транскриптомике, фармакокинетики и клинических исходах. Это позволит значительно улучшить точность прогнозирования реакции на лечение и создать более эффективные и безопасные терапевтические подходы для пациентов с нефротическим синдромом в педиатрической практике. Таким образом, интеграция фармакотранскриптомики в клиническую практику представляет собой маленький, но важный шаг на пути к персонализированной медицине и повышению качества медицинской помощи в педиатрической нефрологии.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Pal A., Kaskel F. History of Nephrotic Syndrome and Evolution of its Treatment. *Front Pediatr* 2016; 4: 56. DOI: 10.3389/fped.2016.00056
2. Cameron J.S., Hicks J. The origins and development of the concept of a “nephrotic syndrome”. *Am J Nephrol* 2002; 22(2–3): 240–247. DOI: 10.1159/000063768
3. Hahn D., Samuel S.M., Willis N.S., Craig J.C., Hobson E.M. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 2020(8): CD001533. DOI: 10.1002/14651858.CD001533.pub6
4. Морозов С.Л., Курсова Т.С., Петросян Э.К., Пирузиева О.Р., Длин В.В. Микофенолата мофетил в терапии первичного нефротического синдрома у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2023; 68(2): 22–28. [Morozov S.L., Kursova T.S., Petrosyan E.K., Piruzieva O.R., Dlin V.V. Mycophenolate mofetil in the treatment of primary nephrotic syndrome in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2023; 68(2): 22–28. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–2–22–28
5. Banaszak B., Banaszak P. The increasing incidence of initial steroid resistance in childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(6): 927–932. DOI: 10.1007/s00467–011–2083–7
6. Морозов С.Л., Длин В.В., Садыков А.Р., Воронкова А.С., Сухоруков В.С. Механизмы резистентности к иммуносупрессивной терапии у пациентов с нефротическим синдромом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(4): 19–24. [Morozov S.L., Dlin V.V., Sadykov A.R., Voronkova A.S., Sukhorukov V.S. Mechanisms of resistance to immunosuppressive therapy in patients with nephrotic syndrome. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2017; 62(4): 19–24. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–4–19–24
7. Filler G., Alvarez-Ellas A.C., McIntyre C., Medeiros M. The compelling case for therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil therapy. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(1): 21–29. DOI: 10.1007/s00467–016–3352–2
8. Lamba V., Sangkuhl K., Sanghavi K., Fish A., Altman R.B., Klein T.E. PharmGKB summary: mycophenolic acid pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2014; 24(1): 73–79. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000010
9. McMurray R.W., Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil: selective T cell inhibition. *Am J Med Sci* 2002; 323(4): 194–196. DOI: 10.1097/00000441–200204000–00005
10. Hedstrom L. IMP dehydrogenase: structure, mechanism, and inhibition. *Chem Rev* 2009; 109(7): 2903–2928. DOI: 10.1021/cr900021w
11. Jonsson C.A., Carlsten H. Mycophenolic acid inhibits inosine 5'-monophosphate dehydrogenase and suppresses immunoglobulin and cytokine production of B cells. *Int Immunopharmacol* 2003; 3(1): 31–37. DOI: 10.1016/s1567–5769(02)00210–2
12. Betonico G.N., Abudd-Filho M., Goloni-Bertollo E.M., Pavarino-Bertelli E. Pharmacogenetics of mycophenolate mofetil: a promising different approach to tailoring immunosuppression? *J Nephrol* 2008; 21(4): 503–509
13. Michelon H., König J., Durrbach A., Quteineh L., Verstuyft C., Furlan V. et al. SLC01B1 genetic polymorphism influences mycophenolic acid tolerance in renal transplant recipients. *Pharmacogenomics* 2010; 11(12): 1703–1713. DOI: 10.2217/pgs.10.132
14. Kiberd B.A., Lawen J., Fraser A.D., Keough-Ryan T., Belitsky P. Early adequate mycophenolic acid exposure is associated with less rejection in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4(7): 1079–1083. DOI: 10.1111/j.1600–6143.2004.00455.x

15. *Na Takuathung M., Sakuludomkan W., Koonrungsesomboon N.* The Impact of Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mycophenolic Acid: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Pharmacokinet* 2021; 60(10): 1291–1302. DOI: 10.1007/s40262–021–01037–7
16. *Meng H.Y., Luo Z.H., Hu B., Jin W.L., Yan C.K., Li Z.B. et al.* SNPs affecting the clinical outcomes of regularly used immunosuppressants. *Pharmacogenomics* 2018; 19(5): 495–511. DOI: 10.2217/pgs-2017–0182
17. *Joy M.S., Boyette T., Hu Y., Wang J., La M.* Effects of uridine diphosphate glucuronosyltransferase 2B7 and 1A7 pharmacogenomics and patient clinical parameters on steady-state mycophenolic acid pharmacokinetics in glomerulonephritis. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66(11): 1119–30. DOI: 10.1007/s00228–010–0846–x
18. *Морозов С.Л., Пахомова В.П., Войнова В.Ю.* Профиль экспрессии генов, ассоциированных со стероидной зависимостью, у детей с идиопатическим нефротическим синдромом. *Практическая медицина* 2024; 22(3): 57–62. [*Morozov S.L., Pakhomova V.P., Voinova V.Yu.* Expression profile of genes associated with steroid dependence in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Prakticheskaya medicina* 2024; 22(3): 57–62. (in Russ.)] DOI: 10.32000/2072–1757–2024–3–57–62
19. *Bergan S., Brunet M., Hesselink D.A., Johnson-Davis K.L.* Personalized Therapy for Mycophenolate: Consensus Report by the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Ther Drug Monit* 2021; 43(2): 150–200. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000871
20. *Wang J., Figurski M., Shaw L.M., Burckart G.J.* The impact of P-glycoprotein and Mrp2 on mycophenolic acid levels in mice. *Transpl Immunol* 2008; 19(3–4): 192–196. DOI: 10.1016/j.trim.2008.05.009
21. *Rosso Felipe C., de Sandes T.V., Sampaio E.L., Park S.I., Silva H.T., Jr, Medina Pestana J.O.* Clinical impact of polymorphisms of transport proteins and enzymes involved in the metabolism of immunosuppressive drugs. *Transplant Proc* 2009; 41(5): 1441–1455. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.03.024
22. *Yap D.Y.H., Tam C.H., Yung S., Wong S., Tang C.S.O., Mok T.M.Y. et al.* Pharmacokinetics and pharmacogenomics of mycophenolic acid and its clinical correlations in maintenance immunosuppression for lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(5): 810–818. DOI: 10.1093/ndt/gfy284
23. *Bernard O., Guillemette C.* The main role of UGT1A9 in the hepatic metabolism of mycophenolic acid and the effects of naturally occurring variants. *Drug Metab Dispos* 2004; 32(8): 775–778. DOI: 10.1124/dmd.32.8.775
24. *Rong Y., Jun H., Kiang T.K.L.* Population pharmacokinetics of mycophenolic acid in paediatric patients. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87(4): 1730–1757. DOI: 10.1111/bcp.14590
25. *Djebli N., Picard N., Rérolle J.P., Le Meur Y., Marquet P.* Influence of the UGT2B7 promoter region and exon 2 polymorphisms and comedications on Acyl-MPAG production in vitro and in adult renal transplant patients. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17(5): 321–330. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32801430f8

Поступила: 03.09.24

Received on: 2024.09.03

*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.*

## Фено-генотипические особенности детей с семейной гиперхолестеринемией

Д.И. Садыкова<sup>1-3</sup>, Е.С. Слестникова<sup>1-3</sup>, Л.Ф. Галимова<sup>1,3</sup>, Е.И. Шагимарданова<sup>2</sup>,  
Р.Р. Нигматуллина<sup>1</sup>, К.Р. Салахова<sup>1,2</sup>, Ч.Д. Халиуллина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ФГАО ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

<sup>3</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

## Phenotypic and genotypic features of children with familial hypercholesterolemia

D.I. Sadykova<sup>1-3</sup>, E.S. Slastnikova<sup>1-3</sup>, L.F. Galimova<sup>1,3</sup>, E.I. Shagimardanova<sup>2</sup>, R.R. Nigmatullina<sup>1</sup>,  
K.R. Salakhova<sup>1,2</sup>, Ch.D. Khaliullina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

<sup>3</sup>Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Дислипидемия — метаболическое нарушение, при котором изменяется соотношение концентрации липидных частиц в крови, сопровождается множеством транзиторных состояний и заболеваний в детском возрасте. Нарушения липидного обмена у детей делятся на две группы по своей этиологии: первичные, наследуемые от родителей (или возникшие de novo) и вторичные, приобретенные в течение жизни. Наиболее распространенное, преимущественно моногенно-наследуемое заболевание, проявляющееся клинически значимым повышением концентрации липопротеидов крови — семейная гиперхолестеринемия. Однако у детей с установленным диагнозом показатели липидного состава крови могут различаться. Одним из факторов, определяющих более высокие показатели липидограммы у детей с семейной гиперхолестеринемией, может быть носительство мутаций в гене аполипопротеина E.

Цель исследования. Изучение фено-генотипических особенностей у детей с семейной гиперхолестеринемией.

Материал и методы. Детям с клиническим диагнозом «семейная гиперхолестеринемия» проведено секвенирование ДНК на мутации в генах *LDLR*, *APOB*, *LDLRAP1*, *APOE*.

Результат. У детей с семейной гиперхолестеринемией наиболее часто выявляется носительство полиморфизма с.388Т>С в гене *ApoE* (g.45411941Т>С, p.Cys130Arg, rs429358). Кроме того, у 24,1% детей обнаружено изолированное носительство различных гаплотипов *ApoE*, которые служат факторами риска развития дислипидемии. У детей с патогенной мутацией, характерной для семейной гиперхолестеринемии, и носительством полиморфизмов в гене *ApoE* уровень липопротеидов низкой плотности оказался статистически значимо выше, чем у носителей.

Заключение. Носительство различных полиморфизмов в гене *ApoE* у детей с семейной гиперхолестеринемией может приводить к повышению и без того высоких уровней липопротеидов низкой плотности и общего холестерина.

**Ключевые слова:** дети, семейная гиперхолестеринемия, аполипопротеин E, гиперхолестеринемия, атеросклероз.

**Для цитирования:** Садыкова Д.И., Слестникова Е.С., Галимова Л.Ф., Шагимарданова Е.И., Нигматуллина Р.Р., Салахова К.Р., Халиуллина Ч.Д. Фено-генотипические особенности детей с семейной гиперхолестеринемией. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69(5): 75–81. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-75-81

Dyslipidemia is a metabolic disorder in which the ratio of lipid particles in the blood changes. It is often associated with other conditions and diseases during childhood. Lipid metabolism disorders in children can be divided into two categories: primary, which are inherited from parents or occur de novo, and secondary, which occur during life. Familial hypercholesterolemia is the most common type of primary disorder, characterized by an increase in blood lipoprotein levels. However, the lipid composition in children with established familial hypercholesterolemia can vary. One factor that may contribute to higher lipid levels in these children is the presence of mutations in the apolipoprotein E gene.

Purpose of the study was to investigate the phenotypic and genotypic features of children with familial hypercholesterolemia in order to better understand this condition.

Materials and methods. Children with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia underwent DNA sequencing to identify mutations in genes related to *LDLR*, *APOB*, *LDLRAP1*, and *APOE* genes.

Results. Children with familial hypercholesterolemia most often carry the polymorphism c.388T>C in the ApoE gene (g.45411941T>C, p.Cys130Arg, rs429358). Also, 24.1% of children were found to be isolated carriers of various ApoE haplotypes, which are risk factors for dyslipidemia. In children with a pathogenic mutation characteristic of familial hypercholesterolemia and carriage of polymorphisms in the ApoE gene, the LDL level was statistically higher compared to non-carriers.

Conclusion. Carriage of various polymorphisms in the ApoE gene in children with familial hypercholesterolemia may lead to an increase in the already elevated levels of LDL and total cholesterol.

**Key words:** children, familial hypercholesterolemia, apolipoprotein E, hypercholesterolemia, atherosclerosis.

**For citation:** Sadykova D.I., Slastnikova E.S., Galimova L.F., Shagimardanova E.I., Nigmatullina R.R., Salakhova K.R., Khaliullina Ch.D. Phenotypic and genotypic characteristics of children with familial hypercholesterolemia. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69(5): 75–81 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-75-81

Семейная гиперхолестеринемия — генетическое заболевание, которое приводит к ранней инвалидизации и смертности среди работоспособного населения в виду развития ранней атеросклеротической

болезни сосудов, а также острого коронарного синдрома, ишемического инсульта. Распространенность среди населения в мире в среднем составляет около 1 случая на 311 человек, при этом ежегодно рожда-

ются 45 тыс. детей с данным диагнозом, но только 2,1% взрослым с семейной гиперхолестеринемией диагноз был выставлен до 18 лет [1].

К сожалению, определение уровня липидов в крови у детей не входит в стандарты обследования детей в декретированные сроки в Российской Федерации. В 2019 г. опубликованы Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии, в которых был выделен отдельный раздел по детству [2]. Руководствуясь ими, у ребенка с дислипидемией, независимо от возраста, необходимо тщательно собрать семейный анамнез, анамнез жизни, а также провести ряд инструментально-лабораторных исследований. Диагноз семейной гиперхолестеринемии у детей младше 16 лет устанавливается на основе британских критериев «Simon Broome Registry», которые зарекомендовали себя лучше остальных [1]. Наиболее точный современный метод диагностики семейной гиперхолестеринемии — секвенирование ДНК на характерные патогенные мутации в генах *LDLR*, *LDLRAP1*, *APOB*, *PCSK9*. При анализе крупнейшего Европейского регистра пациентов с семейной гиперхолестеринемией FHSC (Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration) выяснено, что у 10 099 из (89,9%) 11 235 детей диагноз окончательно установлен после применения ДНК-тестирования [1].

Среди вторичных заболеваний, характеризующихся дислипидемией, известны такие, как нефротический синдром при гломерулонефрите, ожирение и избыточная масса тела, метаболический

синдром, анорексия, гипотиреоз, сахарный диабет 1-го и 2-го типов. В отдельную подгруппу можно выделить наследственные заболевания с повышением уровня липидов, например лизосомные болезни накопления (болезнь Гоше, Нимана–Пика, дефицит лизосомной кислой липазы, мукополисахаридозы), муковисцидоз, гликогенозы. Кроме того, прием лекарственных препаратов некоторых групп может оказать существенное влияние на липидный состав крови у ребенка, среди них глюкокортикостероиды, бета-адреноблокаторы, препараты для антиретровирусной терапии, ретиноиды [3–5]. Однако наличие вторичной дислипидемии не исключает наследственных нарушений липидного обмена у того же пациента [3].

В некоторых случаях у детей, имеющих клинические критерии семейной гиперхолестеринемии, генетическое исследование не обнаруживает мутации, характерной для данного диагноза, в то же время у них отсутствует какое-либо вторичное заболевание, прием лекарственных средств, которые могли бы привести к нарушению липидного обмена. В большом количестве исследований описана роль носительства полиморфизмов гена аполипопротеина E (*APOE*) у пациентов с дислипидемией. Наличие определенных вариантов в гене *APOE* клинически проявляется повышением уровня липидных ремнантов (общего холестерина и триглицеридов) и риска развития атеросклеротической болезни сосудов. В тяжелых случаях у пациентов развиваются тубероэруптивные ксантомы, особенно в области локтей и колен, плоские ксантомы в кожных складках рук и запястий. Большинство случаев представлены гомозиготными по изоформе E2 аллелями гена *APOE*.

Помимо изоформы E2, существуют и изоформы E3, E4, которые в разных вариациях сочетаются друг с другом и с E2. Данные вариации называют гаплотипами, например E2E2, E3E3, E4E4, а также существуют гетерозиготные варианты: E2E3, E3E4 и E2E4. Носители *APOE4* демонстрируют более высокие уровни атерогенных липопротеидов в плазме. Структурная характеристика изоформ *APOE* показала, что конформация *APOE4* отличается от *APOE2* и *APOE3* [6]. На долю *APOE* приходится 1–8,3% общей дисперсии холестерина липопротеидов низкой плотности [7].

**Цель исследования:** изучение фено-генотипических особенностей у детей с семейной гиперхолестеринемией.

#### Характеристика детей и методы исследования

Проведено наблюдательное, поперечно-аналитическое исследование. Первый этап включал отбор детей в целевую группу. Критерием включения были соответствие критериям Simon Broome Registry [2] и диагноз вероятной семейной гиперхолестеринемии ( $n=248$ ).

На втором этапе дети из целевой группы были обследованы в целях выявления вторичных заболе-

© Коллектив авторов, 2024

**Адрес для корреспонденции:** Садыхова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, зав. научно-исследовательской лабораторией «Генетика и клиника липидного обмена человека» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000–0002–6662–3548 e-mail: sadykovadi@mail.ru

Сластникова Евгения Сергеевна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, детский кардиолог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0002–1732–7443

Салахова Карина Равилевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–7327–7025

Халиуллина Чулпан Данилевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–6667–7725

Нигматуллина Разина Рамазановна — д.б.н., проф. кафедры нормальной физиологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4686–1231

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Галимова Лилия Фаридовна — д.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, зав. отделением ультразвуковой диагностики Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0001–5576–5279

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

Шагимарданова Елена Ильясовна — к.б.н., доц. кафедры зоологии и общей биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000–0003–2339–261X

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

ваний или состояний, а также приема лекарственных препаратов некоторых групп, которые могли бы привести к дислипидемии. Из исследования исключены дети с такими вторичными заболеваниями, как сахарный диабет 1-го и 2-го типов, гипотиреоз, ожирение, излишняя масса тела, нервная анорексия.

На третьем этапе исследования всем детям проведены секвенирование ДНК с помощью кастомной панели, а также интерпретация полученных данных. Дизайн панели проводили с помощью специального программного обеспечения NimbleDesign (Roche), на основе которого произведен синтез специфичных зондов. Дизайн зондов — ключевой этап для дальнейшего таргетного секвенирования генов, ассоциированных с семейными гиперхолестеринемиями. При оптимальном дизайне панели необходимых для исследования генов можно достичь хорошего покрытия геномных регионов чтениями, включая «трудные» регионы, и достичь высокого выхода захвата этих регионов при гибридизации. Поскольку на первом этапе решено проводить таргетное обогащение с использованием технологии Nimblegene SeqCap (Roche), то для дизайна зондов использовали программное обеспечение Nimble Design со специально разработанным для этой технологии алгоритмом. Входными данными для дизайна в этой программе служат краткие названия генов (генные номенклатуры HGNC) или геномные координаты. В панель вошли 4 гена, мутации в которых наиболее характерны для семейной гиперхолестеринемии (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*), а также ген, кодирующий аполипопротеин E — *APOE*.

Обследование детей также включало сбор анамнеза жизни, акушерского анамнеза, данных, полученных в антенатальный и перинатальный периоды, сведения о отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, которые были получены в личной беседе с родителями во время обследования; данные о перенесенных заболеваниях, сведения о вредных привычках, занятиях физической культурой и спортом, дополнительных учебных нагрузках; сведения о диете; объективный осмотр: жалобы, антропометрия (измерение массы и длины тела); оценку физического развития проводили в соответствии со стандартами Всемирной организации здравоохранения по исследованию физического развития детей — WHO Growth Reference (при помощи программ для персональных компьютеров WHO Anthro и WHO AnthroPlus). Проводился осмотр специалистами (офтальмолог, нефролог, невропатолог, эндокринолог, гастроэнтеролог).

**Статистические методы.** Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке. Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводили

с использованием программы IBM SPSS Statistics v.27 (разработчик — IBM Corp.). Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению. Ввиду нормальности распределения применяли методы параметрического анализа. Результаты представлены в виде средних арифметических величин (*M*) и стандартных отклонений (*SD*). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей.

## Результаты и обсуждение

Всего в целевую группу включены 220 детей с клиническим диагнозом «вероятная семейная гиперхолестеринемия». Все дети соответствовали критериям Simone Broome Registry Criteria. Средний возраст обследованных составил  $11 \pm 4,2$  года, при этом минимальный возраст обследуемого был 2 года, максимальный — 17 лет. Мальчики составили 45,9% ( $n=101$ ), девочки — 54,1% ( $n=119$ ).

Всем детям проведено генетическое тестирование (рис. 1). У 86 (39,1%) детей ДНК-тестирование не обнаружило ни одной мутации и/или полиморфизма в исследованных генах. Это может быть связано с наличием патогенных вариантов либо в регуляторных областях этих генов (промоторы, энхансеры), либо в других генах, связь которых с семейной гиперхолестеринемией в настоящее время не установлена, либо с полигенной формой семейной гиперхолестеринемии.

Диагноз «гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия» был генетически подтвержден у 69 (31,4%) детей в виду обнаружения у них патогенных и вероятно патогенных вариантов. В группе преобладали гетерозиготы ( $n=64$ ; 92,8%), двойные гетерозиготы имелись в 5 (7,2%) случаях — биаллельная семидоминантная гиперхолестеринемия. У детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией уровень общего холестерина составил 7,39 (6,82–7,77) ммоль/л, липопротеидов низкой плотности — 5,12 (4,44–5,53) ммоль/л.

Мутация в гене *LDLR* обнаружена у 49 (22,3%) обследованных детей, из них 23 девочки и 26 мальчиков. Средний возраст пациентов с патогенной гетерозиготной мутацией в гене *LDLR* составил  $12 \pm 4$  года.

Наиболее распространенным вариантом мутации в гене *LDLR* оказался  $g.11221373G>A$  (с.986G>A, р.Cys329Tyr); он обнаружен у 12 из 49 детей из 9 семей. Вторым по распространенности был вариант  $g.11218156C>G$  (с.906C>G, р.Cys302Trp., rs879254716), который выявлен у 8 из 49 человек из 6 семей. Кроме того, среди обнаруженных патогенных мутаций в гене *LDLR* зарегистрированы варианты (табл. 1).

Среди 49 детей, у которых обнаружены мутации в гене *LDLR*, встречались как носительство моногенной мутации только в этом гене ( $n=25$ ), так и различные сочетания с вариантами в других исследованных генах ( $n=24$ ). Мутация в гене *LDLR* наиболее часто сочеталась с мутациями в гене *APOE* ( $n=25$ ).

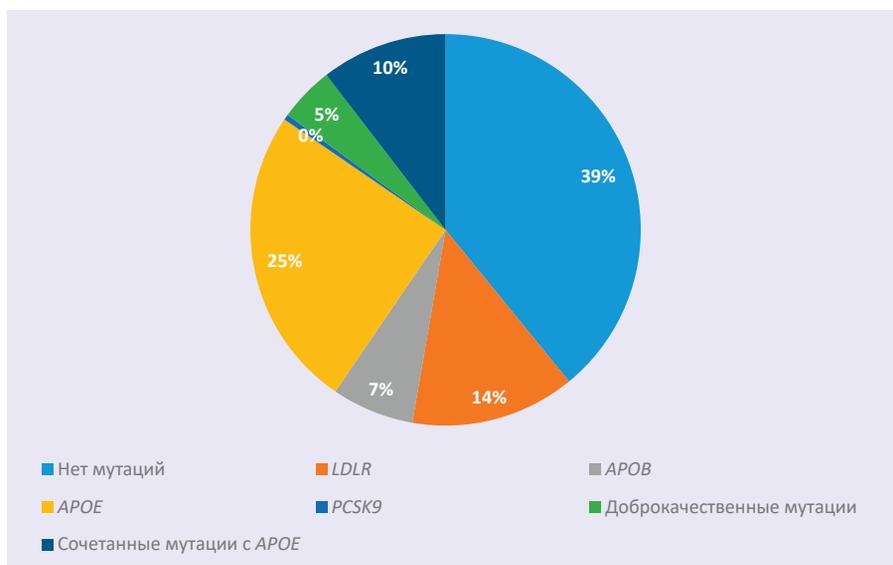


Рис. 1. Результаты генетического тестирования у детей (n=220).

Fig. 1. Results of genetic testing in children (n=220).

Таблица 1. Варианты патогенных мутаций в гене LDLR, выявленные у пациентов целевой группы

Table 1. Variants of pathogenic mutations in LDLR gene detected in patients of the target group

Нуклеотидный код	HGVSc (NM_000041.4)	HGVSp (NP_000032.1)	Число детей
g.11221373G>A	c.986G>A	p.Cys329Tyr	13
g.11218156C>G	c.906C>G	p.Cys302Trp	8
g.11223944G>A	c.1187–10G>A	–	4
g.11223969T>A	c.1202T>A	p.Leu401His	3
g.11222315G>C	c.1186G>G(C)	p.Gly396Arg	3
g.11227604G>A	c.1775G>A	p.Gly592Glu	2
g.11213430A>T	c.281A>T	p.Asp94Val	2
g.11221364C>G	c.977C>G	p.Ser326Cys	1
g.11216247G>A	c.665G>A	p.Cys222Tyr	1
g.11216240_11216245delCCCGAC	c.658_663delCCCGAC	p.Pro220_Asp221del	1
g.11216060T>G	c.478T>G	p.Cys160Gly	1
g.11216033G>C	c.451G>C	p.Ala151Pro	1
g.11215978_11215979delGG	c.396_397delGG	p.Asp133Leufs*46	1
g.11238761G>A	c.2389G>A	p.Val797Met	1
g.11231154C>T	c.2096C>T	p.Pro699Leu	1
g.11227676T>C	c.1845+2T>G	–	1
g.11224326G>A	c.1474G>A	p.Asp492Asn	1
g.11230789_11230791delTCA	c.1868TCA[1]	p.Ile624del	1
g.11216204G>A	c.622G>A	p.Glu208Lys	1
g.11231112C>T	c.2054C>T	p.Pro685Leu	1
g.11215913C>T	c.331C>T	p.Gln111Ter	1

Примечание. HGVSc – Human Genome Variation Society coding sequence name; HGVSp (NP\_000032.1) – Human Genome Variation Society protein sequence name.

Патогенные варианты мутаций в гене *APOB* обнаружены у 10 (4,6%) из 220 детей. По половой принадлежности группа разделилась поровну — 5 мальчиков и 5 девочек, при этом 2 из них были родными братьями. Еще у 8 детей обнаружено гетерозиготное носительство доброкачественного варианта.

Наиболее распространенным патогенным вариантом мутации в гене *APOB* был g.21229160C>T (с.10580G>A, p.Arg3527Gln, rs5742904), он обнаружен у 10 детей. Второе по распространенности место занимает патогенный вариант g.21252534G>A (с.1594C>T, p.Arg532Trp), который выявлен в 5 случаях. У 8 из 26 детей, у которых обнаружили мутацию в гене *APOB*, вариант был классифицирован как имеющий неизвестное клиническое значение. Кроме того, среди обнаруженных мутаций в гене *APOB* были зарегистрированы варианты (табл. 2). Патогенные варианты в генах *PCSK9*, *LDLRAP1* в гетерозиготной форме выявлены у 2 детей с семейной гиперхолестеринемией.

Наибольшую подгруппу из общего числа обследованных составляют дети с изолированными полиморфизмами в гене *APOE* — 61 (27,7%) ребенок из целевой группы. У 6 из них зарегистрированы полиморфизмы гена *APOE* с протективным характером, а у 55 — варианты, выступающие фактором риска развития дислипидемии.

Наиболее распространенным ( $n=50$ ) вариантом в гене *APOE* у обследованных детей был с.388T>C (g.45411941T>C, p.Cys130Arg), описанный в базах данных как фактор риска развития дислипидемии. Вторым во распространенности ( $n=5$ ) был вариант, также считающийся фактором риска с.526C>T (g.45412079C>T, p.Arg176Cys) в гене *APOE*.

Носительство полиморфизма в гене *APOE* в 23 (10,5%) случаях сочеталось с наличием патогенного варианта в каком-либо из исследованных генов (рис. 2).

Аполипопротеин Е относится к плеоморфным белкам. Описано несколько изоформ, которые различаются из-за специфических изменений

в последовательности белка. Эти изменения являются полиморфизмами, и изоформы известны как  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  и  $\epsilon 4$  (или E2, E3 и E4), причем изоформу  $\epsilon 3$  считают канонической, или изоформой дикого типа. Показано, что носители изоформы apoE4 имеют относительно более высокий уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, а также несколько повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом, по сравнению с носителями наиболее распространенной изоформы apoE3. Некоторые исследования большой популяции показали, что носители генотипа  $\epsilon 4/\epsilon 4$  (гомозиготный вариант p. Cys130Arg) имели средний уровень общего холестерина  $5,4 \pm 1,1$  ммоль/л и средний уровень липопротеидов низкой плотности  $3,4 \pm 0,9$  ммоль/л, а носители  $\epsilon 3/\epsilon 4$  (гетерозиготный вариант p. Cys130Arg) — более низкие уровни липопротеидов низкой плотности. Таким образом, наличие этой  $\epsilon 4$ -вариации, по крайней мере, в одном аллеле связано с увеличением уровня холестерина в крови [8]. В нашем исследовании данный вариант с.388T>C (p.Cys130Arg) обнаружен у 10 пациентов, при этом средние уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности у них составили 9,1 и 6,64 ммоль/л соответственно.

Изоформа ApoE2 в этом гене связана с медленным распадом липопротеидов промежуточной плотности в липопротеиды низкой плотности, что может приводить к снижению уровня холестерина в плазме и повышению уровня триглицеридов. Этот эффект зависит от пенетрантности гена и является линейным; следовательно, гомозиготные индивидуумы (E2/E2) имеют более низкий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности и немного более высокий уровень триглицеридов, чем носители E2/E3 или других генотипов. Данный вариант с.526C>T (p.Arg176Cys) найден у 3 детей, 2 из которых имели верифицированную семейную гипер-

Таблица 2. Варианты мутаций в гене *APOB*, выявленные у пациентов целевой группы

Table 2. Mutation variants in the *APOB* gene detected in patients of the target group

Нуклеотидный код	HGVSc (NM_000041.4)	HGVSp (NP_000032.1)	Число детей
g.21229160C>T	c.10580G>A	p.Arg3527Gln	10
g.21252534G>A	c.1594C>T	p.Arg532Trp	5
g.21229929C>T	c.9811G>A	p.Gly3271Ser	4
g.21228647C>T	c.11093G>A	p.Arg3698Lys	1
g.21241933C>T	c.3052G>A	p.Ala1018Thr	1
g.21234224A>G	c.5516T>C	p.Ile1839Thr	1
g.212336993T>C	c.6047A>G	p.Asp2016Gly	1
g.21258576C>T	c.698G>A	p.Arg233His	1
g.21231464T>C	c.8276A>G	p.Tyr2759Cys	1
g.21229857A>G	c.9883T>C	p.Tyr3295His	1

холестеринемии. При этом уровни липидов у всех 3 пациентов были в пределах нормы: холестерин липопротеидов низкой плотности — 5,44 ммоль/л (норма до 3,0 ммоль/л), общий холестерин — 7,85 ммоль/л (при норме до 4,4 ммоль/л), холестерин липопротеидов высокой плотности — 1,73 ммоль/л (при норме до 1,7 ммоль/л).

У детей с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, обусловленной мутацией в гене *LDLR* и носительством какого-либо гаплотипа в гене *APOE*, уровень липопротеидов низкой плотности был выше, чем у детей только с носительством гаплотипа (табл. 3). Выявлено также статистически значимое повышение уровня липопротеидов низкой плотности у пациентов с гетерозиготной мутацией в гене *LDLR* и наличием  $\epsilon 4/\epsilon 4$  в сравнении с детьми

только с  $\epsilon 4/\epsilon 4$  ( $p=0,026$ ) и при сравнении гетерозигот по *LDLR* и носителей  $\epsilon 3/\epsilon 4$  в сравнении с детьми только с  $\epsilon 3/\epsilon 4$  ( $p=0,034$ ).

В нашем исследовании в 34,1% случаев генетически был подтвержден диагноз «семейная гиперхолестеринемия, гетерозиготная форма». Спектр мутаций в генах, ассоциированных с семейной гиперхолестеринемией, у пациентов аналогичен таковому в других регионах России и Европы. Наиболее распространенным вариантом мутации гена *LDLR* оказался патогенный вариант  $c.906C>G$  ( $p.Cys302Trp$ ). Вариант  $p.Cys302Trp$  расположен в функционально значимом сегменте рецептора липопротеидов низкой плотности, который участвует в связывании липопротеидов низкой плотности. Кроме того, при данном варианте происходит замена важной аминокислоты цистеин,

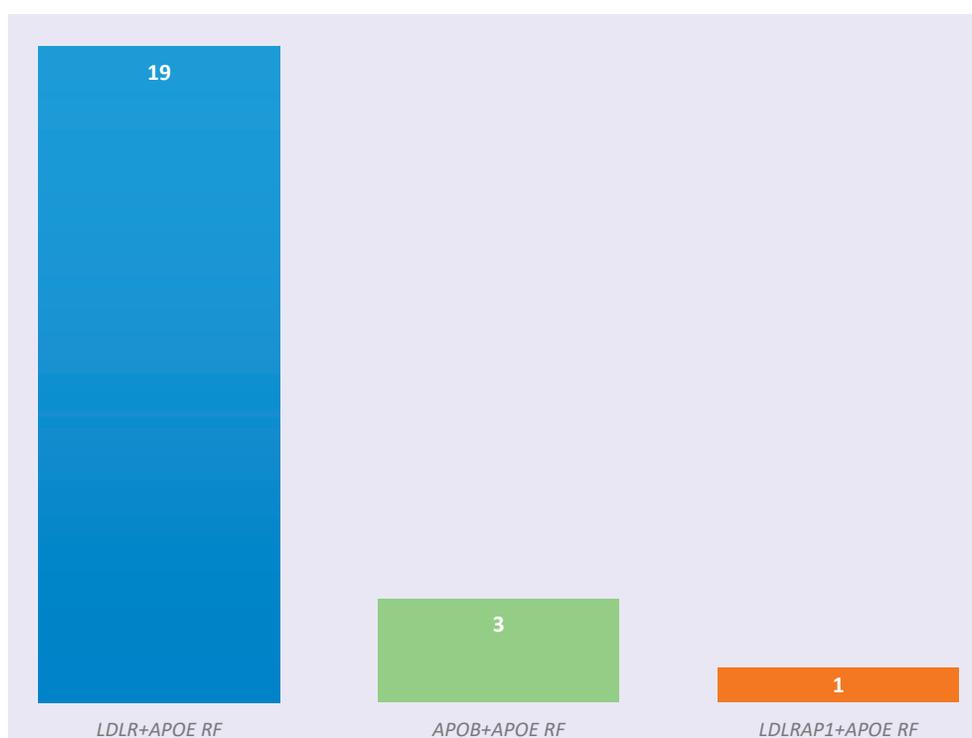


Рис. 2. Варианты сочетаний полиморфизмов в *APOE* с патогенными мутациями в других генах. RF — фактор риска.

Fig. 2. Variants of combinations of polymorphisms in *APOE* with pathogenic mutations in other genes.

Таблица 3. Уровень липопротеидов низкой плотности у детей с семейной гиперхолестеринемией и полиморфизмами гена *APOE*, ммоль/л [Me Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Table 3. Low-density lipoproteins level in children with familial hypercholesterolemia and *APOE* gene polymorphisms, mmol/l [Me Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Патогенный вариант	Полиморфизм		<i>p</i>
	$\epsilon 4/\epsilon 4$ гомозиготный $c.388T>C$ , $p.Cys130Arg$ ,	$\epsilon 3/\epsilon 4$ гетерозиготный $c.388T>C$ , $p.Cys130Arg$ ,	
Дети с гетерозиготной патогенной мутацией в гене <i>LDLR</i> ( $n=49$ )	5,39 [4,82; 5,77]	5,06 [4,25; 5,7]	0,044*
Дети без патогенной мутации в гене <i>LDLR</i> ( $n=55$ )	4,25 [3,18; 4,33]	1,37 [1,195; 1,475]	0,055

Примечание. \* — различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ ).

которая необходима для формирования трехмерной структуры белка и, следовательно, для правильного функционирования рецептора. В связи с этим аминокислота Cys302 взаимодействует с цистеином, расположенным рядом: Cys284, Cys276, Cys289, Cys296 и Cys313. Мутации, приводящие к аминокислотной замене в этих точках, ассоциированы с развитием семейной гиперхолестеринемии.

У обследованных детей идентифицированы патогенные варианты в основных генах, отвечающих за развитие семейной гиперхолестеринемии по интерпретации ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics). Впервые выявленный в данном исследовании вариант в гене *LDLR* с.281A>T (р.Asp94Val, экзон 3) был введен нами в публичную базу данных генотипирования общей популяции ClinVar.

Аполипопротеин Е — это белок-лиганд, который опосредует метаболизм холестерина путем связывания с рецептором липопротеидов низкой плотности. Это важное взаимодействие служит механизмом, контролирующим удаление липопротеидов из крови и тем самым определяющим гомеостаз холестерина в организме. В 25% случаев у детей с клиническим

диагнозом «вероятная семейная гиперхолестеринемия» обнаруживались лишь различные гаплотипы в гене аполипопротеина Е. Однако выявлены статистически значимые различия по уровням общего холестерина и липопротеидов низкой плотности между детьми с носительством только гаплотипов гена *APOE* и детьми с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии и одновременным носительством гаплотипов.

## Заключение

В настоящее время методы диагностики семейной гиперхолестеринемии у детей и подростков апробированы в ходе множества исследований и включают осмотр, сбор семейного анамнеза и анамнеза жизни, а также проведение лабораторно-инструментальных исследований, включая секвенирование ДНК. Однако в случаях, когда традиционные казуативные варианты мутаций не найдены, процесс постановки и дифференцировки диагноза усложняется. В качестве дополнительного показателя для проведения дифференциального диагноза первичной дислипидемии у детей с фенотипом семейной гиперхолестеринемии, вероятно, стоит рассмотреть ген аполипопротеина Е.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Dharmayat K.I., Vallejo-Vaz A.J., Stevens C.A.T., Brandts J.M., Lyons A.R.M., Groselj U. et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents from 48 countries: a cross-sectional study. *The Lancet* 2024; 403: 55 — 66. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01842-1
2. Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И., Мешков А.Н., Соколов А.А., Кухарчук В.В. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз* 2019; 15(1): 58–98. [Ezhov M.V., Bazhan S.S., Ershova A.I., Meshkov A.N., Sokolov A.A., Kukharchuk V.V. et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Ateroskleroz* 2019; 15(1): 58–98. (in Russ.)]
3. Simonen P., Öörni K., Sinisalo J., Strandberg T.E., Wester I., Gylling H. High cholesterol absorption: A risk factor of atherosclerotic cardiovascular diseases? *Atherosclerosis* 2023; 376: 53–62. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.06.003
4. Fiorentino R., Chiarelli F. Treatment of Dyslipidaemia in Children. *Biomedicines* 2021; 9, 1078. DOI: 10.3390/biomedicines9091078
5. Elkins C., Fruh S., Jones L., Bydalek K. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia. *J Pediatr Health Care* 2019; 33(4): 494–504. DOI: 10.1016/j.pedhc.2019.02.009
6. Alagarsamy J., Jaeschke A., Hui D.Y. Apolipoprotein E in Cardiometabolic and Neurological Health and Diseases. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 9892. DOI: 10.3390/ijms23179892
7. Садыкова Д.И., Зиатдинов А.И., Сенек С.А., Гусева Н.Э., Галимова Л.Ф., Слестникова Е.С. и др. Опыт организации медицинской помощи детям с нарушениями липидного обмена на примере работы Центра липидологии Детской республиканской клинической больницы в Республике Татарстан. *Атеросклероз и дислипидемии* 2021; 1(42): 52–58. [Sadykova D.I., Ziatdinov A.I., Senek S.A., Guseva N.E., Galimova L.F., Slastnikova E.S. et al. Experience in organizing medical care for children with lipid metabolism disorders on the example of the Lipidology Center of the Children's Republican Clinical Hospital in the Republic of Tatarstan. *Ateroskleroz i dislipidemiya* 2021; 1(42): 52–58. (in Russ.)] DOI 10.34687/2219-8202.JAD.2021.01.0005
8. Grönroos P., Raitakari O.T., Kähönen M., Hutri-Kähönen N., Marniemi J., Viikari J. et al. Influence of apolipoprotein E polymorphism on serum lipid and lipoprotein changes: a 21-year follow-up study from childhood to adulthood. *The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Clin Chem Lab Med* 2007; 45(5): 592–598. DOI: 10.1515/CCLM.2007.116

Поступила: 05.07.24

Received on: 2024.07.05

Исследование выполнено за счет гранта  
Российского научного фонда №23-15-00417,  
<https://rscf.ru/project/23-15-00417>

The study was supported by grant No. 23-15-00417 from  
the Russian Science Foundation.

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.

## Реактивные артриты у детей

Х.С. Хаертынов<sup>1</sup>, В.А. Анохин<sup>1</sup>, К.А. Макарова<sup>2</sup>, А.Х. Булатова<sup>3</sup>, С.Ю. Юмашева<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;<sup>2</sup>ГАУЗ «Городская детская больница №1» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;<sup>3</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

## Reactive arthritis in children

Kh.S. Khaertynov<sup>1</sup>, V.A. Anokhin<sup>1</sup>, K.A. Makarova<sup>2</sup>, A.Kh. Bulatova<sup>3</sup>, S.Yu. Yumasheva<sup>2</sup><sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;<sup>2</sup>City Children's Hospital No. 1, Kazan, Russia;<sup>3</sup>Republican Clinical Infectious Diseases Hospital, Kazan, Russia

Одно из распространенных заболеваний у детей — реактивный артрит, развитие которого происходит во время или после перенесенной инфекции.

Цель исследования. Изучение этиологии и клинико-лабораторных проявлений артритов у детей.

Материал и методы. В исследование вошли 37 детей с артритами различной локализации в возрасте от 1 года 10 мес до 15 лет, находившихся на стационарном лечении в ГАУЗ «Городская детская больница №1 г. Казани».

Результаты. Реактивный артрит диагностирован у 26 детей, у остальных 11 — ювенильный идиопатический артрит. У 20 пациентов реактивный артрит проявлялся моноартритами, преимущественно с поражением тазобедренного или коленного суставов — в 11 и 9 случаях соответственно. У 2 детей диагностирован артрит голеностопного сустава. В 4 случаях отмечено развитие олигоартрита. У 10 (38%) из 26 детей с реактивным артритом были определены маркеры инфекционных заболеваний. У 5 (19%) детей выявлены IgM к *Mycoplasma pneumoniae*, у 2 (8%) — IgM к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр, у 1 (4%) ребенка — IgM к *Chlamydia pneumoniae*. У 2 детей выявлены повышенные уровни антистрептолизина-О (более 400 МЕ/мл). Воспалительные изменения в крови в 33 (89%) случаях характеризовались повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), медиана которого составила 22 мм/ч. Увеличение уровня С-реактивного белка и лейкоцитов в крови отмечалось только у 9 (24%) и 7 (19%) детей соответственно.

Заключение. Реактивный артрит у детей в основном проявляется моноартритами, с преимущественным поражением тазобедренного или коленного суставов и в большинстве случаев ассоциируется микоплазменной инфекцией.

**Ключевые слова:** дети, реактивный артрит, инфекционные причины.

**Для цитирования:** Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Макарова К.А., Булатова А.Х., Юмашева С.Ю. Реактивные артриты у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(5): 82–85. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-82-85

One of the common childhood illnesses is reactive arthritis, which develops during or soon after an infection.

Purpose. The aim of the study was to study the etiology, clinical and laboratory manifestations of arthritis in children.

Material and methods. The study included 37 children with arthritis aged 1 year 10 months to 15 years who were hospitalized at Kazan City Children's Hospital No. 1.

Results. Reactive arthritis was diagnosed in 26 children, and juvenile idiopathic arthritis in 11. In 20 patients, reactive arthritis manifested itself as monoarthritis with predominant damage to the hip or knee joints — in 11 and 9 cases, respectively. Two children had ankle arthritis. In 4 cases there was oligoarthritis. Markers of infectious diseases were identified in 10 out of 26 children with reactive arthritis (38%). In 5 children (19%) IgM to *Mycoplasma pneumoniae* was detected, in two (8%) — IgM to capsid antigen of Epstein–Barr virus, in one child (4%) — IgM to *Chlamydia pneumoniae*. Two children had elevated ASLO values (more than 400 IU/ml). Inflammatory in the blood in 33 cases (89%) were characterized by increased erythrocyte sedimentation rate, the median of which was 22 mm/hour. Increased level of C-reactive protein and leukocytes in the blood were observed only in 9 (24%) and 7 (19%) children, respectively.

Conclusion. Reactive arthritis in children mainly manifests as monoarthritis, with predominant damage to the hip or knee joints and in most cases was associated with *Mycoplasma pneumoniae*.

**Key words:** children, reactive arthritis, etiology.

**For citation:** Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Makarova K.A., Bulatova A.Kh., Yumasheva S.Y. Reactive arthritis in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(5): 82–85 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-82-85

© Коллектив авторов, 2024

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

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

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Макарова Ксения Александровна — врач отделения педиатрии №1 го-

родской детской больницы №1 г. Казани, ORCID: 0000-0001-8539-7139  
Юмашева Светлана Юриевна — врач отделения педиатрии №1 городской детской больницы №1 г. Казани, ORCID: 0009-0000-0357-3232  
420034 Казань, ул. Декабристов, д. 125 А, корп. 1

Булатова Асия Халитовна — врач-инфекционист Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова, ORCID: 0000-0002-6167-1882

420140 Казань, пр. Победы, д. 83

Суставная патология у детей объединяет различные по причинам и механизмам возникновения заболевания — реактивный артрит и ювенильный идиопатический артрит. Развитие реактивного артрита ассоциируется, как правило, с инфекционными заболеваниями, тогда как ювенильный идиопатический артрит представляет группу первично-хронических болезней суставов неизвестной этиологии [1]. Термин «реактивный артрит» был введен в 1969 г. финскими учеными Р. Ahvonen, S.K. Sievers и К. Aho для обозначения артритов после перенесенной иерсиниозной инфекции [2]. Считается, что реактивный артрит индуцируется преимущественно бактериями — возбудителями кишечных и урогенитальных инфекций [3, 4]. Однако в последние годы появились публикации, в которых в качестве причин развития реактивного артрита указываются также герпесвирусы (цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6-го типа) и SARS-CoV2 [5, 6]. Учитывая значительную распространенность реактивного артрита и разнообразие этиологических причин, проблему диагностики и лечения артритов, ассоциированных с инфекционными заболеваниями, следует признать актуальной как для педиатров, так и детских инфекционистов.

**Цель исследования:** изучение этиологии и клинико-лабораторных проявлений артритов у детей.

#### Характеристика детей и методы исследования

В исследование вошли 37 детей с суставной патологией в возрасте от 1 года 10 мес до 15 лет, находившихся на стационарном лечении в ГАУЗ «Городская детская больница №1» г. Казани» в период с 13 февраля 2023 г. по 3 апреля 2024 г. Активность воспалительного процесса у пациентов оценивалась по количеству в крови лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровню С-реактивного белка и ферритина.

Всем пациентам определяли в крови антистрептолизин-О (АСЛ-О), специфические иммуноглобулины класса IgM к *Chlamidia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumonia*, IgM к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловирусу, антигена к иерсиниям и сальмонеллам, маркеры вирусных гепатитов В и С (Hbs-антиген, антитела к вирусу гепатита С), а также кожные пробы Манту и Диаскинтест. Антибактериальную терапию получили 35 (95%) пациентов, из них 25 — кларитромицин, 7 — цефтриаксон и 3 — азитромицин. Нестероидные противовоспалительные препараты получали все пациенты: дети младше 6 лет — ибупрофен, старше 6 лет — диклофенак, 6 пациентам с ювенильным идиопатическим артритом был назначен метотрексат. Во всех случаях отмечалась положительная динамика, пациенты выписывались при уменьшении выраженности суставного синдрома (уменьшение отека и боли сустава) и нормализации уровня маркеров воспаления в крови. Продолжительность пребы-

вания детей в стационаре варьировала от 7 до 26 дней и составила в среднем 12,7 дня.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием статистической программы Statistica for Windows 6.1 (Statsoft, США).

#### Результаты

Большинство пациентов с артритами составили дети дошкольного возраста (66%), из них 8 (22%) детей от одного года до 3 лет и 15 (40%) — от 4 до 7 лет. В возрасте от 8 до 14 лет были 13 (35%) детей, один ребенок 15 лет. Средний возраст пациентов составил 6,7 года. Изучение гендерного состава выявило преобладание среди них девочек — 20 (54%).

У 26 детей диагностирован реактивный артрит, у 11 — ювенильный идиопатический артрит. Реактивный артрит у 20 пациентов проявлялся моноартритом, преимущественно с поражением тазобедренного ( $n=11$ ) или коленного ( $n=9$ ) суставов. У 2 детей диагностирован артрит голеностопного сустава. Поражение локтевых суставов отмечалось у 3 детей, всегда в сочетании с поражением коленного или голеностопного суставов. Всего зарегистрировано 4 случая олигоартритического варианта реактивного артрита. Ювенильный идиопатический артрит у 6 детей протекал в форме полиартрита, у 4 — олигоартрита и только у 1 ребенка в форме моноартрита. Повышение температуры тела отмечалось у 5 (13%) пациентов.

Реактивный артрит проявлялся в основном артралгиями и хромотой, реже — умеренно выраженной отеком пораженного сустава или утрен-

Таблица 1. Характеристика артритов у детей  
Table 1. Characteristics of arthritis in children

Симптом	Дети с реактивным артритом ( $n=26$ )	Дети с ювенильным идиопатическим артритом ( $n=11$ )
Артралгия	19 (73%)	6 (54%)
Отечность сустава	9 (35%)	8 (73%)
Хромота	13 (50%)	6 (54%)
Утренняя скованность	2 (8%)	7 (64%)

Таблица 2. Маркеры воспаления крови у детей с артритами  
(Me, МКР)

Table 2. Markers of blood inflammation in children with arthritis (Me, IQR)

Показатель	Пациенты с артритами	Референсные значения
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	6,6 [5,5; 9]	4–10
СОЭ, мм/ч	22 [16; 43]	1–10
С-реактивный белок, мг/л	2 [0,1; 10]	0–5
Ферритин, нг/мл	26 [11; 56]	20–150

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

ней скованностью (табл. 1). У детей с ювенильным идиопатическим артритом наиболее часто наблюдались отечность суставов и утренняя скованность. Артралгии и хромота регистрировались с одинаковой частотой.

Воспалительные изменения в крови в 33 (89%) случаях характеризовались повышением СОЭ, медиана которой составила 22 мм/ч (табл. 2). Увеличение уровня С-реактивного белка и лейкоцитов в крови отмечалось только у 9 (24%) и 7 (19%) детей соответственно. Уровень ферритина во всех случаях был в пределах нормы. Статистически значимых различий в показателях воспаления между пациентами с реактивным артритом и ювенильным идиопатическим артритом не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Развитию реактивного артрита во всех случаях предшествовали эпизоды острых инфекционных заболеваний: у 18 детей — острая респираторная вирусная инфекция, в 3 случаях — острый тонзиллит, у 2 детей — острая кишечная инфекция, еще в 2 случаях — инфекция мочевыводящих путей. Определение маркеров инфекционных заболеваний у детей с реактивным артритом в 5 (19%) из 26 случаев выявило IgM к *M. pneumoniae*, у 2 (8%) детей — IgM к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр, у 1 (4%) ребенка — IgM к *S. pneumoniae*. У 2 детей выявлены повышенные уровни АСЛ-О (более 400 МЕ/мл). Обследование детей в целях выявления маркеров других инфекционных заболеваний (антитела к иерсиниям и сальмонеллам, Hbs-антиген, антитела к вирусу гепатита С, IgM к цитомегаловирусу, кожные пробы Манту и Диаскинтест) дало отрицательный результат.

### Обсуждение

Поражение суставов у детей имеет различные этиологические причины и механизмы возникновения. Одной из наиболее распространенных форм артритов у детей является реактивный артрит, ассоциирующийся с инфекционными заболеваниями. Распространенность реактивного артрита в Российской Федерации в 2013 г. составила 99 на 100 тыс. детей в возрасте от 0 до 14 лет [7]. Первоначально развитие реактивного артрита ассоциировалось с перенесенной иерсиниозной инфекцией [2]. В настоящее время спектр возможных этиологических причин реактивного артрита заметно расширился и включает в основном бактерии, вызывающие развитие кишечных, урогенитальных и респираторных инфекций [7]. Ключевыми триггерами развития реактивного артрита, кроме иерсиний, служат сальмонеллы, шигеллы, кампилобактер, хламидии и микоплазмы [3, 7, 8]. Однако перечень возбудителей, оказывающих артритогенное действие, гораздо шире и включает такие микроорганизмы, как бруцеллы, боррелии, стрептококки и др. [9, 10]. Кроме того, в последние годы сообщается о развитии реак-

тивного артрита на фоне герпесвирусных инфекций, а также в результате перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 [5, 6]. Триггерами реактивного артрита в редких случаях могут быть такие микроорганизмы, как *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Giardia lamblia*, *Helicobacter pylori* и др. [11].

Согласно критериям диагностики реактивного артрита заболеванию предшествует перенесенная манифестная инфекция в форме энтерита или уретрита [12]. При этом не исключается вероятность бессимптомного течения инфекционного процесса, что диктует необходимость в случае развития артритов проведения исследований (серологических, молекулярно-генетических), направленных на верификацию возбудителя — триггера реактивного артрита [7]. В нашем исследовании эпизоды острых инфекционных заболеваний предшествовали развитию реактивного артрита у всех 26 детей. При этом у 18 детей это были острая респираторная вирусная инфекция, в 3 случаях — острый тонзиллит и только у 2 детей — острая кишечная инфекция, еще в 2 случаях развитию реактивного артрита предшествовала инфекция мочевыводящих путей. Основными триггерами РА были *M. pneumoniae*, в единичных случаях — вирус Эпштейна–Барр, стрептококки и *S. pneumoniae*.

Важная роль в развитии реактивного артрита придается генетической предрасположенности. Считается, что у носителей HLA-B27 после перенесенной кишечной и урогенитальной инфекции вероятность развития реактивного артрита в 50 раз выше, чем у лиц, не имеющих этого антигена гистосовместимости [13]. Показано, что у HLA-B27-отрицательных пациентов заболевание имеет легкое течение с редкими внесуставными проявлениями и лучшим долгосрочным прогнозом [14]. В исследовании S. Vanicioiu-Covei и соавт. [15] установлено, что у HLA-B27-позитивных пациентов отмечается ускорение разрушения суставов. Среди обследованных нами пациентов маркер HLA-B27 выявлен только у одного ребенка с ювенильным идиопатическим артритом.

Острая фаза артритов, как правило, характеризуется повышением в крови уровня маркеров воспаления — СОЭ и С-реактивного белка. Однако отсутствие повышенных маркеров воспаления не исключает артрита [16]. В нашем исследовании воспалительные изменения в крови в основном проявлялись повышением СОЭ, что наблюдалось у 89% пациентов. Увеличение уровня С-реактивного белка в крови отмечалось только в 24% случаев. Уровень еще одного маркера воспаления — ферритина, во всех случаях был в пределах нормы.

Как известно, реактивный артрит, как правило, начинается остро с лихорадки и развития асимметричного олигоартрита с преимущественным поражением суставов нижних конечностей [7, 9, 11]. Кроме суставного синдрома, при реактивном артрит

могут отмечаться и внесуставные проявления — офтальмологические, кожные, а также признаки поражения пищеварительной, сердечно-сосудистой и нервной систем [9, 11]. Среди внесуставных проявлений реактивного артрита наиболее часто возникает поражение глаз [11]. Известным клиницистам синдром Рейтера, представляющий сочетание артрита с поражением глаз и урогенитального тракта, у детей встречается редко и регистрируется, как правило, при хламидийной инфекции и кишечном иерсини-

озе. В нашем исследовании повышение температуры тела отмечалось только у 13% детей и артриты протекали без поражения других органов и систем.

## Заключение

Реактивный артрит у детей в основном проявляется моноартритами с преимущественным поражением тазобедренного или коленного суставов и в большинстве случаев ассоциируется с развитием микоплазменной инфекции.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Алексеева Е.И., Ломакина О.Л., Валиева С.И., Бзарова Т.М. Обзор международных регистров пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Вопросы современной педиатрии 2017; 16(1): 18–23. [Alekseeva E.I., Lomakina O.L., Valieva S.I., Bzarova T.M. Review of international registries of patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. Voprosy sovremennoy pediatrii 2017; 16(1): 18–23. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1690
2. Ahvonen P., Sievers S., Aho K. Arthritis associated with Yersinia enterocolitica infection. Acts Rheum Scand. 1969; 15: 232–253
3. Ajene A.N., Fischer Walker C.L., Black R.E. Enteric Pathogens and Reactive Arthritis: A Systematic Review of Campylobacter, Salmonella and Shigella-associated Reactive Arthritis. J Health Popul Nutr 2013; 31(3): 299–307. DOI: 10.3329/jhpn.v31i3.16515
4. Аснер Т.В., Калягин А.Н. Урогенные реактивные артриты: современные аспекты диагностики и лечения. Современная ревматология 2010; 4(4): 11–15. [Asner T.V., Kalyagin A.N. Urogenic reactive arthritis: modern aspects of diagnostics and treatment. Sovremennaya revmatologiya 2010; 4(4): 11–15. (in Russ.)] DOI: 10.14412/1996–7012–2010–630
5. Фаткуллина Г.Р., Скороходкина О.В., Сафина Ф.З., Мингазова Г.Ф. Герпетические инфекции. Ассоциированные синдромы. Клиническое наблюдение. Журнал инфектологии 2019; 11(4): 161–165. [Fatkulmina G.R., Skorokhodkina O.V., Safina F.Z., Mingazova G.F. Herpes infections. Associated syndromes. Clinical observation. Zhurnal infekologii 2019; 11(4): 161–165. (in Russ.)] DOI: 10.22625/2072–6732–2019–11–4–161–165
6. Sinaei R., Pezeshki S., Parvaresh S., Sinaei R., Shiar R., Yeganeh M.H. et al. Post SARS-CoV-2 infection reactive arthritis: a brief report of two pediatric cases. Pediatr Rheumatol 2021; 19: 89. DOI: 10.1186/s12969–021–00555–9
7. Балбанова Р.М., Белов Б.С., Эрдес Ш.Ф. Высокая распространенность реактивного артрита в России: гипердиагностика или реальность? Научно-практическая ревматология 2015; 53(6): 577–580. [Balabanova R.M., Belov B.S., Erdes Sh.F. High prevalence of reactive arthritis in Russia: overdiagnosis or reality? Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2015; 53(6): 577–580. (in Russ.)]
8. Гулидова Н.С., Матвиенко Е.В., Кривдина Н.Д., Разинькова Н.С., Хмелевская И.Г., Миненкова Т.А. Клиническая динамика реактивного артрита у детей. Вестник ВолгГМУ 2019; 2(70): 78–80. [Gulidova N.S., Matvienko E.V., Krivdina N.D., Razinkova N.S., Khmelevskaya I.G., Minenkova T.A. Clinical dynamics of reactive arthritis in children. Vestnik VolgGMU 2019; 2(70): 78–80. (in Russ.)] DOI: 10.19163/1994–9480–2019–2(70)–78–80
9. Pennisi M., Perdue J., Roulston T., Nicholas J., Schmidt E., Rolfs J. An overview of reactive arthritis. JAAPA 2019; 22(7): 25–28. DOI: 10.1097/01.JAA.0000558320.47868.2f
10. Uziel Y., Perl L., Barash Y., Hashkes P.J. Post-streptococcal reactive arthritis in children: a distinct entity from acute rheumatic fever. Pediatric Rheumatol 2011; 9: 32. DOI: 10.1186/1546–0096–9–32
11. Белов Б.С., Муравьева Н.В., Эрдес Ш.Ф. Современные подходы к диагностике и терапии реактивных артритов. Эффективная фармакотерапия 2022; 18 (18): 26–33. [Belov B.S., Muravyova N.V., Erdes Sh.F. Modern approaches to diagnostics and therapy of reactive arthritis. Effektivnaya farmakoterapiya 2022; 18(18): 26–33. (in Russ.)] DOI: 10.33978/2307–3586–2022–18–18–26–33
12. Braun J., Kingsley G., van der Heijde D., Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3–6, 1999. J Rheumatol 2000; 27(9): 2185–2192
13. Yu D., Kuipers J.G. Role of bacteria and HLA-B27 in the pathogenesis of reactive arthritis. Rheum. Dis. Clin North Am 2003; 29: 21–36
14. Anttonen K., Orpana A., Leirisalo-Repo M., Repo H. Aberrant TNF secretion by whole blood in healthy subjects with a history of reactive arthritis: time course in adherent and non-adherent cultures. Ann Rheum Dis 2006; 65(3): 372–378. DOI: 10.1136/ard.2005.035972
15. Banicioiu-Covei S., Vreju A.F., Rosu A., Ciurea P.L. The Importance of HLA-B27 in the Evolution of Reactive Arthritis. Cur Health Scie J 2019; 45(4): 345–350. DOI: 10.12865/CHSJ.45.04.01
16. Selmi C., Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. Autoimmun Rev 2014; 13 (4–5): 546–549. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.005

Поступила: 05.07.24

Received on: 2024.07.05

### 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.

## Патоморфоз острого среднего отита у детей: когда педиатрическая инфекция становится хирургической?

А.С. Абраменкова<sup>1</sup>, Е.В. Лучкина<sup>1</sup>, И.Г. Андреева<sup>1</sup>, Р.Н. Мамлеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

## Pathomorphosis of acute otitis media in children: when does a pediatric infection become surgical?

A.S. Abramenkova<sup>1</sup>, E.V. Luchkina<sup>1</sup>, I.G. Andreeva<sup>1</sup>, R.N. Mamleev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Частота развития осложнений острого среднего отита у детей в виде мастоидитов имеет тенденцию к росту. Проанализированы 57 историй болезни детей, которым была выполнена антромастоидотомия. Причинами терапевтических неудач в терапии острых средних отитов служат недооценка прививочного статуса, отсутствие антибиотикотерапии, назначение антибиотиков в низких дозах или коротким курсом, использование препаратов без антипневмококковой активности, назначение только топической терапии. Учет этих факторов позволит снизить необходимость хирургических вмешательств при этой педиатрической инфекции.

**Ключевые слова:** дети, острый средний отит, острый мастоидит, антромастоидотомия, антибиотикотерапия.

**Для цитирования:** Абраменкова А.С., Лучкина Е.В., Андреева И.Г., Мамлеев Р.Н. Патоморфоз острого среднего отита у детей: когда педиатрическая инфекция становится хирургической? Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(5): 86–93. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–5–86–93

The incidence of complications from acute otitis media in children, such as mastoiditis, tends to increase. We analyzed 57 case histories of children who had undergone an anthromastoidotomy. The main reasons for treatment failures in acute otitis media include underestimating the vaccination status of the child, lack of antibiotic therapy, prescribing antibiotics in low doses or for a short period of time, using drugs that are not active against pneumococcal infections, and prescribing only topical therapy. Considering these factors can reduce the need for surgery in pediatric patients with this infection.

**Key words:** children, acute otitis media, acute mastoiditis, anthromastoidotomy, antibiotic therapy.

**For citation:** Abramenkova A.S., Luchkina E.V., Andreeva I.G., Mamleev R.N. Pathomorphosis of acute otitis media in children: when does a pediatric infection become a surgical infection? Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(5): 86–93 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–5–86–93

Респираторные инфекции остаются самой большой группой заболеваний в практике педиатра, представляя тяжелое бремя для отечественного здравоохранения и имея тенденцию к периодическому росту. Так, в 2021 г. заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями среди детского населения составила 68 062,5 на 100 тыс., что на 15,4% превысило заболеваемость в 2020 г. (59 002,9 на 100 тыс.). Наибольшая заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями зарегистрирована у детей в возрасте 1–2 лет и 3–6 лет (97 356,71 и 95 071,8 на 100 тыс. насе-

ления данного возраста соответственно) [1]. Дети младше 5 лет переносят в среднем 6–8 эпизодов острой респираторной вирусной инфекции в год [2]. Рост заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями среди детского населения в 2022 г. можно связать с продолжением пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Известно, что у детей новая коронавирусная инфекция в большинстве случаев протекает в нетяжелой форме, в связи с чем нередко гиподиагностика SARS-CoV-2 и недооценка распространенности этой инфекции в детской популяции [3, 4].

Часто острые респираторные вирусные инфекции служат пусковым механизмом для развития других, более тяжелых и потенциально летальных заболеваний, среди которых лидирующие позиции занимает острый средний отит: на первом году жизни 48–60% детей переносят его однократно, 44–48% — дважды, у 7,8–17,3% на первом году жизни можно отметить более 3 эпизодов острого среднего отита, а к 7-летнему возрасту у 95% детей отмечается хотя бы один случай [5]. Для педиатров амбулаторно-поликлинического звена по-прежнему

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Абраменкова Анастасия Сергеевна — врач-педиатр Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0009–0009–1535–4112

Лучкина Елена Владимировна — зав. отделением ЛОР Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0003–0154–6489

Андреева Ирина Геннадьевна — к.м.н., врач-оториноларинголог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0001–9669–2707 420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Мамлеев Раушан Нурович — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0001–7849–3202

420012 Казань, ул. Булгера, д. 49

актуальны вопросы: почему острые респираторные вирусные инфекции у некоторых детей трансформируются в бактериальную суперинфекцию; почему топические и даже системные антибиотики не всегда предотвращают осложнения острого среднего отита; в каких случаях ребенок с острым средним отитом нуждается не только в антибиотикотерапии, но и в оперативном вмешательстве, т.е. когда заболевание перестает быть педиатрической инфекцией и становится инфекцией хирургической; чем обусловлен рост хирургической активности ЛОР-врачей в последние годы.

Ведущими бактериальными возбудителями острого среднего отита традиционно считаются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* и *Moraxella catarrhalis* [6, 7]. В некоторых странах на фоне применения пневмококковых вакцин отмечалось снижение частоты развития пневмококкового отита на 20–30% и увеличение роли гемофильной палочки и пиогенного стрептококка [6–8]. За время пандемии COVID-19 не было выявлено сильной корреляции между осложненным течением острого среднего отита и новой коронавирусной инфекцией у детей, однако при развитии мультисистемного воспалительного синдрома чаще встречались изменения системы гемостаза, способствующие росту числа церебральных синустромбозов [3, 4, 9–11].

Основным методом лечения острого среднего отита остается антибиотикотерапия, при этом в 70% случаев отит может разрешиться без ее проведения, т.е. имеет тенденцию к саморазрешению, но в трети случаев острого среднего отита может иметь осложненное течение [12]. Одно из грозных осложнений острого среднего отита — острый мастоидит, характеризующееся воспалением слизистой оболочки и костной структуры воздухонос-

ных клеток сосцевидного отростка, как правило требующее хирургического вмешательства разной степени сложности. Наиболее часто он развивается у детей дошкольного возраста, что чаще всего связывают с анатомическими особенностями строения уха у детей [13]. Заболеваемость варьирует от 1,2 до 6,1 на 100 тыс. детей от 0 до 14 лет [14]. Парацентез барабанной перепонки — наиболее специфичный метод диагностики острого среднего отита, особенно в спорных ситуациях; он также необходим для обеспечения оттока гнойного экссудата из барабанной полости. Основным способом хирургического лечения мастоидита — антромастоидотомия, однако в международной и отечественной литературе регулярно упоминается возможность щадящего лечения детей с острым мастоидитом, включающего только парацентез и антибиотикотерапию [14–16].

**Цель исследования:** изучить динамику заболеваемости острым средним отитом, осложненным мастоидитом, и оценить влияние факторов, приводящих к терапевтической неудаче консервативного ведения этих пациентов.

#### Характеристика детей и методы исследования

Проведен анализ 57 историй болезни детей, госпитализированных в отделение оториноларингологии ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (ДРКБ МЗ РТ) в 2022–2023 гг. с диагнозом «острый мастоидит» и перенесших антромастоидотомию. Среди обследованных преобладали мальчики — 32 (56%); чаще госпитализировались городские жители — 44 (77,2%). В возрастном аспекте преобладали дети раннего возраста — 28 (47%), в более старших группах заболеваемость экспоненциально снижалась (рис. 1).

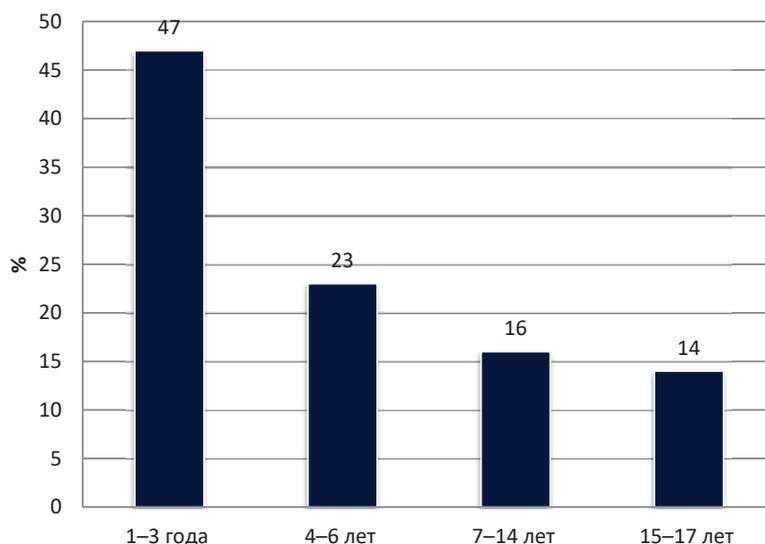


Рис. 1. Распределение больных по возрасту.

Fig. 1. Distribution of patients by age.

## Результаты и обсуждение

В отделении оториноларингологии Детской республиканской клинической больницы Республики Татарстан мониторинг хирургического лечения больных с острым мастоидитом ведется с 2009 г. (рис. 2). На первом временном отрезке отмечалась тенденция к увеличению числа антромастоидотомий, что могло быть следствием перенесенного «свиного» гриппа [13]. С 2013 г. наметилось снижение хирургической активности по поводу острого мастоидита, а с 2015 г. отмечался новый подъем частоты антромастоидотомий, что кажется парадоксальным, так как именно в этот период (с 2014 г.) вакцина против пневмококковой инфекции была включена в Национальный календарь профилактических прививок, однако ни один из прооперированных детей не был привит против пневмококковой инфекции. К 2017 г. наметилось «плато», что можно отчасти объяснить «коллективным иммунитетом» к *S. pneumoniae* — основному возбудителю деструктивных процессов в среднем ухе, и выходом на первое место гемофильной палочки, вызывающей менее манифестное течение острого среднего отита. С 2020 г. количество антромастоидотомий резко снизилось (в 2,5 раза): частота развития острого среднего отита и его осложнений уменьшилась, что объясняется действием ограничительных мероприятий против новой коронавирусной инфекции (самоизоляция, социальное дистанцирование, использование масок и дезинфицирующих растворов), значительно снизилась и хирургическая активность ЛОР-врачей в период пандемии; подобная ситуация отмечалась и в других странах [17]. Наконец, в 2022–2023 гг.

отмечался небывалый рост количества антромастоидотомий, что напрямую зависело от возвращения детей в организованные коллективы, а также стало следствием «провала» вакцинации против пневмококковой инфекции в период карантинных ограничений: в 2022–2023 гг. болели преимущественно дети, не привитые в 2020–2021 гг. [18–20]. Росту числа антромастоидотомий также могли способствовать изменившиеся подходы к антибиотикотерапии острого среднего отита (более частое назначение антигемофильного цефиксима) и распространение невакцинных штаммов пневмококка.

Среди детей, прооперированных по поводу острого мастоидита в 2022–2023 гг. ( $n=57$ ), у 34 (59,6%) отмечался левосторонний мастоидит, у 21 (36,8%) — правосторонний, у 2 (3,6%) — двустороннее поражение.

Анализ привитости пациентов от пневмококковой инфекции показал, что дети раннего возраста, рожденные в период пандемии новой коронавирусной инфекции, были привиты лишь в 50% случаев, а рожденные до 2014 г. не прививались (рис. 3). Аналогичный анализ вакцинации пациентов от гемофильной инфекции показал более высокий процент привитых среди детей раннего возраста, что можно связать с использованием комбинированных вакцин, к которым педиатры и родители более лояльны, чем к однокомпонентным вакцинам (рис. 4).

Следует подробнее остановиться на структуре «непривитого» контингента (32 ребенка). Среди поводов отсутствия вакцинации выявлены абсолютный медицинский отвод ( $n=2$ ), религиозные причины ( $n=2$ ), ограничительные мероприятия из-за пандемии новой коронавирусной инфекции,

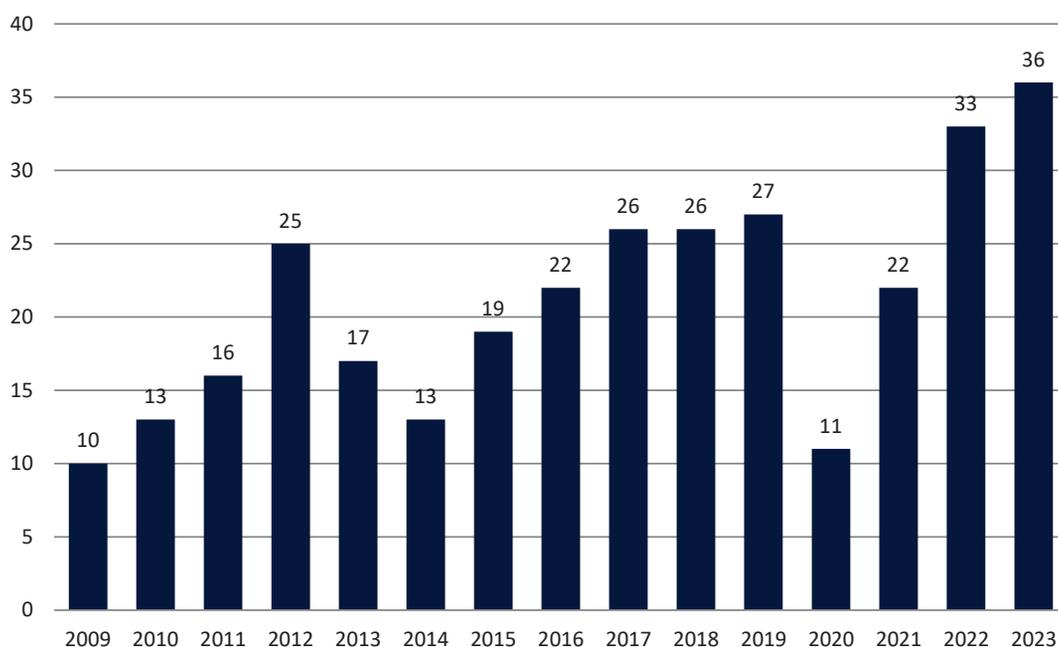


Рис. 2. Количество антромастоидотомий, выполненных в ДРКБ МЗ РТ за период с 2009 по 2023 г.

Fig. 2. Number of anthromastoidotomies performed at the CRCH MH RT for the period from 2009 to 2023.

в том числе мизофобия родителей ( $n=12$ ), временный медицинский отвод в связи с перенесенной острой инфекцией ( $n=9$ ), отсутствие обязательной вакцинации против пневмококковой инфекции в Национальном календаре прививок до 2014 г. ( $n=7$ ). В 2022 г. 8, а в 2023 г. — 7 детей имели «хронические заболевания», среди которых преобладали аллергические заболевания (атопический дерматит, пищевые аллергии), которые не служат противопоказанием к вакцинации. Кроме того, выявлены 2 пациента с неврологической патологией, которым вакцинация была противопоказана. Еще у 2 непривитых от пневмококковой и гемофильной инфекции имелась хроническая ЛОР-патология (кондуктивная тугоухость и тимпаностомия по поводу экссудативного среднего отита), хотя эти пациенты относятся к группе риска развития осложненного острого среднего отита

и должны прививаться от возможных возбудителей в первую очередь.

У 31 ребенка с острым мастоидитом отмечались осложнения и сопутствующие заболевания: 24 — субпериостальный абсцесс, 6 — тромбоз внутричерепных сосудов, 5 — синусит, 4 — эпидуральный абсцесс, 1 — менингит, 1 — зигоматит, 1 — петрозит на фоне новой коронавирусной инфекции.

Отдельным интересовавшим нас аспектом было наличие у детей данных о перенесенной новой коронавирусной инфекции. Перенесенная в дебюте острого среднего отита коронавирусная инфекция была документирована у пациентов раннего возраста в 2 случаях; от 4 до 6 лет — у 1 пациента; от 7 до 14 лет — у 1; 15 лет и старше — у 1. Стоит отметить, что у детей раннего и дошкольного возраста тромботических осложнений не было; эти данные подтверждают мнение, что новая

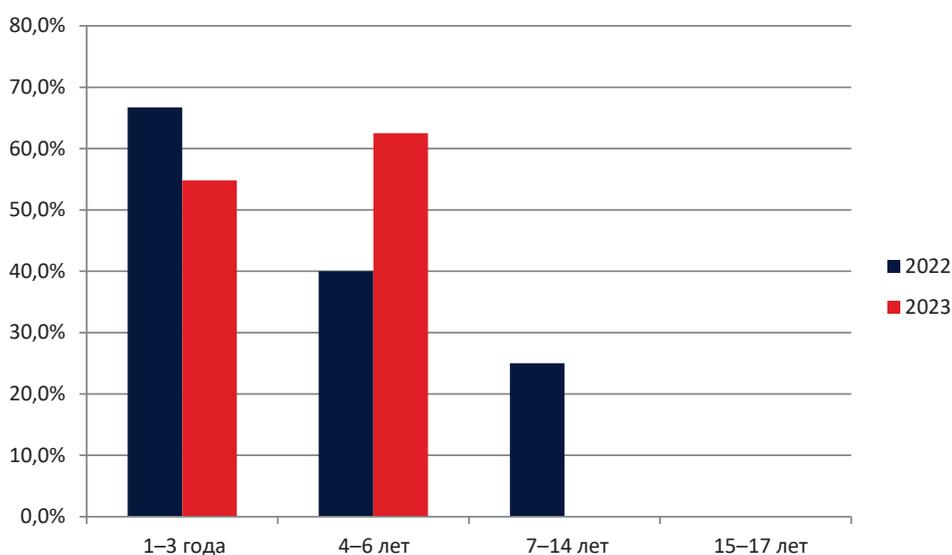


Рис. 3. Привитость пациентов от пневмококковой инфекции в зависимости от возраста и года госпитализации.  
Fig. 3. Vaccination of patients against pneumococcal infection depending on age and year of hospitalization.

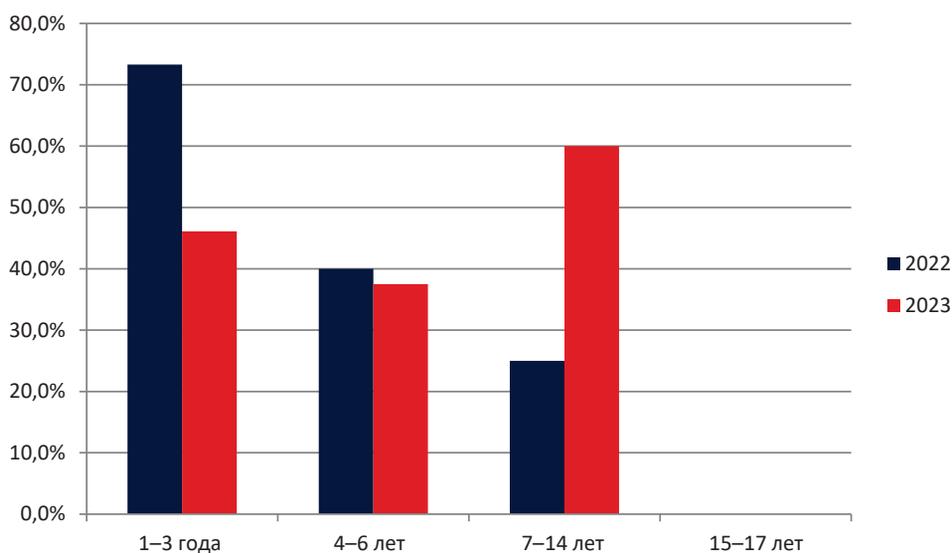


Рис. 4. Привитость пациентов от гемофильной инфекции в зависимости от возраста и года госпитализации.  
Fig. 4. Vaccination of patients against haemophilus influenzae depending on age and year of hospitalization.

коронавирусная инфекция, перенесенная без мульти-системного воспалительного синдрома (т.е. в легкой и среднетяжелой форме), не приводит к нарушениям гемостаза у детей младше 7 лет [9, 10].

Первое обращение к педиатру было зафиксировано на различных сроках (рис. 5), раньше других за медицинской помощью обращались дети раннего возраста. Наиболее частыми жалобами при первичном обращении к педиатру были оталгия (64,9% пациентов), симптом Гризингера — у 21,1% и оторрея — у 31,6% (рис. 6).

Общий анализ крови на догоспитальном этапе (в условиях поликлиники или частного центра) проводился только в 11 (19,3%) случаях. Осмотрены оториноларингологом на амбулаторном этапе были 37 пациентов, причем среди детей раннего возраста

консультация ЛОР-врача была только в 53,6% случаев, хотя именно это возрастная группа наиболее подвержена острому среднему отиту. На амбулаторном этапе острый мастоидит диагностирован лишь у 5 (8,8%) пациентов.

Парацентез в 100% случаев проводился только ЛОР-врачами ДРКБ. 52 ребенка при первом обращении в приемный покой ДРКБ были госпитализированы, 5 пациентов после проведения парацентеза направлены на амбулаторное лечение и при повторном обращении госпитализированы в ДРКБ. Системная антибиотикотерапия на амбулаторном этапе проводилась лишь у 27 (47,3%) пациентов, при этом в 3/4 случаев антибактериальный препарат был назначен ЛОР-врачом, а в остальных случаях имелось «самоназначение».

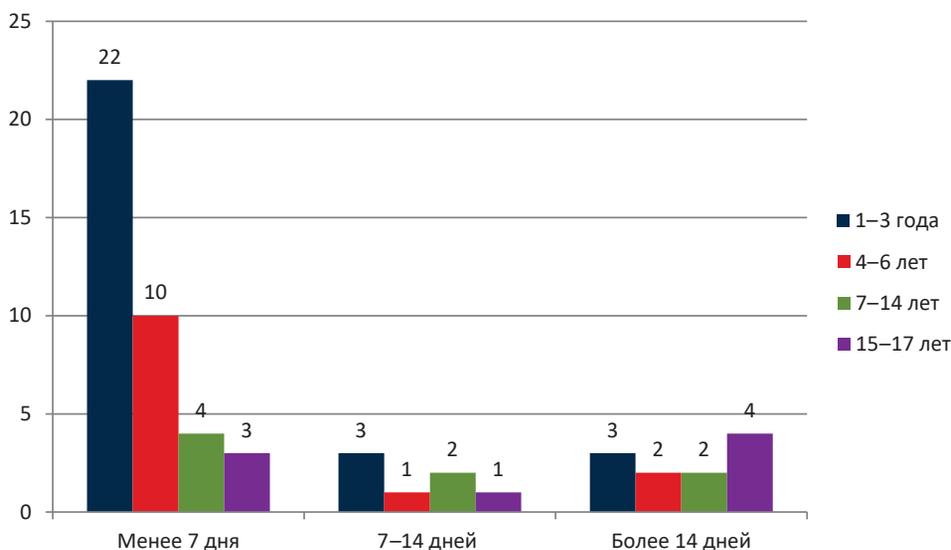


Рис. 5. Сроки первичного обращения за первичной медицинской помощью в зависимости от возраста.

Fig. 5. Timing of initial treatment for primary medical care depending on age.

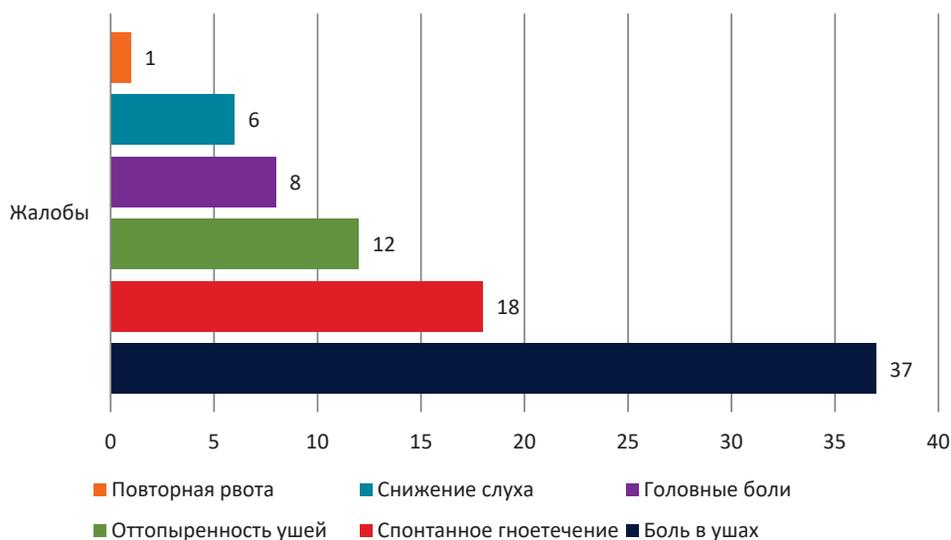


Рис. 6. Жалобы при первичном обращении.

Fig. 6. Complaints at initial contact.

Отдельно стоит выделить группу из 13 пациентов (22,8% от всех наблюдений), которые до госпитализации в ЛОР-отделение ДРКБ находились в «педиатрическом» стационаре (инфекционная больница, детская городская больница или центральная районная больница). Всем детям из этой группы назначалась антибиотикотерапия, а 4 пациента получали 2 антибактериальных препарата и более за время пребывания в указанных стационарах. В контексте «предлеченности» пациентов системными антибиотиками важно, что в 55,6% случаев их назначения на дохирургическом этапе (15 детей) препараты использовались в дозе, неадекватной весу ребенка. В частности цефтриаксон, применявшийся у всех пациентов, пролеченных в стационарах первого уровня, использовался в очень низких дозах (22,7–27,3 мг/кг/сут при рекомендуемой дозе 50–80 мг/кг/сут) [2]. Следует напомнить, что в 2021 г. в РФ отмечалось рекордное повышение частоты выделения *S. pneumoniae*, «чувствительного при увеличенной экспозиции» к цефтриаксону — 11,55% штаммов [21]. Ввиду сниженной чувствительности *S. pneumoniae* к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, низкие дозы не смогли создать бактерицидных концентраций в среднем ухе и, как следствие, способствовали деструктивному характеру течения инфекции. У более 60% детей, получавших антибиотики, курс антибактериальной терапии составил менее 7 дней, т.е. не соблюдалась рекомендованная длительность курса, что также могло привести к «терапевтической неудаче» [2, 22].

В качестве «стартовой» терапии чаще других (в 40,7% назначений) применялся цефиксим, который не должен применяться в качестве «первой линии» терапии острого среднего отита из-за низкой антипневмококковой активности. При этом в 6 случаях цефиксим применялся у детей, не имеющих прививки от пневмококковой инфекции, хотя в данной ситуации пневмококк является наиболее вероятным возбудителем. Кроме того, отмечалось 2 случая назначения макролидов (азитромицин, кларитромицин) в отсутствие достоверных указаний на аллергию к  $\beta$ -лактамам препаратам; низкая антипневмококковая активность макролидов и отсутствие у них клинически значимой активности против гемофильной палочки также не позволяют рассматривать их как препараты первой линии при лечении больных острым средним отитом. Все это свидетельствует как о слабых знаниях врачей в области клинической фармакологии антибиотиков, так и о недооценке значения прививочного статуса.

Кроме системной антибиотикотерапии 54,4% детей назначались топические препараты (ушные капли): 13 детей получали лидокаин/феназон, 12 — рифамицин, 5 — неомицина сульфат + полимиксин В, 1 — офлоксацин. Следует отметить, что в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями использование лидокаин/фена-

зона правомочно только в доперфоративную стадию, тогда как в постперфоративную стадию допускается использование топических антибиотиков на основе рифамицина и фторхинолонов, а применение ушных капель с аминогликозидами недопустимо в связи с возможной ототоксичностью [23].

Бактериологическое исследование (посев) содержимого, полученного в ходе антромастидотомии, лишь в 13 (29,8%) случаях дало культурально-позитивный результат: *Streptococcus pyogenes* выделялся 9 раз, *S. pneumoniae* — 4, *Staphylococcus epidermidis* — 2, MSSA — 1, *Candida spp.* — 1. Высокий процент ложно-отрицательных результатов бактериологических исследований при остром мастоидите можно объяснить как частой предлеченностью пациентов (почти в 50% случаев пациенты получали антибактериальные препараты на догоспитальном этапе), так и сложностями культивирования такого «капризного» возбудителя, как *S. pneumoniae*; являясь факультативными анаэробами, пневмококки требуют повышенной концентрации углекислого газа при росте на искусственных средах, а материал, подлежащий анализу, должен храниться в особых условиях [24].

Число дней, проведенных пациентами в стационаре, составило от 7 до 35. Средняя длительность пребывания в стационаре у детей от 1 года до 3 лет достигала 12,5 дня; 4–6 лет — 12,1 дня; 7–14 лет — 14,4 дня; 15 лет и старше — 16,5 дня. Меньшую продолжительность пребывания в стационаре детей младше 3 лет мы связываем с более ранней обращаемостью пациентов этого возраста за медицинской помощью.

## Выводы

1. Число антромастидотомий имеет тенденцию к повышению, несмотря на активные профилактические и терапевтические мероприятия.
2. Группу повышенного риска хирургического вмешательства составляют дети раннего возраста.
3. Период пандемии новой коронавирусной инфекции имеет долгосрочные негативные последствия в виде низкого уровня привитости детей против пневмококковой и гемофильной инфекции, что может способствовать развитию осложненных форм острого среднего отита.
4. Наиболее частым клиническим проявлением мастоидита остаются оталгия, оторея и оттопыренность ушной раковины.
5. Позднее проведение парацентеза способствует развитию мастоидитов, особенно в отсутствие эффективной антибиотикотерапии.
6. На дохирургическом этапе лечения острого среднего отита управляемыми факторами риска развития мастоидитов служат несвоевременное назначение антибиотиков, использование антибактериальных средств без антипневмококковой активности (цефиксим, азитромицин, кларитромицин), назначение антибиотиков в субтерапевтических дозах,

коротким курсом или применение только топической антибиотикотерапии.

7. Наиболее часто выделяемым возбудителем является пиогенный стрептококк, однако из-за высокого уровня ложноотрицательных результатов и низкой частоты вакцинации против пневмококка нельзя исключить сохраняющуюся роль *S. pneumoniae*.

8. Для снижения роста заболеваемости осложненными формами острого среднего отита необходимы максимальный охват детей вакцинацией от пневмококковой инфекции, систематическое обучение педиатров и ЛОР-врачей принципам рациональной антибактериальной терапии, проведение профилактических бесед с родителями.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Локшина Э.Э., Рычкова Т.И., Куликова Е.В., Остроухова И.П., Кузнецов Г.Б. Новые возможности терапии и профилактики острых респираторных инфекций у детей. Медицинский совет 2022; 16(19): 53–59. [Lokshina E.E., Rychkova T.I., Kulikova E.V., Ostroukhova I.P., Kuznetsov G.B. New treatment and preventive options for acute respiratory infections in children. Meditsinskiy Sovet 2022; 16(19): 53–59. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2022–16–19–53–59
2. Федеральные клинические рекомендации «Отит средний острый», 2021 год. [Federal clinical guidelines "Acute otitis media", 2021. (in Russ.)] [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/314\\_2/](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/314_2/) / Ссылка активна на 6.09.2024.
3. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадце М.Д., Баранов А.А., Батышева Т.Т., Вшакмадзе Н.Д. и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. Педиатрическая фармакология. 2020; 17 (3): 187–212. [Alexandrovich Yu. S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D., Baranov A. A., Batsysheva T.T., Vshakmadze N. D. et al. Clinical Features and Management of the Disease Caused by New Coronaviral Infection (COVID-19) in Children. Version 2. Pediatric pharmacology 2020; 17 (3): 187–212. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v17i3.2123
4. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 18 (26.10.2023). [Guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)". Version 18 (10/26/2023). (in Russ.)]. <https://base.garant.ru/407882771/> / Ссылка активна на 6.09.2024.
5. Бойкова Н.Э., Гаращенко Т.И. Рациональный выбор антибактериальной терапии при остром среднем отите у детей. Медицинский Совет 2017; 1: 232–236. [Boikova N.E., Garaschenko T.I. Rational choice of antibiotic therapy in acute otitis media in children. Meditsinskii sovet 2017; 1: 232–236. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2017–1–232–236
6. Протасова И.Н., Перьянова О.В., Подгрушная Т.С. Острый средний отит у детей: этиология и проблемы антибактериальной терапии. Вестник оториноларингологии 2017; 82(2): 84–89. [Protasova I.N., Per'yanova O.V., Podgrushnaya T.S. Acute otitis media in the children: etiology and the problems of antibacterial therapy. Vestnik otorinolaryngologii 2017; 82(2): 84–89. (in Russ.)] DOI: 10.17116/otorino201782284–89
7. Paker M., Pichkhadze E., Miron D., Shlizerman L., Mazzawi S., Goldman T., Shupak A. [Acute otitis media bacteriology in children younger than three months in the last 16 years]. Harefuah 2023; 162(9): 598–604
8. Mills N., Best E.J., Murdoch D., Souter M., Neeff M., Anderson T. et al. What is behind the ear drum? The microbiology of otitis media and the nasopharyngeal flora in children in the era of pneumococcal vaccination. J Paediatr Child Health 2015; 51(3): 300–306. DOI: 10.1111/jpc.12710
9. Балыкова Л.А., Владимиров Д.О., Краснополянская А.В., Солдатов О.М., Ивянская Н.В., Щекина Н.В. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2021; 100 (5): 90–98. [Balykova L.A., Vladimirov D.O., Krasnopol'skaya A.V., Soldatov O.M., Iyanskaya N.V., Shchekina N.V. Cardiovascular system damage in children with COVID-19. PEDIATRIA n.a. G.N. Speransky 2021; 100 (5): 90–98. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031–403X-2021–100–5–90–98
10. Гомелля М.В., Татарина А.В., Крупская Т.С., Рычкова Л.В. Особенности нарушений системы гемостаза при COVID-19 у детей (обзор литературы). Acta biomedica scientifica 2021; 6 (3): 142–153. [Gomellya M.V., Tatarinova A.V., Krupskaya T.S., Rychkova L.V. COVID-19-associated coagulopathy in children and adolescents (literature review). Acta biomedica scientifica 2021; 6(3): 142–153. (in Russ.)] DOI: 10.29413/ABS
11. Frost H.M., Sebastian T., Keith A., Kurtz M., Dominguez S.R., Parker S.K. et al. COVID-19 and Acute Otitis Media in Children: A Case Series. J Prim Care Community Health 2022; 13. DOI: 10.1177/21501319221082351
12. Рязанцев С.В., Балацкая К.А., Ткачук И.В., Голованов А.Е., Киреев П.В. Топическая антибактериальная терапия перфоративных отитов в пандемию COVID-19. Медицинский совет 2022; 16(20): 101–109. [Ryazantsev S.V., Balatskaya K.A., Tkachuk I.V., Golovanov A.E., Kireev P.V. Topical antibiotic therapy for perforated otitis in the COVID-19 pandemic. Meditsinskiy Sovet 2022; 16(20): 101–109. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2022–16–20–101–109
13. Красножен В.Н., Андреева И.Г., Мамлеев Р.Н., Евдокимова А.Д. Анализ причин развития осложненных форм острого среднего отита у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63(5): 202–206. [Krasnozhen V.N., Andreeva I.G., Mamleev R.N., Evdokimova A.D. Analysis of Causes of Developing Complicated Forms of Acute Otitis Media in Children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2018; 63(5): 202–206. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–202–206
14. Cassano P., Ciprandi G., Passali D. Acute mastoiditis in children. Acta Biomed 2020; 91(1–S): 54–59. DOI: 10.23750/abm.v91i1-S.9259
15. Свистушкин В.М., Добротин В.Е., Русецкий Ю.Ю., Авербух В.М., Савватеева Д.М. Клинические рекомендации «Мастоидит», 2014 год. [Svistushkin V.M., Dobrotin V.E., Rusevsky Yu. Yu., Averbukh V.M., Savvateeva D.M. Clinical recommendations "Mastoiditis", 2014 (in Russ.)] <https://consilium.su/upload/medialibrary/c79/c79c93f4c106a7a7a-47f5a7a3178b43b.pdf?download=false> / Ссылка активна на 27.05.2024.
16. Smith M.E., Jones G.H., Hardman J.C., Nichani J., Khwaja S.; The INTEGRATE (The UK ENT Trainee Research Network) UK Acute Paediatric Mastoiditis Audit Collaborators. Acute paediatric mastoiditis in the UK before and during the COVID-19 pandemic: A national observational study. Clin Otolaryngol 2022; 47: 120–130. DOI: 10.1111/coa.13869

17. Pontillo V., Iannuzzi L., Petrone P., Sciancalepore P.I., D'Auria C., Rinaldi M. et al. ENT surgical emergencies during the COVID-19 outbreak. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2020; 40(6): 399–404. DOI: 10.14639/0392–100X-N1036
18. Marom T., Schwarz Y., Gluck O., Ginzburg G., Tamir S.O. Trends in Pediatric Acute Otitis Media Burden During the First COVID-19 Year. *Otol Neurotol* 2022; 43(7): e760–e766. DOI: 10.1097/MAO.0000000000003581
19. Favoretto M.H., Mitre E.I., Vianna M.F., Lazarini P.R. The impact of COVID-19 pandemic on acute otitis media among the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2022; 153: 111009. DOI: 10.1016/j.ijporl.2021.111009
20. Patel A., Dzioba A., Hong P., Husein M., Strychowsky J., You P. et al. Changes to the practice of pediatric otolaryngology as a consequence of the COVID-19 pandemic. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2022; 153: 111021. DOI: 10.1016/j.ijporl.2021.111021
21. Онлайн-платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам в России [Online Antimicrobial resistance data Analysis platform in Russia. (in Russ.)] <https://amrmap.ru/> / Ссылка активна на 27.05.2024.
22. Hoberman A., Paradise J.L., Rockette H.E., Kearney D.H., Bhatnagar S., Shope T.R. et al. Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children. *N Engl J Med* 2016; 375(25): 2446–2456. DOI: 10.1056/NEJMoa1606043
23. Усенко Д.В. Рациональная терапия острого среднего отита у детей с позиции доказательной медицины. *РМЖ. Мать и дитя* 2022; 5(3): 237–243. [Usenko D.V. Rational therapy of acute otitis media in children based on evidence-based medicine. *Russkii meditsinskii zhurnal. Mat' i ditya* 2022; 5(3): 237–243. (in Russ.)] DOI: 10.32364/2618–8430–2022–5–3–237–243
24. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии: Методические рекомендации. М., 2017: 6–8. [The Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being. Laboratory diagnostics of community-acquired pneumonia of pneumococcal etiology: Methodological recommendations. М., 2017: 6–8. (in Russ.)] [https://www.rosпотребнадзор.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT\\_ID=7243](https://www.rosпотребнадзор.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=7243) / Ссылка активна на 11.09.2024.

Поступила: 05.04.24

Received on: 2024.04.05

*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.*

## Изучение особенностей физического развития юных спортсменов

Н.В. Рылова

ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

## Studying the characteristics of physical development of young athletes

N.V. Rylova

Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Медико-биологическое обеспечение подготовки юных спортсменов — отдельная специфическая часть медицинской науки и практики. Эта область медицины включает определение состояния здоровья и физического развития профессиональных спортсменов, а также диагностику, лечение и профилактику заболеваний и повреждений, связанных с занятиями физкультурой и спортом. Основная цель медико-биологического обеспечения детско-юношеского спорта — гармоничное развитие ребенка в рамках выбранного вида спорта с учетом его возрастных особенностей, функциональных возможностей, физического развития, в том числе полового созревания.

Цель исследования. Изучить особенности физического развития юных спортсменов различных специализаций.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 102 юных спортсмена подросткового возраста. Контрольную группу составили 28 школьников, не занимающихся спортом профессионально. В 1-ю группу исследования вошли 35 юных атлетов «Детско-юношеской спортивной школы плавания», во 2-ю группу исследования — 47 подростков, учеников специализированной детско-юношеской спортивной школы олимпийского резерва по хоккею на траве, в 3-ю группу исследования — 20 юных спортсменов, воспитанников специализированной детско-юношеской спортивной школы олимпийского резерва по фехтованию.

Результаты. По параметрам физического развития юные спортсмены имеют показатели выше средних значений детей контрольной группы. Процент жира в организме мальчиков и девочек группы контроля достоверно выше, чем у юных спортсменов. В то же время уровень мышечной массы у мальчиков, не занимающихся спортом, ниже, чем у атлетов.

Выводы. Физическое развитие юных спортсменов имеет статистически значимые отличия от показателей сверстников, не занимающихся спортом профессионально.

**Ключевые слова:** юные спортсмены, физическое развитие, мышечная масса, процент жировой массы.

**Для цитирования:** Рылова Н.В. Изучение особенностей физического развития юных спортсменов. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(5): 94–99. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-94-99

Medical and biological support for the training of young athletes is a separate specific part of medical science and practice. This area of medicine includes determining the health and physical development of athletes, as well as diagnosing, treating and preventing diseases and injuries associated with physical education and sports. The main goal of medical and biological support for children's and youth sports is the harmonious development of the child within the chosen sport, taking into account his age characteristics, functionality, physical development, including puberty.

Objective. The purpose of the study is to investigate the characteristics of the physical development of young athletes of various specializations.

Materials and methods: 102 young teenage athletes took part in the study. The control group consisted of 28 schoolchildren who were not involved in sports professionally. The first group of the study included 35 young athletes from the “Children and Youth Sports School of Swimming”. The second group of the study consisted of 47 teenagers, students of a specialized children's and youth sports school of the Olympic reserve in field hockey. The third group of the study included 20 young athletes, students of a specialized children's and youth sports school of Olympic reserve fencing.

Results: In terms of physical development parameters, young athletes have indicators above the average values of children in the control group. The percentage of body fat in boys and girls in the control group was significantly higher than in young athletes. At the same time, the level of muscle mass of boys who do not engage in sports is lower than that of the group of athletes.

Conclusions: Based on the results of the work, it was established that the physical development of young athletes has significant differences from their peers who do not play sports professionally.

**Key words:** young athletes, physical development, muscle mass, percentage of fat mass.

**For citation:** Rylova N.V. Studying the characteristics of physical development of young athletes. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(5): 94–99 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-94-99

Детский организм отличается от взрослого бурным ростом и развитием, активным процессом формирования органов и систем. Регулярные

тренировки в детском возрасте повышают функциональные и адаптационные резервы организма, способствуют укреплению здоровья, повышению физической и умственной работоспособности [1]. Медико-биологическое обеспечение подготовки юных спортсменов — отдельная специфическая часть медицинской науки и практики. Эта область медицины включает определение состояния здоровья и физического развития профессиональных спортсменов, а также диагностику, лечение и про-

© Рылова Н.В., 2024

Адрес для корреспонденции: Рылова Наталья Викторовна — д.м.н., проф., зав. лабораторией спортивной нутрициологии Центра спортивной медицины и реабилитации Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна,

ORCID: 0000-0002-9248-6292

123098 Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

филактику заболеваний и повреждений, связанных с занятиями физкультурой и спортом. Основная цель медико-биологического обеспечения детско-юношеского спорта — гармоничное развитие ребенка в рамках выбранного вида спорта с учетом его возрастных особенностей, функциональных возможностей, физического развития, в том числе полового созревания. В этом должны быть заинтересованы тренеры, педиатры, спортивные врачи. Особое значение должно быть уделено анализу динамики физического развития, особенностям функционирования ведущих систем организма [2]. Врач совместно с тренером должен участвовать в медико-биологическом отборе в конкретные виды спорта, а также в организации тренировочного и восстановительного процессов с учетом специфики выполняемых упражнений. Медико-биологическая подготовка спортсмена — неотъемлемая часть как тренировочного, так и соревновательного процессов. Поэтому важным разделом спортивной медицины как клинической дисциплины является оценка функционального состояния спортсмена — тренированности. Решение этой задачи помогает врачу, тренеру и самому спортсмену наметить наиболее рациональные пути совершенствования спортивного мастерства.

К сожалению, в детско-юношеском спорте существует ряд проблем, связанных с желанием достичь наивысших результатов в течение короткого периода времени. Очень раннее начало специализации детей (в возрасте 4–5 лет начинается отбор детей в таких видах спорта, как гимнастика, фигурное катание), желание тренеров и даже родителей получить результат нередко приводит к истощению резервов детского организма, росту травматизма среди юных атлетов, ухудшению состояния здоровья ребенка. Неадекватные нагрузки, которым подвергается ребенок, рост объема и интенсивности тренировок отрицательно влияют на функциональное состояние и здоровье спортсменов, задерживают физическое и половое развитие ребенка в силу физиологических особенностей организма [1].

Изучение механизмов срочной адаптации к интенсивной физической нагрузке признано ключевым моментом адаптационного процесса, так как переход от срочного этапа к долговременному делает возможным формирование состояния, обеспечивающего увеличение функциональных возможностей организма в условиях максимальных нагрузок. Срочный этап адаптации нетренированного организма к физическим нагрузкам реализуется на основе готовых физиологических механизмов. Однако срочная адаптационная реакция организма, включающая разнообразные механизмы регуляции и призванная поддерживать гомеостаз, оказывается, как правило, несовершенной при выполнении максимальных физических нагрузок [3].

**Цель исследования:** изучить особенности физического развития юных спортсменов различных специализаций.

### Характеристика детей и методы исследования

Проведено одномоментное сплошное исследование. Все участники подписали информированное добровольное согласие.

В исследование включали спортсменов, прошедших обследование на клинической базе кафедры госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и последипломного образования ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГАУЗ «Республиканский центр медицинской профилактики», г. Казань.

*Характеристики выборки (групп) исследования.* Контрольную группу (0) составили 28 школьников (20 девочек, средний возраст  $14,4 \pm 0,4$  года, 8 мальчиков, средний возраст  $14,75 \pm 0,6$  года), не занимающихся спортом профессионально. Уроки физической культуры 2 раза в неделю, без посещения дополнительных спортивных секций.

В 1-ю группу исследования включили 35 юных спортсменов (25 мальчиков, средний возраст  $15,12 \pm 0,2$  года и 10 девочек, средний возраст  $14,55 \pm 0,5$  года) муниципального автономного образовательного учреждения дополнительного образования «Детско-юношеская спортивная школа плавания "Касатка"» г. Казани. Звание мастер спорта имеют 2 юных спортсмена, кандидат в мастера спорта — 5, первый взрослый разряд присужден 11 подросткам, остальные имеют второй взрослый разряд. Тренировки круглогодичные, 2 раза в день по 1,5–2 ч 6 дней в неделю. Плавание относится к циклическим видам спорта и требует преимущественно проявления выносливости, поскольку предполагает многократное повторение стереотипных циклов движений. Этот вид деятельности вызывает расходование большого количества энергии.

Во 2-ю группу исследования вошли 47 подростков (29 мальчиков, средний возраст  $15,78 \pm 0,2$  года и 18 девочек, средний возраст  $15,68 \pm 0,25$  года) — учеников Республиканской специализированной детско-юношеской спортивной школы олимпийского резерва по хоккею на траве «Динамо» Республики Татарстан. В группе 9 мастеров спорта, 16 кандидатов в мастера спорта, первый взрослый разряд присвоен 15 юным спортсменам, остальные имеют второй взрослый и юношеские спортивные разряды. Тренировки проходят 1 раз в день по 2–3 ч 6 дней в неделю. Согласно «Олимпийской классификации видов спорта» хоккей на траве относится к игровым видам спорта. Характеризуется постоянным чередованием интенсивной мышечной деятельности и отдыха (в моменты, когда спортсмены не задействованы непосредственно в игровых эпизодах). При этом, помимо выносливости, большое значение имеют координация движений и психическая устойчивость.

В 3-ю группу вошли 20 юных спортсменов (10 мальчиков, средний возраст  $14,5 \pm 0,6$  года, и 10 девочек, средний возраст  $14,8 \pm 0,5$  года), воспитанников Республиканской специализированной детско-юношеской спортивной школы олимпийского резерва по фехтованию Республики Татарстан. Звание кандидат в мастера спорта имеют 4 детей, первый взрослый разряд — 7, второй взрослый — 7, остальным присвоены юношеские разряды. Тренировки проходят 1 раз в день по 2–2,5 ч 6 дней в неделю. Фехтование относится к единоборствам, это один из древнейших видов спорта. Цель единоборства — действуя в рамках оговоренных правил, проводить приемы, которые могут причинить сопернику максимальный физический ущерб либо поставить соперника в невыгодное положение, а также защититься от аналогичных приемов. Этот вид спорта связан с повышенным травматизмом, он требует моментальной реакции, психологической устойчивости и физической выдержки.

**Критерии включения:** 1) спортсмены в возрасте от 14 до 18 лет, занимающиеся интенсивными физическими упражнениями не менее 12 ч в неделю в течение последних 12 мес и более; 2) специализация — хоккей на траве и плавание; 3) группа контроля — здоровые дети в возрасте от 14 до 18 лет, не занимающиеся спортом. **Критерий невключения:** острые респираторные вирусные инфекции в день проведения исследования.

**Статистические методы.** Размер выборки предварительно не рассчитывали. Для статистической обработки полученных данных использованы программы Microsoft Office Excel 2007 и IBM SPSS Statistics 20. Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа в соответствии

с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения. Методами вариационной статистики рассчитывали среднее значение ( $M$ ), ошибку средней величины ( $m$ ). Достоверность различий средних сравниваемых величин ( $p$ ) определяли по коэффициенту Стьюдента ( $t$ ). Различия показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Распределение детей и подростков в группах исследования по возрасту и полу было примерно одинаковым (табл. 1, 2). Юные спортсмены различались по видам спорта; продолжительность занятий, спортивная квалификация были сопоставимы.

Представленные данные свидетельствуют, что средние рост и масса тела мальчиков в группах юных спортсменов циклических и игровых видов спорта достоверно больше, чем в группе контроля. В рамках изучаемого вопроса следует отметить, что фенотипические признаки организма формируются под влиянием наследственной природы человека и, несомненно, зависят от генов, регулирующих размеры тела. Однако существует представление, что около 60% случаев нарушения физического развития связаны с воздействием различных факторов окружающей среды. Основой оценки физического развития обычно служат три соматометрических признака: длина, масса тела, окружность грудной клетки.

В настоящее время наиболее рациональным способом оценки физического развития считается сопоставление фактических данных со значениями центильных таблиц, предложенных профессором И.М. Воронцовым. Наряду с этим, широко используют шкалу Стюарт, в которой предусмотрено выделение границ 3, 10, 25, 50, 75 и 90-го центилей

Таблица 1. Общая характеристика обследованных девочек ( $M \pm m$ )

Table 1. General characteristics of the examined girls ( $M \pm m$ )

Группа	Число	Продолжительность занятий, годы	Возраст, годы	Длина тела, см	Масса, кг	ИМТ, кг/см <sup>2</sup>
0	20	—	$14,4 \pm 0,3$	$158,6 \pm 1,4$	$52,5 \pm 1,5$	$20,78 \pm 0,3$
1-я	10	$6,85 \pm 0,4$	$14,5 \pm 0,5$	$165,35 \pm 1,1$	$57,67 \pm 2,5$	$20,21 \pm 0,3$
2-я	18	$6,25 \pm 0,59$	$15,6 \pm 0,2$	$163,9 \pm 1,7$	$56,4 \pm 1,4$	$20,97 \pm 0,4$
3-я	10	$6,4 \pm 0,56$	$14,8 \pm 0,5$	$162,8 \pm 1,7$	$56,0 \pm 1,6$	$21,0 \pm 0,4$

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2. Общая характеристика обследованных мальчиков ( $M \pm m$ )

Table 2. General characteristics of the examined boys ( $M \pm m$ )

Группа	Число	Продолжительность занятий, годы	Возраст, годы	Длина тела, см	Масса, кг	ИМТ, кг/см <sup>2</sup>
0	8	—	$14,75 \pm 0,61$	$165,5 \pm 0,6$	$57,18 \pm 3,66$	$20,55 \pm 0,79$
1	25	$7,88 \pm 0,32$	$15,12 \pm 0,2$	$176,61 \pm 1,03^*$	$65,36 \pm 1,44^*$	$20,76 \pm 0,35$
2	29	$7 \pm 0,41$	$15,78 \pm 0,2$	$175,13 \pm 1,17^*$	$67,87 \pm 2,51^*$	$22,04 \pm 0,69$
3	10	$6,4 \pm 0,47$	$14,5 \pm 0,58$	$167,55 \pm 3,27$	$58,09 \pm 3,07$	$20,61 \pm 0,77$

Примечание. \* — различия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

распределения. При этом за норму принимают значения, свойственные 50% здоровых детей данного пола и возраста, в интервалах 25–50 и 50–75 центилей. Для более простых, скрининговых исследований предложено относить к вариантам нормы характеристики, свойственные 80% популяции и находящиеся в интервале от 10-го до 90-го центиля.

По оценке длины тела соответственно возрасту в область «средних показателей», свойственных 80% здоровых сверстников, попадают 57,15% спортсменов циклических, 72,4% спортсменов игровых видов спорта и 80% спортсменов единоборств. Они имеют характерное для данной возрастно-половой группы распределение изучаемого признака. Однако 42,85% детей циклических, 27,6% игровых видов спорта и 20% детей, занимающихся единоборством, имеют показатели выше средних, характерные лишь для 10% здоровых детей. Длина тела служит основным показателем физического развития человека, она не сразу меняется под влиянием различных условий внешней среды, а изменения этого показателя свидетельствуют о более длительном благополучии или неблагополучии в состоянии детского организма. Сдвиги величин роста имеют большое самостоятельное значение. С ростом длины тела увеличиваются масса и окружность грудной клетки.

При оценке массы тела соответственно возрасту выявлено, что 77,15% пловцов, 78,9% хоккеистов и 85% спортсменов по фехтованию имеют средние значения по изучаемому признаку, характерные для 80% здоровых детей. Показатели выше средних установлены для 20% спортсменов во 2-й и 21,25% в 3-й группах исследования. Масса тела в отличие от длины является весьма лабильным показателем, легко меняющимся в зависимости от режима, усло-

вий качества жизни, общего состояния организма и ряда других факторов. Поэтому масса служит показателем текущего состояния и зависит от длины тела.

При оценке массы тела относительно длины «средние показатели», свойственные 80% здоровых сверстников, определены для 82,85% юных спортсменов циклических, 63,7% игровых видов спорта, 65% детей и подростков, занимающихся единоборствами. В 14,3% случаев (1-я группа), 36,3% (2-я группа), 35% (3-я группа) масса тела относительно длины выходит за рамки средних значений в сторону увеличения, характерных лишь для 10% здоровых детей.

Таким образом, по параметрам физического развития юные спортсмены — мальчики, занятые циклическими и игровыми видами спорта, имеют показатели выше средних значений. Для более полной характеристики и сопоставления отдельных антропометрических показателей мы использовали оценку гармоничности физического развития (табл. 3). Она определялась по максимальной разности между номерами коридоров центильной шкалы после оценки показателей роста, массы тела (по возрасту) и окружности груди. Все спортсмены имели гармоничное или умеренно дисгармоничное развитие.

После измерения антропометрических данных подросткам исследуемых групп был проведен анализ состава тела на приборе TANITA BC-543, так как использование ростовесовых индексов не дает надежной информации о составе тела на индивидуальном уровне. Метод биоэлектрического импеданса, основанный на изучении сопротивления различных тканей организма электрическому току, позволяет оценить процентное и абсолютное содержание мышечной и жировой ткани в организме.

Таблица 3. Показатели гармоничности развития юных спортсменов

Table 3. Indicators of the harmonious development of young athletes

Гармоничность развития	Показатель, %		
	плавание (1)	хоккей на траве (2)	фехтование (3)
Гармоничное	91,43	85,1	90
Умеренно дисгармоничное	8,57	14,9	10
Резко дисгармоничное	0	0	0

Таблица 4. Данные анализа состава тела ( $M \pm m$ )

Table 4. Data analysis of body composition ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа (0)	Плавание (1)	Хоккей на траве (2)	Фехтование (3)
Мальчики				
Содержание жира, %	12,58±0,85	8,68±0,77*	7,82±0,72*	7,12±0,81*
Мышечная масса, кг	46,12±1,5	57,33±1,31*	58,86±1,8*	51,31±2,8*
Девочки				
Содержание жира, %	26,7±0,34	21,31±1,58*	19,1±0,76*	21,66±1,21*
Мышечная масса, кг	39,3±4,6	42,59±1,3	46,6±3,21	43,24±1,2

Примечание. \* — различия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

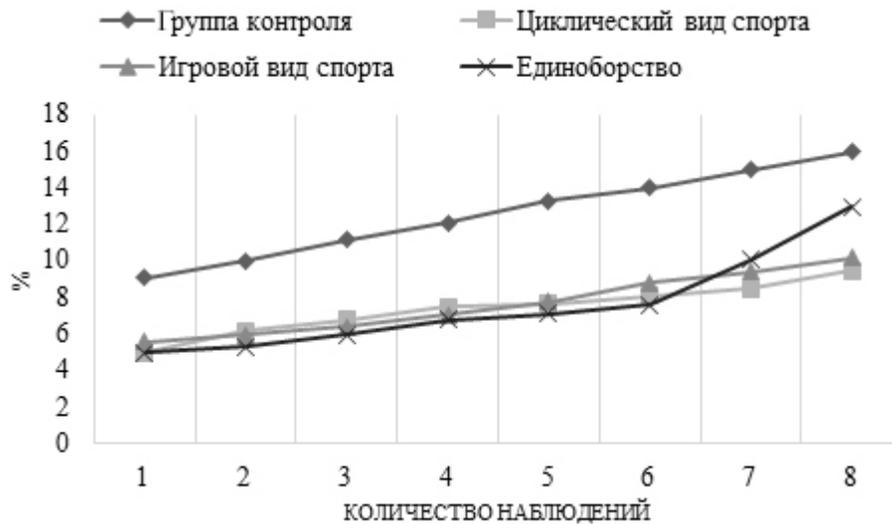


Рис. 1. Процентное содержание жира (мальчики).

Fig. 1. Percentage of fat (boys).

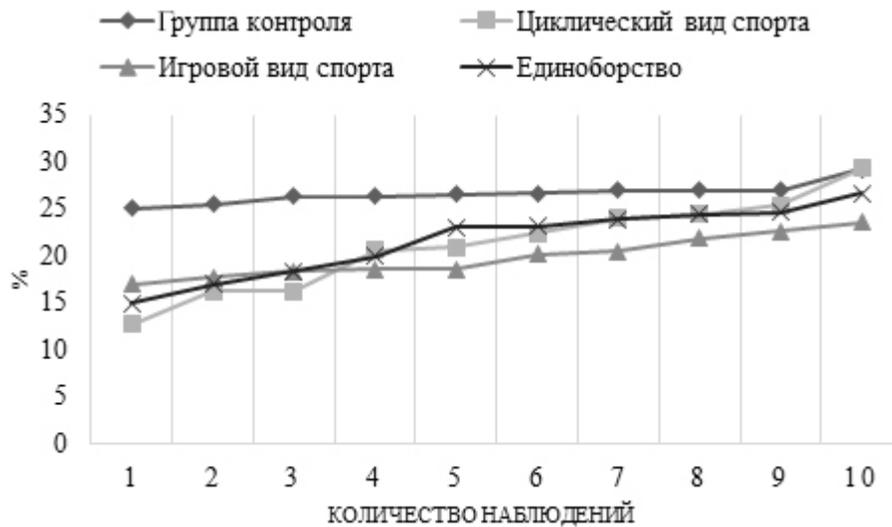


Рис. 2. Процентное содержание жира (девочки).

Fig. 2. The percentage of fat (girls).

Состав тела в спорте рассматривается как один из факторов, определяющих результативность спортивной деятельности (табл. 4). Первостепенное значение имеет вычисление мышечной и жировой массы, последняя выполняет функции метаболически активного органа, достаточный ее уровень играет существенную роль в поддержании общего здоровья [4–7]. Изучение композиционного состава тела имеет большие перспективы в различных медицинских специальностях, однако требует дальнейших исследований [8–10].

## Заключение

По параметрам физического развития юные спортсмены (мальчики), занимающиеся хоккеем на траве и плаванием, имеют показатели выше средних значений детей контрольной группы. Процент жира в организме мальчиков и девочек группы контроля достоверно выше, чем у юных спортсменов. В то же время уровень мышечной массы мальчиков, не занимающихся спортом, ниже, чем у атлетов.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. 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. [Rylova N.V., Biktimirova A.A., Imamov A.A., Zh-

linsky A.V. Topical questions of medical and biological support of children's and youth sports. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii 2018; 63: (5): 231–236. (in Russ.) DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–231–236

2. Рылова Н.В., Троегубова Н.А., Жолинский А.В., Серeda А.П., Оганнисян М.Г. Оценка минерального статуса у юных спортсменов. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62: (5): 175–183. [Rylova N.V., Troegubova N.A., Zholinsky A.V., Sereda A.P., Hovhannisyann M.G. Assessment of mineral status in young athletes. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2017; 62: (5): 175–183. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–5–175–183
3. Рылова Н.В., Жолинский А.В. Минеральный обмен у детей и подростков, занимающихся спортом. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65: (5):187–192. [Rylova N.V., Zholinsky A.V. Mineral metabolism in children and teenagers involved in sports. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2020; 65: (5): 187–192. (in Russ.) DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–187–192
4. Maughan R.J., Shirreff S.M., Vernec A. Making Decisions About Supplement Use. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2018; 28(2): 212–219. DOI: 10.1123/ijsnem.2018–0009
5. Pilis K., Stec K., Pilis A. Body composition and nutrition of female athletes. Rocznik Panstw Zakl Hig 2019; 3(70): 243–251. DOI: 10.32394/rpzh.2019.0074
6. Sánchez Muñoz C., Muros J.J., López Belmonte Ó., Zabala M. Anthropometric Characteristics, Body Composition and Somatotype of Elite Male Young Runners. Int J Environment Res Public Health 2020; 2(17): 674. DOI: 10.3390/ijerph17020674
7. Рылова Н.В., Жолинский А.В. Морфо-функциональные особенности юных спортсменов. Спортивная медицина: наука и практика. 2020; 10(2): 19–28. [Rylova N.V., Zholinsky A.V. Morpho-functional features of young athletes. Sports medicine: research and practice 2020; 10(2): 19–28. (in Russ.)] DOI: 10.17238/ISSN2223–2524.2020.2.19
8. Cho K.H., Han E.Y., Lee S.A., Park H., Lee C., Im S.H. Feasibility of Bioimpedance Analysis to Assess the Outcome of Complex Decongestive Therapy in Cancer Treatment-Related Lymphedema. Front Oncol 2020; 10: 111. DOI: 10.3389/fonc.2020.00111
9. Zhu F., Abbas S.R., Bologna R.M., Levin N.W., Kotanko P. Monitoring of Intraperitoneal Fluid Volume during Peritoneal Equilibration Testing using Segmental Bioimpedance. Kidney Blood Press Res 2019; 44(6): 1465–1475. DOI: 10.1159/000503924
10. Di Vincenzo O., Marra M., Di Gregorio A. Bioelectrical impedance analysis (BIA)-derived phase angle in sarcopenia: A systematic review. Clin Nutr 2021; 5(40): 3052–3061. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.10.048

Поступила: 15.07.24

Received on: 2024.07.15

**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.

## Длительный катамнез ребенка с мукополисахаридозом I типа, синдром Гурлер, получающего ферментозаместительную терапию

Д.Р. Сабирова<sup>1</sup>, А.А. Камалова<sup>1,2</sup>, А.А. Ахмадуллина<sup>1</sup>, Н.А. Артыкова<sup>2</sup>, Л.А. Сабирова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

## Prolonged catamnesis of a child with type I mucopolysaccharidosis, Gurler syndrome, receiving enzyme replacement therapy

D.R. Sabirova<sup>1</sup>, A.A. Kamalova<sup>1</sup>, A.A. Akhmadullina<sup>1</sup>, N.A. Artykova<sup>2</sup>, L.A. Sabirova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Republican Children's Hospital, Kazan, Russia

Наследственная патология составляет значительную часть в структуре детской заболеваемости, инвалидизации и смертности. Мукополисахаридоз I типа, или синдром Гурлер, — наследственная лизосомная болезнь накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования. При рождении дети с синдромом Гурлер выглядят нормально, однако в дальнейшем у них появляются симптомы, характерные для мукополисахаридоза, и первыми клиническими проявлениями заболевания часто служат грыжи и гепатоспленомегалия. Представленный клинический случай демонстрирует сложности ранней диагностики мукополисахаридоза I типа, которые приводят к более позднему назначению ферментозаместительной терапии и невозможности применения более эффективного метода терапии — трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, в связи с развившимися тяжелыми сердечно-сосудистыми осложнениями. Положительный эффект ферментозаместительной терапии в первые годы лечения не гарантирует положительный прогноз в будущем.

**Заключение.** Ранняя диагностика мукополисахаридоза I типа затруднена в связи с отсутствием ранних проявлений. Зачастую прогрессирование клинических проявлений приводит к инвалидизации, а при тяжелом течении — к летальному исходу. Поэтому важны ранняя диагностика и своевременное патогенетическое лечение.

**Ключевые слова:** дети, лизосомные болезни накопления, мукополисахаридоз I типа, нарушение обмена гликозаминогликанов, ферментозаместительная терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

**Для цитирования:** Сабирова Д.Р., Камалова А.А., Ахмадуллина А.А., Артыкова Н.А., Сабирова Л.А. Длительный катамнез ребенка с мукополисахаридозом I типа, синдром Гурлер, получающего ферментозаместительную терапию. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(5): 100–104. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-100-104

Hereditary pathology makes up a significant part of the structure of childhood morbidity, disability and mortality. Mucopolysaccharidosis type I is a hereditary lysosomal accumulation disease, with an autosomal recessive type of inheritance. At birth, children with Gurler syndrome look normal, but in the future, they develop symptoms characteristic of mucopolysaccharidosis, and the first clinical manifestations of the disease are often hernias and hepatosplenomegaly. The presented clinical case demonstrates the difficulties of early diagnosis of mucopolysaccharidosis type I, which lead to a later prescription of enzyme replacement therapy and the inability to use a more effective method of therapy — hematopoietic stem cell transplantation, due to the development of serious manifestations of the cardiovascular system. While the positive effects of enzyme replacement therapy in the early stages of treatment may seem promising, it does not guarantee a favorable prognosis for the future.

**Conclusion.** Currently, early diagnosis of mucopolysaccharidosis type I is difficult due to the lack of early manifestations. Often, the progression of clinical manifestations leads to disability, and in severe cases, to death. Therefore, it is important to have early diagnosis and appropriate treatment.

**Key words:** children, mucopolysaccharidosis, lysosomal diseases of accumulation, impaired glycosaminoglycan metabolism, enzyme replacement therapy, hematopoietic stem cell transplantation.

**For citation:** Sabirova D.R., Kamalova A.A., Akhmadullina A.A., Artykova N.A., Sabirova L.A. Prolonged catamnesis of a child with mucopolysaccharidosis type I Gurler syndrome receiving enzyme replacement therapy. Ros Vestn Perinatol i Pедиатр 2024; 69:(5): 100–104 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-100-104

Наследственная патология составляет значительную часть в структуре детской заболеваемости, инвалидизации и смертности. По данным Всемирной

организации здравоохранения, 5–7% новорожденных имеют различную наследственную патологию. Врожденные и наследственные болезни занимают второе

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Сабирова Дина Рашидовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0003-0501-405X

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

Ахмадуллина Альбина Айратовна — ординатор кафедры госпитальной

педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-7665-1534

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Артыкова Наргис Анваровна — врач-педиатр педиатрического отделения Детской республиканской клинической больницы,

ORCID: 0009-0003-3109-445X

Сабирова Лейсан Анваровна — врач-педиатр педиатрического отделения Детской республиканской клинической больницы,

ORCID: 0009-0003-0338-2489

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 140

место среди главных причин смерти детей до 1 года [1]. Мукополисахаридоз I типа — наследственная лизосомная болезнь накопления с аутосомно-рецессивным типом наследования. Причиной мукополисахаридоза I типа служит мутация в гене *IDUA*, кодирующем лизосомный фермент альфа-L-идуронидазу. Распространенность мукополисахаридоза I типа составляет 1:100 000 новорожденных, среди больных детей около 50–80% имеют тяжелую форму заболевания (синдром Гурлер), реже встречаются средние (синдром Гурлер–Шейе) и легкие (синдром Шейе) формы заболевания [2]. Пациентам с гурлер-подобным фенотипом свойственны общие внешние, довольно специфичные признаки. Обычно они проявляются задержкой роста, диспропорциональным строением скелета (короткие туловище и шея, длинные конечности), грубыми чертами лица, костными деформациями, тугоподвижностью крупных и мелких суставов [3].

Синдром Гурлер — самая частая и тяжелая форма мукополисахаридоза I типа. При рождении больные дети выглядят нормально, однако в дальнейшем у них появляются характерные симптомы и первыми клиническими проявлениями заболевания часто служат грыжи и гепатоспленомегалия. В среднем болезнь диагностируется в возрасте от 9 мес до 1,5 года. Часто отмечается поражение органов зрения — помутнение роговицы, а в дальнейшем — глаукома [4]. У пациентов с синдромом Гурлер симптомы появляются в раннем детском возрасте — часто наблюдается тяжелое поражение центральной нервной системы, в то время как при синдроме Шейе симптомы менее выражены и возникают значительно позднее, а когнитивные расстройства обычно отсутствуют [5]. Зачастую прогрессирование клинических проявлений мукополисахаридоза приводит к инвалидизации, а при тяжелом течении — к летальному исходу [2].

Диагностика мукополисахаридоза I типа основывается на клинической картине, лабораторных методах — исследовании экскреции дерматансульфата и гепарансульфата с мочой, определении активности альфа-L-идуронидазы в культуре фибробластов, изолированных лейкоцитов либо в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге. Диагноз в обязательном порядке подтверждается выявлением мутаций в гене *IDUA* молекулярно-генетическими методами [6].

В настоящее время актуально не только раннее выявление мукополисахаридоза I типа, но и своевременное назначение патогенетической ферментозаместительной терапии. Препарат ларонидаза предназначен для ферментозаместительной терапии больных с тремя клиническими вариантами I типа мукополисахаридоза, обусловленного мутациями гена *IDUA* [7].

По данным литературы, пациенты, не получавшие ферментозаместительной терапии, имели среднюю продолжительность жизни 6,4 года, а пациенты, получавшие ферментозаместительную терапию, — 9 лет. Раннее применение указанной терапии может

замедлить прогрессирование заболевания при форме Шейе и Гурлер–Шейе. Выживаемость детей после 10 лет применения ферментозаместительной терапии составила 45%, а без лечения — 10% [8]. Применение ферментозаместительной терапии может значительно уменьшить размер печени; увеличить расстояние, пройденное в тесте 6-минутной ходьбы, уменьшить контрактуры суставов, снизить апноэ во сне и улучшить дыхание у людей с легкой и средней формами мукополисахаридоза I типа [9].

Еще одним методом лечения — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, которая проводится больным с синдромом Гурлер в возрасте до 2,5 года при нормальных/субнормальных показателях развития ребенка. По данным авторов, средний возраст пациентов с синдромом Гурлер при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток составил 1,33 года (от 0,1 до 3 лет) [10]. Детям, которым планируется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, рекомендована ферментозаместительная терапия в течение 12 нед до проведения трансплантации и в течение 15–17 нед после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [11]. Применение ферментозаместительной терапии до и в период подготовки к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток может улучшить существующие у ребенка респираторные и кардиальные нарушения в такой степени, что может снизить риск развития осложнений, связанных с трансплантацией. Вероятность выживания пациентов через 2 года после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток составила около 68% и была аналогична через 5 лет (66%) и 10 лет (64%) [10]. Комбинированная терапия с применением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и ферментозаместительная терапия — еще один вариант для людей с тяжелой формой мукополисахаридоза I типа [9].

Согласно результатам анализа затрат на диагностику и лечение детей с мукополисахаридозом I типа ведение и лечение пациентов с мягкими формами мукополисахаридоза I типа после проведения селективного скрининга позволит в течение года сэкономить до 17,7 млн рублей [12]. С учетом размера популяции пациентов с недиагностированными мягкими формами мукополисахаридоза I типа в настоящее время расходы на данную группу составляют 56,7 млн руб., при этом «перерасход» бюджетных средств при несвоевременной диагностике мукополисахаридоза I типа составляет около 22,6 млн руб. в год. Селективный скрининг детей из группы риска развития мукополисахаридоза I типа экономически оправдан и будет способствовать своевременному началу терапии для предупреждения инвалидизации и развития осложнений [12].

**Цель исследования:** оценка эффективности длительной ферментозаместительной терапии на примере лечения пациента с мукополисахаридозом I типа.

**Клинический случай.** Под нашим наблюдением находится девочка 15 лет с диагнозом «мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлер. Врожденная недостаточность митрального клапана 3-й степени. Состояние после пластики. Диастолическая дисфункция левого желудочка, недостаточность аортального клапана 1–2-й степени. Дилатация левых отделов сердца. Килевидная деформация грудной клетки. Кифоз. Сгибательная контрактура обоих локтевых суставов. Локтевая косорокуость с обеих сторон. Варусная установка стоп. Дисплазия тазобедренных суставов. Пупочная грыжа. Помутнение роговицы. Нейросенсорная тугоухость. Носитель трахеостомы (19.01.2022)». Пациентка на протяжении 12 лет непрерывно наблюдается и получает препарат ларонидазы по жизненным показаниям.

Ребенок от 4-й беременности, вторых срочных родов, с отягощенным акушерским анамнезом (3-я беременность, первые роды — ребенок умер в возрасте 8 мес, на вскрытии обнаружен фиброэластоз эндокарда левого желудочка). Масса при рождении 3550 г, рост 58 см. оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. В роддоме на 2-е сутки выслушан систолический шум. В возрасте 1 мес появились утомляемость и одышка в покое, в связи с чем девочка была госпитализирована в отделение кардиохирургии, выставлен диагноз «врожденная недостаточность митрального клапана 3-й степени с выраженной дилатацией левых отделов сердца. Легочная гипертензия 1-й степени. Дилатационная кардиомиопатия (?). Болезнь накопления (?). Недостаточность кровообращения (НК) 2А». В связи с сохранением одышки в покое, утомляемости, снижением толерантности к физической нагрузке, появлением отеков и потливости на фоне терапии сердечной недостаточности ребенок был госпитализирован в Федеральный центр в возрасте 6 мес с диагнозом «врожденный порок сердца, органическая патология митрального клапана, удвоение клапана с выраженной недостаточностью, выраженная дилатация левых отделов сердца, НК 2А». В указанном учреждении проведено хирургическое лечение в условиях искусственного кровообращения — пластика митрального клапана.

В динамике у пациентки отмечались задержка нервно-психического развития, диффузная мышечная гипотония, нарастание деформации головы и грудной клетки, помутнение роговицы, появление пупочной грыжи, двусторонняя нейрогенная косолапость. В возрасте 1 года 9 мес впервые был выставлен предварительный диагноз «мукополисахаридоз I типа», на основании гарголоидных черт лица, деформации грудной клетки, кифоза, тугоподвижности локтевых суставов, помутнения роговицы, порока сердца, задержки психомоторного развития, варусной установки стоп, пупочной грыжи. В возрасте 1 года 11 мес диагноз мукополисахаридоза I типа подтвержден; уровень альфа-L-идуронидазы в лейкоцитах 0,01 нМ/мг/ч

(норма 61–175,5 нМ/мг/ч), выявлены мутации в гене *IDUA* в компаунд-гетерозиготном состоянии.

В возрасте 2 лет проведен телемедицинский консилиум, на котором рассматривались 2 варианта лечения: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и ферментозаместительная терапия препаратом ларонидазы. В связи с кардиотоксичностью сопроводительной химиотерапии эффективность и безопасность проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток признаны сомнительными. Рекомендовано назначение препарата ларонидазы в дозе 100 ЕД/кг внутривенно капельно, медленно 1 раз в неделю постоянно. В возрасте 2 лет 9 мес ребенок стал получать ларонидазу по 1500 ЕД в неделю. На рис. 1 и 2 представлена динамика физического развития (рост по отношению к массе тела, а также окружность головы) на фоне ферментозаместительной терапии. Отмечается адекватный уровень развития до 4 лет с последующим замедлением темпов физического развития.

В настоящее время состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию, ребенок вступает в контакт, отвечает на вопросы. Оценка физического развития в 15 лет: рост 102 см, масса 25,6 кг, по WHO Antro+, z-score вес/возраст = –8,76, z-score индекс массы тела/возраст = 1,21. Гарголоидный фенотип: большая яйцевидная голова, низкорасположенные уши, широкая переносица, килевидная деформация грудины, короткие конечности. Передвигается с помощью коляски. Помутнение роговицы. Нейросенсорная тугоухость. Кожные покровы: смуглые, монголоидные пятна по всему телу, в большом количестве, послеоперационный рубец от срединной стернотомии, трахеостома. Кифоз. Сгибательная контрактура обоих локтевых суставов. Локтевая косорокуость с обеих сторон. Варусная установка стоп. Дисплазия тазобедренных суставов. Язык: влажный. Периферические лимфатические узлы: не увеличены. Дыхание: через трахеостому, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, систолический шум средней интенсивности вдоль левого края грудины, обусловленный недостаточностью митрального клапана 2-й степени. Живот мягкий, безболезненный. Паренхиматозные органы не увеличены. Пупочная грыжа. Мочеиспускание не нарушено. Стул ежедневный.

Ребенок часто болеет острыми респираторными вирусными инфекциями. В связи с появившимися приступами апноэ во сне была установлена трахеостома и проведена аденотонзиллэктомия в возрасте 13 лет. Социализация ребенка: девочка посещала общеобразовательную школу 1–3-й класс, коррекционную школу 4–6-й класс, обучение на дому с 7-го класса по настоящее время.

Получает лечение препаратом ларонидазы 2500 ЕД/нед (5 флаконов) внутривенно медленно. По мере увеличения массы тела проводится коррекция дозы ферментозаместительной терапии.

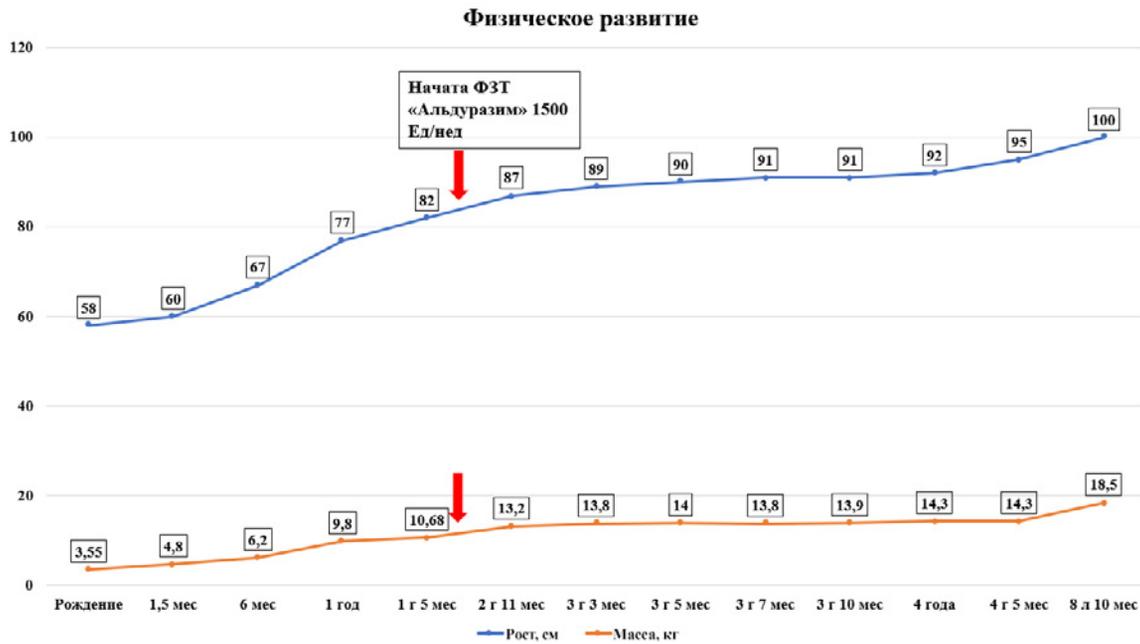


Рис. 1. Динамика физического развития (рост по отношению к массе тела) на фоне ферментозаместительной терапии (ФЗТ) (составлено автором).

Fig. 1. Dynamics of physical development (growth in relation to body weight) against the background of enzyme replacement therapy (compiled by the author).

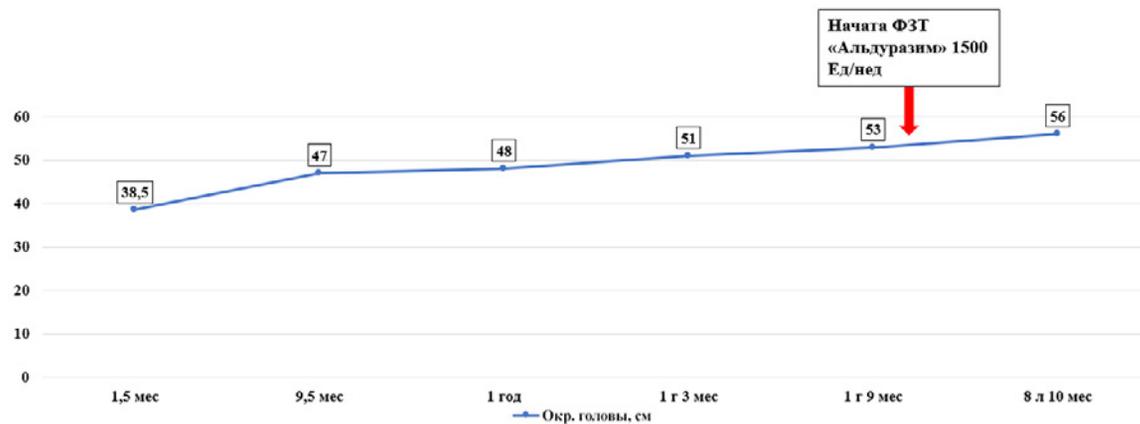


Рис. 2. Динамика физического развития (окружность головы) на фоне ферментозаместительной терапии (составлено автором).

Fig. 2. Dynamics of physical development (head circumference) against the background of enzyme replacement therapy (compiled by the author).

## Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует сложность ранней диагностики мукополисахаридоза. В первые 10 лет жизни на фоне терапии отмечалась положительная динамика клинических симптомов, подтвержденная улучшением состояния ребенка, а также результатами лабораторных и функ-

циональных исследований, однако в дальнейшем, несмотря на коррекцию дозы ферментозаместительной терапии, болезнь прогрессировала. Отсутствие настороженности врачей в отношении указанного заболевания — одна из причин поздней диагностики, и, соответственно, позднего начала патогенетической терапии, ухудшения прогноза для пациента.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Моногарова Л.И., Шамраева В.В., Колчина Т.Л. Случай мукополисахаридоза I типа (синдром Гурлер–Шейне) — история болезни с рождения до 18 лет. Амурский медицинский журнал 2023; 1(11): 52–56. [Monogarova L.I., Shamraeva V.V., Kolchina T.L. A case of mucopolysaccharidosis type I (Hurler–Scheine syndrome) — medical history from birth to 18 years. Amurskii meditsinskii zhurnal 2023; 1(11): 52–56. (in Russ.)] DOI: 10.24412/2311–5068–2023–11–1–52
2. Мукополисахаридоз I типа. Клинические рекомендации 2021: 66. [Mucopolysaccharidosis type I. Clinical

- guidelines 2021: 66. (in Russ.)] [https://cr.minzdrav.gov.ru/gesomend/291\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/gesomend/291_1) / Ссылка активна на 9.09.2024.
3. Богословская Е.А., Вернигова А.А. Редкий клинический случай мукополисахаридоза I типа. Здравоохранение Югры: опыт и инновации 2022; 32(3): 12–16. [Bogoslovskaja E.A., Vernigova A.A. A rare clinical case of mucopolysaccharidosis type I. Zdravookhranenie Jugry: opyt i innovatsii 2022; 32(3): 12–16. (in Russ.)]
  4. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления: мукополисахаридозы I и II типов. Педиатр 2021; 3(12): 69. [Gorbinova V.N., Buchinskaja N.V. Lysosomal storage diseases: mucopolysaccharidoses types I and II. Peditr 2021; 3(12): 69. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED12369–83
  5. Моисеев С.В., Новиков П.И., Фомин В.В. Мукополисахаридозы — путь к диагнозу. Клиническая фармакология и терапия 2018; 3: 41–47. [Moiseev S.V., Novikov P.I., Fomin V.V. Mucopolysaccharidoses — the path to diagnosis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2018; 3: 41–47. (in Russ.)]
  6. Рылова Н.В., Шакирова А.Р., Хусаинова А.Р., Халиуллина Ч.Д., Волкова А.А., Сафиуллина Р.М. и др. Мукополисахаридоз I типа — синдром Гурлер. Практическая медицина 2020; 1(18): 126–129. [Rylova N.V., Shakirova A.R., Husainova A.R., Haliullina Ch.D., Volkova A.A., Safiullina R.M. et al. Mucopolysaccharidosis type I — Hurler syndrome. Prakticheskaya meditsina 2020; 1(18): 126–129. (in Russ.)] DOI: 10.32000/2072–1757–2020–1–126–129
  7. Николаева Е.А., Семячкина А.Н. Современные возможности лечения наследственных заболеваний у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 4(63): 6–14. [Nikolaeva E.A., Semjachkina A.N. Modern possibilities of treatment of hereditary diseases in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2018; 4(63): 6–14. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–4–6–14
  8. Eisengart J.B., Rudser K.D., Xue Y., Orchard P., Miller W., Lund T. et al. Long-term outcomes of systemic therapies for Hurler syndrome: an international multicenter comparison. Genet Med 2018; 20(11): 1423–1429. DOI: 10.1038/gim.2018.29
  9. Magoulas P.L. Mucopolysaccharidosis Type I (MPS 1). Medical Home Portal 2019: 14. <https://www.medicalhomeportal.org/diagnoses-and-conditions/mucopolysaccharidosis-type-i> / Ссылка активна на 9.09.2024.
  10. Moore D., Connock M.J., Wraith E., Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. Orphanet J Rare Dis 2008; 16: 3–24. DOI: 10.1186/1750–1172–3–24
  11. Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Бабайкина М.А., Доброток А.В., Гордеева О.Б., Намазова-Баранова Л.С. Комбинированная терапия при тяжелых формах мукополисахаридоза, тип I (синдроме Гурлер): описание клинических случаев. Вопросы современной педиатрии 2023; 22(6): 554–559. [Vashakmadze N.D., Zhurkova N.V., Babajkina M.A., Dobrotok A.V., Gordeeva O.B., Namazova-Baranova L.S. Combination therapy for severe forms of mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome): description of clinical cases. Voprosy sovremennoi pediatrii 2023; 22(6): 554–559. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v22i6.270112
  12. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю. Клинико-экономическое обоснование скрининга на мукополисахаридоз I типа у детей групп риска. Качественная клиническая практика 2021; 3: 4–15. [Krysanov I.S., Krysanova V.S., Ermakova V.Yu. Clinical and economic rationale for screening for mucopolysaccharidosis type I in children at risk. Kachestvennaya klinicheskaya praktika 2021; 3: 4–15. (in Russ.)] DOI: 10.37489/2588–0519–2021–3–4–15

Поступила: 06.08.24

Received on: 2024.08.06

**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.

# Случай врожденной цитомегаловирусной инфекции у ребенка с синдромом Прадера–Вилли

Г.Р. Фаткуллина, В.А. Анохин, Г.Р. Хасанова

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

## A case of congenital cytomegalovirus infection in a child with Prader–Willi syndrome

G.R. Fatkullina, V.A. Anokhin, G.R. Khasanova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Возможным проявлением внутриутробного инфицирования герпесвирусами может стать тяжелое поражение глаз. Различные нарушения органа зрения, имеющие негативные последствия, описаны при синдроме Прадера–Вилли. В статье дано описание двустороннего хориоретинита у ребенка с синдромом Прадера–Вилли, развившегося на фоне врожденной герпетической инфекции, обусловленной цитомегаловирусом.

**Ключевые слова:** дети, герпетические инфекции, герпесвирусы, внутриутробные инфекции, синдром Прадера–Вилли.

**Для цитирования:** Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Хасанова Г.Р. Случай врожденной цитомегаловирусной инфекции у ребенка с синдромом Прадера–Вилли. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(5): 105–108. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-105-108

A possible manifestation of intrauterine infection with herpes viruses can be severe eye damage. Various visual disturbances with negative consequences have been described in Prader–Willi syndrome. The article describes bilateral chorioretinitis in a child with Prader–Willi syndrome, which developed against the background of congenital herpetic infection of CMV etiology.

**Key words:** children, herpetic infections, herpes viruses, intrauterine infections, Prader–Willi syndrome.

**For citation:** Fatkullina G.R., Anokhin V.A., Khasanova G.R. A case of congenital cytomegalovirus infection in a child with Prader–Willi syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(5): 105–108 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-105-108

По прогнозам Всемирного банка информации, заболевания человека, вызываемые герпесвирусами, в ближайшем будущем станут «глобальной проблемой человечества» [1]. В этом плане уже используется термин «герпетическая болезнь», подчеркивающий все многообразие клинических проявлений этих инфекций [1, 2]. «Особую статью» составляют вопросы внутриутробного инфицирования. По данным литературы, частота развития неонатального герпеса за последние 25 лет выросла в 15 раз, что вывело эту инфекцию в число ведущих причин перинатальной смертности [1, 3, 4].

В структуре внутриутробных инфекций лидером всего спектра причин остается цитомегаловирус [5–10]. Тяжелые эмбриопатии — результат заражения плода в первой половине беременности. Подавление процессов нейрональной миграции в структурах головного мозга ребенка в этот период нередко приводит к грубым, а в последующем и к тяжелым,

резидуальным изменениям [1, 8, 11, 12]. Не менее опасными становятся и другие органные изменения (органов зрения, гемопоэза, печени).

Наибольший риск передачи вируса новорожденному имеется при первичной инфекции матери в периоде беременности. В последующем формирующийся иммунитет подавляет активность вирусемии, что, соответственно, снижает вероятность заражения плода. Однако на фоне высокой распространенности инфекции в популяции именно реактивация ее хронической формы под воздействием разного рода факторов формирует общий пул зараженных детей. Примерно 25% всех случаев врожденной цитомегаловирусной инфекции — результат первичной материнской инфекции [13–16]. Остальные случаи обусловлены инфицированием от матери с хронической (чаще даже с латентной) цитомегаловирусной инфекцией. В итоге все это пополняет спектр тяжелых остаточных явлений, нередко остающихся нераспознанными. Справедливости ради следует отметить, что тяжесть болезни ребенка и частота резидуальных явлений при заражении от серопозитивной матери по статистике несколько ниже [8, 9, 17]. Тем не менее высока вероятность реинфекции новым штаммом вируса с развертыванием всего комплекса врожденной инфекции [18].

Синдром Прадера–Вилли — генетическое заболевание, при котором 7 генов (или некоторые их части) на отцовской хромосоме 15 (q 11–3) удалены либо нормально не функционируют (например, при частичной делеции хромосомы 15q). Частота развития синдрома

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Фаткуллина Гузель Роальдовна — к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–1362–0183  
e-mail: ftkguzel@mail.ru

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

Хасанова Гульшат Рашатовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–1733–2576  
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

составляет 1:10 000–1:25 000 живорожденных [18]. Для него характерны нарушения роста ребенка, ожирение из-за сочетания гиперфагии, гипотонии и низкой скорости метаболизма в состоянии покоя, последующие проблемы с обучением, умственная отсталость, патология органов дыхания, гипогонадизм [19, 20]. Возможны изменения также органов зрения [21]. Чаще всего формируется гиперметропический астигматизм, практически не поддающийся коррекции, анизометропия и сходящееся косоглазие. К возрасту 2 лет патология дополняется амблиопией, требующей многократной операционной коррекции, что в итоге приводит к потере зрения. В ряде случаев у ребенка наблюдают гипертелоризм, миндалевидный разрез глаз, врожденный эктропион, глаукому, гипопигментацию радужки и глазного дна, нистагм, дакриоцистит, преждевременную ретинопатию, микрофтальм [21–25]. Имеются сведения о гипоплазии зрительного нерва у пациентов с синдромом Прадера–Вилли [24]. Высокая распространенность патологии глаз при синдроме Прадера–Вилли влияет на простые действия, такие как ходьба, поддержание равновесия и физические упражнения. Более того, неисправленные нарушения рефракции служат одной из причин слепоты во всем мире [26].

Приводим описание находившегося под нашим наблюдением пациента с синдромом Прадера–Вилли и врожденной цитомегаловирусной инфекцией.

**Клинический случай.** Родители мальчика в возрасте 2 мес обратились за консультацией в клинико-

диагностическое отделение Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая инфекционная больница» (КДО ГАУЗ РКИБ) им. профессора А.Ф. Агафонова г. Казань в октябре 2022 г. У ребенка с врожденным вывихом бедра (находился в шине Фрейка с 1,5 мес), задержкой моторного развития, мышечной гипотонией, остеомиелитом (лечение к моменту обследования проведено), железодефицитной анемией, на сетчатке обоих глаз выявлены очаги диспигментации, диффузной инфильтрации с «взбирающимися» на нее разнокалиберными сосудами артериального русла и очагами кровоизлияний по типу языков пламени.

**Анамнез жизни.** Ребенок от первой беременности, полученной путем экстракорпорального оплодотворения (мужской фактор), протекавшей на фоне маловодия на 25–26-й неделе, задержки внутриутробного развития, фетоплацентарной недостаточности. В период беременности, во втором III мать перенесла новую коронавирусную инфекцию. Роды первые на сроке 38 нед, оперативные (тазовое предлежание), мекониальные околоплодные воды, рост/вес при рождении 50 см/2375 г, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов, при рождении слабый плач. Двусторонний крипторхизм. Ребенок находился на зондовом питании в течение 1 мес. На 1-м месяце жизни у пациента были выявлены тромбоцитопения, гепатоспленомегалия при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости.

**Таблица. Результаты исследований, проведенных в возрасте 1,5 мес**  
**Table. The results of studies conducted at the age of 1.5 months**

Наименование исследования	Результат
Клинический анализ крови	Лейкопения, абсолютный и относительный моноцитоз, относительная нейтропения, снижение гемоглобина
Биохимический анализ крови	Аспаргатаминотрансфераза, лактат крови в 1,5 раза выше возрастной нормы; аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, билирубин общий и прямой, глюкоза — возрастная норма
Маркеры воспаления	Повышение С-реактивного белка в 3 раза выше нормы; антистрептолизин-О, ревматоидный фактор, ферритин — в пределах нормы
Мазок из носоглотки на РНК SARS-Cov-2	РНК SARS-Cov-2 не обнаружена
Кровь на ВИЧ, вирусные гепатиты, сифилис	Отрицательный
IgM к ВГЧ-6, ВПГ-1,2, к капсидному антигену ЭБВ (VCA EBV)	Отрицательный
IgM ЦМВ	Выявлены
IgG высокоavidные к ЦМВ*, ВПГ-1, 2, VCA EBV	Выявлены
ДНК ЦМВ, ЭБВ, ВГЧ-6, ВГЧ-7 в крови	Отрицательный
ДНК ЦМВ, ЭБВ, ВГЧ-6, ВГЧ-7 в соскобе эпителиальных клеток ротоглотки, моче	Выявлена ДНК цитомегаловируса
Нейросонография	Структуры головного мозга сформированы правильно, патологических очагов не выявлено, умеренное расширение наружных ликворных пространств

**Примечание.** \* — антитела IgG к цитомегаловирусу были положительными у матери до беременности; ЦМВ — цитомегаловирус, ВПГ — вирус простого герпеса, ВГЧ-6 — вирус герпеса человека 6-го типа, ВГЧ-7 — вирус герпеса человека 7-го типа; ЭБВ — вирус Эпштейна–Барр.

Результаты исследований, проведенных до обращения в КДО РКИБ г. Казани (в возрасте 1,5 мес), представлены в таблице.

Объективный первичный осмотр: ребенок в сознании, голос слышит, движением глаз реагирует на звук, за предметами не следит. Малоэмоционален. Эпикант, битемпоральное сужение черепа, крупные диспластичные ушные раковины, короткая шея с избытком кожи. Маленькие кисти и стопы. Кожа умеренной влажности, бледная, без сыпи, имеются гиперпигментированные участки кожи на спине и правой половине живота. Ноги согнуты в тазобедренных суставах, отведены кнаружи (находится в шине Фрейка). Умеренная диффузная мышечная гипотония. Видимые слизистые оболочки чистые, влажные, физиологической окраски. Носовое дыхание свободное. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание пуэрильное, тоны сердца ясные, сердцебиение ритмичное. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления не нарушены.

С учетом анамнеза жизни, выявленных изменений на глазном дне возникло подозрение на внутриутробную цитомегаловирусную инфекцию, в связи с чем были назначены дополнительные исследования. В сыворотке крови больного антител класса М, А, G к *Toxoplasma gondii* (антитела IgG к *T. gondii* были положительными у матери до беременности), а также антител класса М и G к *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* не выявлено. В мазке с конъюнктив обоих глаз ДНК вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, вирусов герпеса человека 6-го и 7-го типов, а также *Ch. trachomatis*, *M. hominis*, *T. gondii* не выявлено. В соскобе эпителиальных клеток ротоглотки выявлена ДНК цитомегаловируса в количестве 560 копий на  $10^5$  клеток и 480 копий/мл в моче.

К моменту готовности результатов дополнительных исследований пациент заболел острой респираторной вирусной инфекцией (в последующем диагностирована новая коронавирусная инфекция), по поводу которой был госпитализирован в инфекционный стационар по месту жительства. В возрасте 3 мес 1 нед был проведен анализ авидности IgG к антигенам цитомегаловируса, в результате которого антитела обнаружены — показатели в диапазоне так назы-

ваемой «серой зоны». В возрасте 4 мес при оценке состояния ребенка обнаружено увеличение печени, которая выступала из-под края реберной дуги на 3 см, селезенка — на 1 см. При осмотре глазного дна обнаружены очаги диспигментации, диффузной инфильтрации, с выраженными очагами кровоизлияний по типу языков пламени (динамика отрицательная). При дополнительном исследовании в крови обнаружена ДНК цитомегаловируса 1500 копий в  $10^5$  клеток. С учетом отрицательной динамики принято решение о назначении валганцикловира. Мониторинг лечения валганцикловиrom показал стабилизацию процесса с последующей положительной динамикой, нежелательных явлений не отмечалось.

В общей сложности курс терапии валганцикловиrom составил 6 мес, маркеры активности цитомегаловирусной инфекции исчезли. По окончании терапии на глазном дне имелись очаги диспигментации с четкими ровными контурами без признаков воспаления и очагов кровоизлияний. Ребенок стал следить за предметами глазами. В возрасте 6 мес снята шина Фрейка, после чего стал делать попытки переворачиваться.

Ребенок в возрасте 1 года обследован в Медико-генетическом научном центре им. академика И.П. Бочкова. В результате проведенных исследований установлено аномальное метилирование критического района хромосомы 15q11 методом MPLA, определено гиперметилирование SNRPN, что позволило утвердиться в диагнозе синдром Прадера–Вилли — делеция 15q11.2 на хромосоме отца.

## Выводы

1. При всем многообразии изменений, ассоциированных с синдромом Прадера–Вилли, признаки хориоретинита, типичного для цитомегаловирусной инфекции, сориентировали врачей на проведение противовирусной терапии, что позволило сохранить сетчатку и потенциальную возможность столь необходимого визуального восприятия, окружающего маленькому пациенту.

2. Клинический случай демонстрирует эффективность применения в качестве этиотропной терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции длительных курсов валганцикловира с учетом его биодоступности и особенностей вирусного процесса.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кусельман А.И., Соловьева И.Л., Черданцев А.П. Герпесвирусные инфекции у детей. Руководство для врачей. Ульяновск, 2017; 279. [Kusel'man A.I., Solov'eva I.L., Cherdancev A.P. Herpesvirus infections in children. Guide for doctors. Ul'yanovsk, 2017; 279. (in Russ.)]
2. Самсыгина Г.А. Герпес-вирусные инфекции у детей. CONSILIUM MEDICUM. Педиатрия 2016; 2: 18–23. [Samsygina G.A. Herpes virus infections in children. Consilium Medicum. Pediatriya 2016; 2: 18–23. (in Russ.)]
3. Куклина Л.В., Кравченко Е.Н. Роль внутриутробной инфекции в перинатальной смертности. Здоровоохранение Российской Федерации. 2019; 63(5): 245–250. [Kuklina L.V., Kravchenko E.N. The role of intrauterine infection in perinatal mortality. Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii 2019; 63(5): 245–250. (in Russ.)] DOI: 10.18821/0044–197X–2019–63–5–245–250
4. Кравченко Е.Н., Куклина Л.В. Внутриутробные инфекции в структуре ранней неонатальной смертности. Сибирское

- медицинское обозрение 2020; 3: 97–100. [Kravchenko E.N., Kuklina L.V. Intrauterine infections in the structure of early neonatal mortality. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie 2020; 3: 97–100. (in Russ.)] DOI: 10.20333/2500136–2020–3–97–100
5. Дроздова С.Г., Долгих Т.И., Белослюдцева Л.Н., Власенко Н.Ю., Кмито Н.Л., Парикина Е.И. и др. Внутриутробные инфекции в структуре заболеваемости новорожденных городского клинического перинатального центра. Детские инфекции 2004; 1: 60–62. [Drozdova S.G., Dolgih T.I., Belosludceva L.N., Vlasenko N.Yu., Kmito N.L., Parikina E.I. et al. Intrauterine infections in the structure of morbidity in newborns at the city clinical perinatal center. Detskie infektsii 2004; 1: 60–62. (in Russ.)]
  6. Emery V.C., Lazzarotto T. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate. F1000Res 2017; 6: 138. DOI: 10.12688/f1000research.10276.1
  7. Шахильдян В.И. Диагностика и лечение цитомегаловирусной инфекции у беременных и новорожденных. Неонатология: новости, мнения, обучение 2017; 3: 70–82. [Shahgil'dyan V.I. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus infection in pregnant women and newborns. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie 2017; 3: 70–82. (in Russ.)]
  8. Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Науменко Н.С., Белова А.В. Цитомегаловирусная инфекция и беременность. Российский вестник акушера-гинеколога 2016; 6: 14–20. [Nikonov A.P., Ascaturova O.R., Naumenko N.S., Belova A.V. Cytomegalovirus infection and pregnancy. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa 2016; 6: 14–20. (in Russ.)] DOI: 10.17116/rosakush201616614–20
  9. Guerra B., Simonazzi G., Banfi A., Lazzarotto T., Farina A., Lanari M., Rizzo N. Impact of diagnostic and confirmatory tests and prenatal counseling on the rate of pregnancy termination among women with positive cytomegalovirus immunoglobulin M antibody titers. Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 221: e1–e221. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.08.039
  10. Карпова А.Л. Врожденная цитомегаловирусная инфекция: диагностика, лечение, профилактика. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017; 62: (1): 10–17. [Karpova A.L. Congenital cytomegalovirus infection: diagnosis, treatment, prevention. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii 2017; 62: (1): 10–17. (in Russ.)]
  11. Williams E.J., Gray J., Luck S., Atkinson C., Embleton N.D., Kadambari S. et al. First estimates of the potential cost and cost saving of protecting childhood hearing from damage caused by congenital CMV infection. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015; 100(6): 501–506. DOI: 10.1136/archdischild-2014–306756
  12. Zavattoni M., Rustico M., Tassis B., Lombardi G., Furione M., Piralla A., Baldanti F. Risk of congenital disease in 46 infected fetuses according to gestational age of primary human cytomegalovirus infection in the mother. J Med Virol 2016; 88 (1): 120–126. DOI: 10.1002/jmv.24313
  13. Ross S.A., Novak Z., Pati S., Patro R.K., Blumenthal J., Danthuluri V.R. et al. Mixed infection and strain diversity in congenital cytomegalovirus infection. J Infect Dis 2011; 204 (7): 1003. DOI: 10.1093/infdis/jir457
  14. Першин Б.С., Масчан А.А., Смирнова А.Б., Мироненко О.Н. Классификация цитомегаловирусного ретинита, основанная на результатах полимеразной цепной реакции внутриглазной жидкости. Российская детская офтальмология 2024; 1: 5. [Pershin B.S., Maschan A.A., Smirnova A.B., Mironenko O.N. Classification of cytomegalovirus retinitis based on the results of polymerase chain reaction of intraocular fluid. Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya 2024; 1: 5 (in Russ.)] DOI: 10.25276/2307–6658–2024–1–5–11
  15. Picone O., Vauloup-Fellous C., Cordier A.G., Guittou S., Senat M.V., Fuchs F. et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. Prenat Diagn 2013; 33(8): 751–758
  16. Wang C., Zhang X., Bialek S., Cannon M.J. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. Clin Infect Dis 2011; 52(2): e11 DOI: 10.1093/cid/ciq085
  17. Dollard S.C., Grosse S.D., Ross D.S. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol 2007; 17(5): 355–363. DOI: 10.1002/rmv.544
  18. Алексеева С.Н., Аргунова Е.Ф., Егорова В.Б., Афанасьева Н.А. Синдром Прадера–Вилли в практике врача неонатолога. Якутский медицинский журнал 2017; 1: 8–9. [Aleksееva S.N., Argunova E.F., Egorova V.B., Afanas'eva N.A. Prader–Willi syndrome in the practice of a neonatologist. Akutskii meditsinskii zhurnal 2017; 1: 8–9. (in Russ.)]
  19. Heiden D., Saranchuk P. CMV retinitis in China and SE Asia: the way forward. BMC Infect Dis 2011; 11: 327. DOI: 10.1186/1471–2334–11–327
  20. Богова Е.А., Волеводз Н.Н. Синдром Прадера–Вилли: новые возможности в лечении детей. Проблемы эндокринологии 2013; 4: 33–40. [Bogova E.A., Volevodz N.N. Prader–Willi syndrome: new opportunities in the treatment of children. Problemy endokrinologii 2013; 4: 33–40. (in Russ.)]
  21. Bohonowych J.E., Vrana-Diaz C.J., Miller J.L., McCandless S.E., Strong T.V. Incidence of strabismus, strabismus surgeries, and other vision conditions in Prader–Willi syndrome: data from the Global Prader–Willi Syndrome Registry. BMC Ophthalmology 2021; 21: 296. DOI: 10.1186/s12886–021–02057–4
  22. Тозлийан Е.В. Синдром Прадера–Вилли в практике педиатра. Практика педиатра 2014; 2: 32–39. [Tozliyan E.V. Синдром Прадера–Вилли в практике педиатра. Praktika pediatera 2014; 2: 32–39. (in Russ.)]
  23. Рудник А.Ю. Некоторые системные диспластические заболевания соединительной ткани в офтальмологии. Российская детская офтальмология 2014; 3: 33. [Rudnik A.Yu. Some systemic dysplastic diseases of connective tissue in ophthalmology. Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya 2014; 3: 33. (in Russ.)]
  24. Сидоренко Е.Е., Омегова А.О. Случай офтальмопатологии при синдроме Прадера–Вилли. Российская детская офтальмология 2018; 2: 51–54. [Sidorenko E.E., Omeгова A.O. A case of ophthalmopathology in Prader–Willi syndrome. Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya 2018; 2: 51–54. (in Russ.)]
  25. Хименко Т.Н., Адаховская А.О. Синдром Прадера–Вилли в практике врача-педиатра, современные подходы в диагностике и лечении. Здоровье ребенка 2015; 4 (64): 118–123. [Himenko T.N., Adahovskaya A.O. Prader–Willi syndrome in the practice of a pediatrician, modern approaches to diagnosis and treatment. Zdorov'e rebenka 2015; 4 (64): 118–123. (in Russ.)]
  26. Bourne R.R.A., Stevens G.A., White R.A., Smith J.L., Flaxman S.R., Price H. et al. Vision Loss Expert Group. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. Lancet Glob Health 2013; 1(6): e339–349. DOI: 10.1016/S2214–109X(13)70113–X

Поступила: 05.07.24

Received on: 2024.07.05

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.

# Эпилептическая энцефалопатия, аутизм и когнитивный дефицит, обусловленные мутацией в гене *SYNGAP1*

Р.Г. Гамирова<sup>1</sup>, К.Р. Забирова<sup>1</sup>, Е.А. Горобец<sup>1</sup>, А.Р. Сафина<sup>1</sup>, Л.Р. Самойлова<sup>1</sup>, С.Я. Волгина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия

## Epileptic encephalopathy, autism and cognitive deficit caused by the *SYNGAP1* gene mutation

R.G. Gamirova<sup>1</sup>, K.R. Zairova<sup>1</sup>, E.A. Gorobets<sup>1</sup>, A.R. Safina<sup>1</sup>, L.R. Samoilova, S.Ya. Volgina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

В работе проанализированы данные научных публикаций и представлено описание клинического случая редкой генетической эпилептической энцефалопатии, вызванной мутацией гена *SYNGAP1*. При описании клинического случая (девочка 4 лет с подтвержденным диагнозом эпилептической энцефалопатии *SYNGAP1*) подробно проанализированы анамнез заболевания, генеалогический анамнез, данные неврологического, нейропсихологического и речевого статусов, результаты генетического, электроэнцефалографического и нейровизуализационного (магнитно-резонансная томография — МРТ) обследований. Результаты обзора показывают, что ведущими симптомами заболевания, как правило, служат эпилепсия, расстройства аутистического спектра, отсутствие фразовой речи и умственная отсталость. К наиболее часто встречающимся эпилептическим приступам относятся атипичные абсансы, миоклонические, атонические приступы, миоклония век с абсансами, на электроэнцефалограмме: замедление в затылочных областях, диффузные продолженные комплексы «пик-, полипик-медленная волна». Патогномичные нейровизуализационные изменения головного мозга обычно отсутствуют. Наиболее эффективны в контроле эпилептических припадков вальпроевая кислота, леветирацетам, этосуксимид. Учитывая редкость синдрома, авторы представили детальное описание клинического случая из собственной практики. **Заключение.** Эпилептическая энцефалопатия *SYNGAP1* имеет особую клиническую картину, включающую специфические изменения на ЭЭГ и определенный набор эпилептических приступов. Диагностический алгоритм для детей с эпилептической энцефалопатией, аутизмом, задержкой психоречевого развития должен содержать видео-электроэнцефалографический мониторинг с включением сна, а также поиск редких генетических синдромов, при необходимости с помощью секвенирования нового поколения, что позволяет рано выявить заболевание и выстроить адекватный план терапии.

**Ключевые слова:** дети, эпилептическая энцефалопатия *SYNGAP1*, аутизм, умственная отсталость, генетическая эпилепсия, электроэнцефалография.

**Для цитирования:** Гамирова Р.Г., Забирова К.Р., Горобец Е.А., Сафина А.Р., Самойлова Л.Р., Волгина С.Я. Эпилептическая энцефалопатия, аутизм и когнитивный дефицит, обусловленные мутацией в гене *SYNGAP1*. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(5): 109–114. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-109-114

The paper analyzes data from scientific publications and presents a clinical case study of a rare genetic epileptic encephalopathy caused by a mutation in the *SYNGAP1* gene. The case study focuses on a 4-year-old girl who has been diagnosed with epileptic encephalopathy due to the mutation. The paper describes the anamnesis of the child's illness, including family history, neurological, neuropsychological, and speech assessments, as well as the results of genetic testing, electroencephalography, and magnetic resonance imaging (MRI). The findings indicate that the main symptoms of the condition are typically epilepsy, autism spectrum disorder, difficulty with phrasal speech, and mental retardation. Common types of seizures include atypical absence seizures, myoclonic seizures, atonic seizures, and eyelid myoclonia with absences. On the electroencephalogram, there is a slowdown in occipital activity and diffuse, prolonged "peak-polypic-slow-wave" complexes. Pathognomonic neuroimaging changes in the brain are typically absent. Valproic acid, levetiracetam, and ethosuximide have been shown to be the most effective treatments for controlling epileptic seizures. Due to the rarity of this syndrome, the authors have provided a detailed clinical case report from their practice.

**Conclusion.** *SYNGAP1*-related epileptic encephalopathy has a specific clinical presentation, including characteristic EEG findings and a particular pattern of seizures. The diagnostic approach for children with this condition, autism spectrum disorder, and delayed language development should include video electroencephalography with sleep deprivation, as well as genetic testing if necessary, using next-generation sequencing, to ensure early detection and appropriate treatment planning.

**Key words:** children, *SYNGAP1*-related epileptic encephalopathy, autism, mental retardation, genetic epilepsy, electroencephalography.

**For citation:** Gamirova R.G., Zairova K.R., Gorobets E.A., Safina A.R., Samoilova L.R., Volgina S.Ya. Epileptic encephalopathy, autism and cognitive deficits caused by the *SYNGAP1* gene mutation. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(5): 109–114 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-109-114

Мутации гена *SYNGAP1* впервые выявлены в 2009 г. у пациентов с расстройствами аутистического спектра и несиндромальными вариантами умственной отсталости, а в 2013 г. была доказана их роль в развитии эпилептических энцефалопатий [1]. Для всех людей, имеющих мутации в гене *SYNGAP1*, характерны задержка развития, когнитивные нарушения и эпилепсия. Пенетрантность заболевания

достигает 100%. Оно может передаваться по ауто-сомно-доминантному типу, однако чаще всего это мутации *de novo*. По современным оценкам, у 0,7–1% пациентов с умственной отсталостью обнаруживают мутации гена *SYNGAP1* [2].

**Патогенез заболевания.** Ген *SYNGAP1* расположен на хромосоме 6p21.3 и кодирует специфический для мозга белок SynGAP, активирующий гуанозин-

трифосфатазу. Белок SynGAP играет важную роль в обеспечении пластичности синапсов [3]. Мутация гена *SYNGAP1* приводит к дисбалансу процессов возбуждения и торможения в центральной нервной системе, что обуславливает нарушение образования новых синапсов в процессе обучения [2]. Обнаружено, что в нейронах, не экспрессирующих SynGAP, ускорен рост дендритов, увеличено накопление постсинаптических транскриптов, повышена активность возбуждающих сигналов на уровне синапсов и наблюдается преждевременная активация нейронных сетей. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что ген *SYNGAP1* участвует в регулировании скорости развития и дифференцировки нейронов, а нарушение этого процесса негативно влияет на функцию зарождающихся нейронных сетей [4].

В модели на мышах с мутацией в *SYNGAP1* обнаружено преждевременное развитие синапсов, образованных дендритными шипиками, в раннем постнатальном периоде. Индукция мутаций *SYNGAP1* после окончания критических периодов развития оказывает минимальное влияние на функцию синапсов, в то же время восстановление этих патогенных мутаций во взрослом возрасте на животных моделях не улучшает поведенческие и когнитивные функции. Эти данные демонстрируют, что белок SynGAP действует как репрессор развития нейронной возбудимости, способствующий формированию и поддержанию когнитивных способностей на протяжении всей жизни, но особенно он важен в детском возрасте. Предполагается, что скорость созревания синапсов дендритных

шипиков в раннем возрасте является критическим фактором, определяющим нормальное интеллектуальное развитие [5]. Мыши с полной делецией *SYNGAP1* умирают в течение недели, а для мышей с гетерозиготными вариантами в гене *SYNGAP1* характерны низкий порог для возникновения эпилептических приступов, нарушение процессов обучения и запоминания, поведенческие проблемы [1].

**Расстройства аутистического спектра у детей с мутацией гена *SYNGAP1* и проблемы поведения.** Распространенность аутизма среди пациентов с мутациями в гене *SYNGAP1* варьирует от 50 до 80% [2, 6, 7]. Для носителей мутаций гена *SYNGAP1* характерны все основные проявления расстройств аутистического спектра, а именно нарушения в социальном взаимодействии, стереотипный и ограниченный набор действий и интересов; кроме того, наблюдаются дефицит внимания, импульсивность, агрессивное поведение, повышенный болевой порог, гиперакузия и нарушения сна [2]. Поведенческие проблемы (наиболее часто — агрессия) также были выделены как характерные для пациентов с мутациями гена *SYNGAP1*, при этом их распространенность варьирует от 60 до 73% в этой популяции, в то время как расстройства аутистического спектра зарегистрированы по крайней мере у 50% всех пациентов. Авторами исследования, наряду с наиболее частыми проявлениями, были выделены реже встречающиеся признаки, общие для пациентов с мутациями гена *SYNGAP1*, включающие высокий болевой порог, проблемы с питанием, гипотонию, проблемы со сном, атаксию [7]. Аналогичные результаты получены и D.R.M. Vlaskamp и соавт. [1]: проблемы в поведении, проявляющиеся агрессией и истерикой, наблюдались у 73% пациентов, имеющих патогенные варианты гена *SYNGAP1*; расстройства аутистического спектра были диагностированы у 53% из пациентов.

Было высказано предположение, что хотя мутации в гене *SYNGAP1* играют определенную роль в патогенезе расстройств аутистического спектра, тем не менее их наличия недостаточно для развития аутизма [6].

**Эпилепсия, обусловленная мутациями в гене *SYNGAP1*.** Распространенность эпилепсии среди пациентов с мутациями в гене *SYNGAP1* высока. Согласно данным D.R.M. Vlaskamp и соавт. [1] у 56 из 57 пациентов средний возраст начала эпилепсии составил 2 года (от 4 месяцев и до 7 лет). В когорте этих исследователей, состоявшей из 57 пациентов с мутациями в гене *SYNGAP1*, эпилепсия была выявлена в 98% случаев, при этом в форме миоклоний век с абсансами — в 65% из них, миоклоний — в 34%, атипичных абсансов — в 20% и типичных абсансов — в 18%, атонических приступов — в 14%. У 7% пациентов до появления эпилепсии отмечались фебрильные судороги. Генерализованная полипик-волновая активность была зарегистрирована у 75% пациентов;

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Гамирова Римма Габдульбаровна — к.м.н., доц., зав. кафедрой неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, вед. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории «Нейрокогнитивные исследования», зав. отделением видео-ЭЭГ-мониторинга Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-8582-592X

Забирова Карина Ришатовна — ординатор 1-го года кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-4501-126X

Горобец Елена Анатольевна — к.фил.н., доц., зав. кафедрой прикладной и экспериментальной лингвистики, рук. научно-исследовательской лаборатории «Нейрокогнитивные исследования», зав. Центром патологии речи Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-3859-5543

Сафина Айсылу Радиковна — асс. кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0001-9986-3217

Самойлова Людмила Руслановна — преподаватель кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0009-0006-5422-0908

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. Бултерова, д. 49

фокальные или мультифокальные эпилептиформные разряды наблюдались в 54% случаев, часто в дополнение к генерализованной полипик-волновой активности; замедление основной активности наблюдалось у 50% пациентов [1]. Эпилепсия при энцефалопатии SYNGAP1 часто включает такие приступы, как миоклонии век с абсансами и миоклонико-атонические приступы [1]. В данном исследовании у большинства детей при регистрации электроэнцефалограммы обнаружены интериктальные эпилептиформные разряды, преимущественно в затылочных областях с нарастанием индекса во время сна. Наряду с этим, в фоновой записи регистрировались ритмическая дельта-активность и медленный задний основной ритм. Только у 3 из 15 человек альфа-ритм к моменту исследования достиг частоты возрастной нормы [6]. Известно, что расстройства аутистического спектра, сопровождаемые патологической эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме, даже в отсутствие эпилептических припадков связаны с худшими прогнозами. А. Jimenez-Gomez и соавт. [6] предполагают, что это может быть применимо и к пациентам с мутациями гена SYNGAP1. Наиболее частыми из описанных в исследовании Н. Zhang и соавт. [8] приступов были миоклонии. Патогномоничными изменениями на электроэнцефалограмме были генерализованные разряды из пиков, полипиков и медленных волн, иногда с преобладанием в затылочной области. Инфантильными спазмами в раннем возрасте страдали 42,8% пациентов [8]. Схожие данные получены С. von Stülpnagel и соавт. [9] при исследовании рефлексорных приступов у лиц с мутациями в гене SYNGAP1. Миоклонии век, вызванные приемом пищи, встречались чаще остальных. Кроме того, приступы провоцировались орофациальными триггерами в виде прикосновений к лицу или ко рту. С. Mignot и соавт. [10] обнаружили примерно у 84% пациентов с мутациями в гене SYNGAP1 и умственной отсталостью генерализованную эпилепсию; у некоторых из них была диагностирована миоклонически-астатическая эпилепсия (синдром Дузе) или миоклония век с абсансами. Варианты приступов включали типичные или атипичные абсансы, миоклонии с падениями или без них, миоклонии век, тонико-клонические приступы и атонические приступы. На электроэнцефалограмме выявлялась генерализованная эпилептическая активность, часто с преобладанием в затылочных областях [10].

Наиболее эффективным противоэпилептическим препаратом для этих пациентов по данным многих авторов оказалась вальпроевая кислота. Однако также используются левитирацетам и этосуксимид. В настоящее время в литературе отсутствует информация об эффективности кетогенной диеты у детей с мутацией в SYNGAP1 [8].

**Задержка когнитивного развития и умственная отсталость.** Энцефалопатия, вызванная мутациями гена SYNGAP1, характеризуется умственной отстало-

стью 5-го типа (mental retardation type 5 — MRD5) [8]. Распространенные фенотипы в MRD5 включают когнитивные и сенсорные дисфункции, нарушения экспрессивной и импрессивной речи, поведенческие проблемы и эпилепсию. У пациентов с MRD5 часто диагностируются расстройства аутистического спектра и синдром дефицита внимания и гиперактивности. Мутации по типу утраты функции в гене SYNGAP1 достаточно распространены, что делает мутации в этом гене одними из наиболее распространенных причин умственной отсталости с эпилепсией. У пациентов с тяжелыми вариантами гена SYNGAP1 отсутствует речь, очень низкий IQ (<50) и, как правило, имеются коморбидные расстройства, чаще — поведенческие проблемы [11].

Задержка развития служит первым проявлением заболевания у пациентов с мутациями гена SYNGAP1. Н. Zhang и соавт. [8] отмечают, что когнитивные нарушения появляются в течение первого года жизни и прогрессируют с возрастом; задержка речи более выражена, чем двигательные нарушения. У отдельных детей речь не начинает развиваться, у некоторых развитие речи варьирует от использования отдельных слов до предложений из 4–5 слов. В когорте D.R.M. Vlaskamp и соавт. [1] речь была нарушена у всех исследуемых, при этом у 25% пациентов она отсутствовала полностью. Умственная отсталость выявлена у 55 из 57 пациентов, при этом от умеренной до тяжелой — у 50 лиц, легкая — у остальных 5.

**Особенности неврологического статуса и опорно-двигательного аппарата.** По данным литературы, неврологический осмотр пациентов обычно выявляет мышечную гипотонию, атаксию, тремор, страбизм и микроцефалию. Атаксия или измененная походка наблюдались у 7 из 10 пациентов, о которых сообщили M.J. Parker и соавт. [12], при этом подчеркивалось, что особенности строения мозжечка являются ключевой частью фенотипа при патогенной мутации в гене SYNGAP1. Ортопедические аномалии включают сколиоз, плоскостопие, пронацию стопы, полую стопу, врожденную дисплазию тазобедренного сустава. Гистологическое исследование мозга пациента с атаксией обнаружило почти полное отсутствие клеток Пуркинье в мозжечке и астроцитоз [1]. У пациентов с мутациями гена SYNGAP1 обычно нарушена мелкая и общая моторика. Ограничения мелкой моторики проявляются в виде трудности захвата предметов пальцами или кистью, характерные нарушения общей моторики — наличие атаксии и диспраксии [7].

**Черепно-лицевые особенности.** Хотя некоторые авторы выделяют своеобразный внешний вид лица (миндалевидный разрез глаз, слегка приоткрытый рот, вытянутый нос, широкие уши, широко посаженные глаза и разной степени птоз), неясно, достаточно ли уникальны эти признаки, чтобы позволить врачу

подозревать данное заболевание исходя из имеющихся данных [12].

**Нейровизуализация.** Магнитно-резонансная томография головного мозга, как правило, не выявляет изменений. D.R.M. Vlaskamp и соавт. [1] отмечают, что по данным магнитно-резонансной томографии патологические изменения отсутствуют у 70% пациентов. У 1 пациента была выявлена левая лобная подкорковая узловая гетеротопия. У остальных пациентов были неспецифические изменения, такие как гипогенезия мозолистого тела, увеличение желудочков или субарахноидальных пространств, киста шишковидной железы [1].

Приводим описание клинического случая, иллюстрирующего фенотип пациента с мутацией в гене *SYNGAP1*.

**Клинический случай.** Пациентка Д., 4 года. В возрасте 2 лет родители ребенка обратились с жалобами на отставание в психомоторном и речевом развитии в Научно-клинический Центр прецизионной и регенеративной медицины Казанского федерального университета. Их беспокоили общая моторная неловкость ребенка, неустойчивость при ходьбе, время от времени девочка «ходила на цыпочках»; стереотипные движения, частые моргания; отсутствие собственной речи и избирательное понимание обращенной речи; отсутствие глазного контакта, указательного жеста, реакции на детей и взрослых; задержка в формировании навыков опрятности и самообслуживания; наличие периодов агрессии и аутоагрессии; нарушения сна; избирательность в еде.

В ходе комплексного обследования при проведении видео- электроэнцефалографического мониторинга с включением сна во время записи зафиксированы пароксизмы замираний — атипичные абсансы, а в фоновой электроэнцефалограмме — генерализованная эпилептиформная активность. При более внимательном наблюдении за ребенком родители заметили наличие многократных в течение дня пароксизмов замираний: в течение нескольких секунд девочка не реагировала ни на какие раздражители и прекращала двигательную активность.

**Наследственный анамнез:** у дяди по линии матери неустановленное психическое заболевание, у дальних родственников имеется эпилепсия и по линии матери, и по линии отца. Черепно-мозговые травмы родители отрицают.

**Перинатальный анамнез:** девочка от естественной второй беременности в 39 лет (первая беременность — роды, ребенок здоров), протекавшей на фоне головных болей, токсикоза, артериальной гипотонии. Роды самостоятельные на сроке 41 нед, масса тела при рождении 3850 г, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Мама отмечает, что девочка при рождении не кричала, практически не кричала и не плакала в неонатальный период, была очень сла-

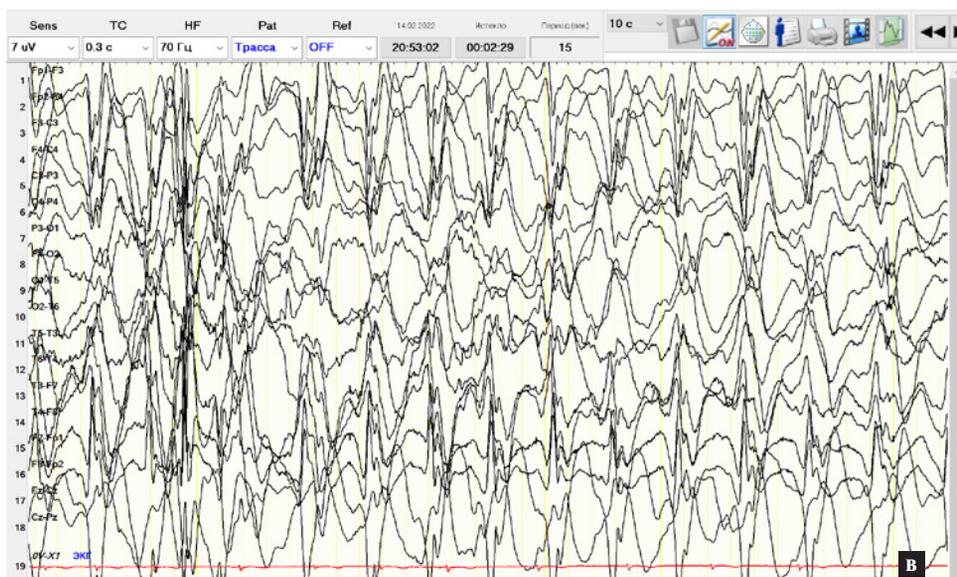
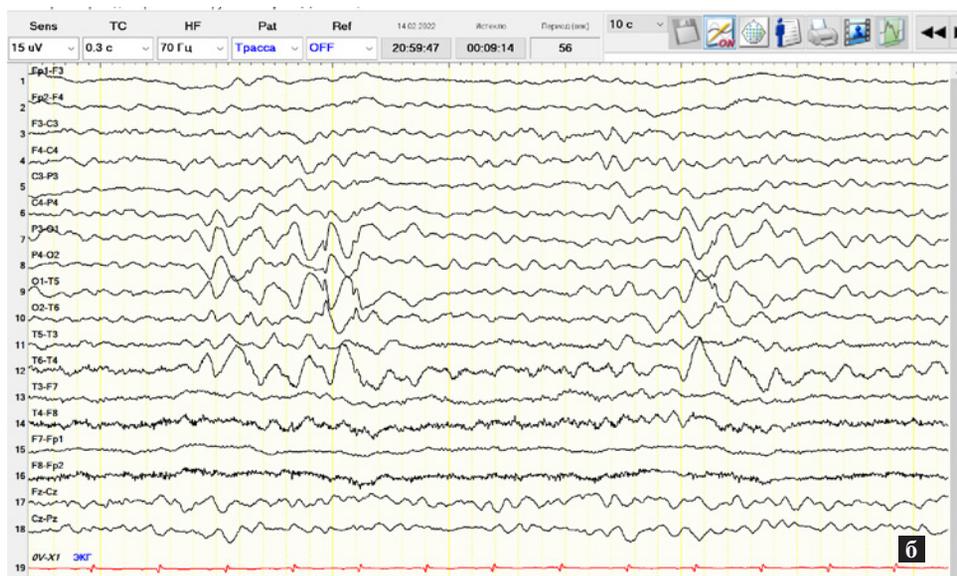
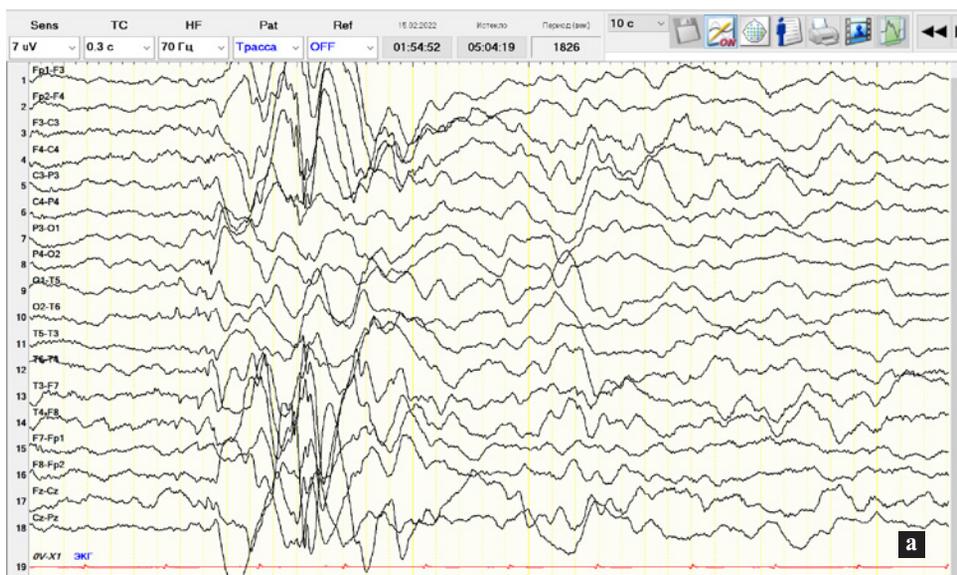
бой и все время спала. Голову девочка начала держать в 2 мес, сидеть в 8 мес, ходить в 13 мес, новые двигательные навыки появлялись на фоне терапии. Ходила девочка изначально неустойчиво, перестала падать при ходьбе только после 2 лет.

**В неврологическом статусе:** черепные нервы без асимметрии. Мышечный тонус диффузно снижен. Сухожильные рефлексы оживлены с рук и ног, равные. Сила по мышечным группам соответствует возрасту. Дискоординация. Тремор головы и пальцев рук, в руках минимален в покое, усиливается при достижении цели. Походка атактическая. Не умеет прыгать.

По данным нейропсихологического обследования и исследования речевого статуса в динамике (2,5 года; 3 года 2 мес; 4,5 года) выявлена выраженная задержка психоречевого развития с аутоподобным поведением, системное недоразвитие речи (1-й уровень речевого развития), дефицит развития мелкой и крупной моторики. Динамика развития высших психических функций слабopоложительная, медленная, динамика в речевом развитии за 2 года не зафиксирована, невзирая на то, что девочка с 2 лет регулярно получает помощь в реабилитационных центрах, где занимается с логопедами, дефектологами и нейропсихологами. Работоспособность девочки возрасту не соответствует, фиксируется выраженный регуляторный дефицит (с трудом усваивает исполнение простых программ, практически не поддерживает их самостоятельно). Исследование функций приема, хранения и переработки информации выявляет грубый дефицит слухоречевого гнозиса, выраженный дефицит зрительно-пространственного и кожно-кинестетического гнозиса. Мотив экспертизы не сформирован. Учебное поведение не сформировано. Поведение полевое. Понимание обращенной речи избирательное на бытовом уровне, собственная речь представлена крайне редкими вокализациями. Характерны проблемы с жеванием со слабой положительной динамикой.

Навыки самообслуживания не сформированы, родители даже отмечают отрицательную динамику в приобретении навыков (девочку с трудом удается одевать, она сопротивляется гигиеническим процедурам).

При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга в 2,5 года патологии не выявлены. Консультирована сурдологом: без патологии. По данным видео- электроэнцефалографического мониторинга, проведенного в возрасте 2 года 7 мес, основная активность замедлена относительно возрастной нормы, периодически в затылочных областях регистрируется достаточно регулярное дельта-замедление; при бодрствовании и во сне зарегистрирована эпилептиформная активность высокого индекса в виде коротких и продолженных диффузных бисинхронных разрядов из комплексов пик-, полипик-медленная волна



**Рисунок.** Фрагменты электроэнцефалограммы в периоде бодрствования (а, в) и сна (б). а — основной ритм незначительно замедлен, в затылочно-височных областях бисинхронно регистрируются высокоамплитудные медленные волны дельта-диапазона частотой 2,5–3 Гц с включением спайкового компонента; б — регистрируются диффузные бисинхронные разряды из комплексов пик-, полипик-волна с преобладанием в лобно-центральных областях альтернирующей латерализации длительностью до 1–1,5 с; в — при бодрствовании регистрировались бисинхронные диффузные разряды из комплексов пик-, полипик-волна с частотой 2–2,5 Гц с преобладанием в лобно-центральных областях альтернирующей латерализации длительностью до 9 с, что клинически сопровождалось прекращением двигательной активности, амимией, приоткрыванием рта, медленным морганием (паттерн атипичного абсанса).

**Figure.** Fragments of an electroencephalogram during the waking period (a, в) and during sleep (б). а — the main rhythm is slightly slowed down. High-amplitude slow waves of the delta range with a frequency of 2.5–3 Hz in the occipital-temporal regions are recorded bisynchronously with the inclusion of a spike; б — diffuse bisynchronous discharges spike-, polyspike-wave complexes are recorded with a predominance of alternating lateralization in the fronto-central areas with a duration of up to 1–1.5 seconds; в — the bisynchronous diffuse discharges spike-, polyspike-wave complexes with a frequency of 2–2.5 Hz were recorded during wakeness with a predominance of alternating lateralization in the fronto-central regions lasting up to 9 seconds, which was clinically accompanied by a cessation of motor activity, amimia, opening of the mouth, slow blinking (pattern of atypical absence).

высокой амплитуды с преобладанием то в лобных, то в затылочных областях альтернирующей латерализации длительностью до 3–9–11 с частотой 1,5–2,5 Гц (см. рисунок, а, б). При бодрствовании зафиксированы пароксизмальные события длительностью до 5–11 с, которые, с учетом клинко-электроэнцефалографических коррелятов, расценены как атипичные абсансы (см. рисунок, в).

С подозрением на синдромальное генетическое заболевание ребенок был направлен на молекулярно-генетический анализ «Клиническое секвенирование экзома», по результатам которого обнаружена описанная ранее гетерозиготная мутация в гене *SYNGAP1* chr6:33440767G>A ENST00000646630 c.1715G>A p.Trp572\*, приводящая к терминации синтеза белка. С помощью анализа по Сэнгеру подтверждена мутация de novo.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Blaskamp D.R.M., Shaw B.J., Burgess R., Mei D., Montomali M., Xie H. et al.* SYNGAP1 encephalopathy: A distinctive generalized developmental and epileptic encephalopathy [published correction appears in Neurology. 2019; 93(20): 908]. Neurology 2019; 92(2): 96–107. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006729
2. *Nakajima R., Takao K., Hattori S., Shoji H., Komiyama N.H., Grant S.G.N.* Comprehensive behavioral analysis of heterozygous Syngap1 knockout mice. Neuropsychopharmacol Rep 2019; 39(3): 223–237. DOI: 10.1002/npr2.12073
3. *Gamache T.R., Araki Y., Huganir R.L.* Twenty Years of SYNGAP Research: From Synapses to Cognition. J Neurosci 2020; 40(8): 1596–1605. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0420–19.2020
4. *Llamas N., Arora V., Vij R., Kilinc M., Bijoch L., Rojas C. et al.* SYNGAP1 Controls the Maturation of Dendrites, Synaptic Function, and Network Activity in Developing Human Neurons. J Neurosci 2020; 40(41): 7980–7994. DOI:10.1523/JNEUROSCI.1367–20.2020
5. *Clement J.P., Aceti M., Creson T.K., Ozkan E.D., Shi Y., Reish N.J. et al.* Pathogenic SYNGAP1 mutations impair cognitive development by disrupting maturation of dendritic spine synapses. Cell 2012; 151(4): 709–723. DOI: 10.1016/j.cell.2012.08.045
6. *Jimenez-Gomez A., Niu S., Andujar-Perez F., McQuade E.A., Balasa A., Huss D. et al.* Phenotypic characterization of individuals with SYNGAP1 pathogenic variants reveals a potential correlation between posterior dominant rhythm and developmental progression. J Neurodev Disord 2019; 11(1): 18. DOI: 10.1186/s11689–019–9276-y

Поступила: 05.07.24

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета («Приоритет-2030»).

Конфликт интересов:

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

На фоне приема ребенком вальпроевой кислоты в дозе 27 мг/кг и этосуксимида 20 мг/кг/сут приступы купировались. Лечение переносит хорошо.

## Заключение

При сочетании клинической картины эпилептической энцефалопатии, проявляющейся в раннем возрасте атипичными абсансами, миоклониями, специфическими изменениями на электроэнцефалограмме, расстройствами аутистического спектра, задержкой речевого развития и интеллектуальным дефицитом, в комплексный диагностический алгоритм необходимо включать поиск редких синдромальных генетических синдромов с помощью проведения секвенирования нового поколения, и в том числе исключать мутации в гене *SYNGAP1*, что позволяет рано диагностировать заболевание и выстроить адекватный план терапии.

7. *Wright D., Kenny A., Eley S., McKechnie A.G., Stanfield A.C.* Clinical and behavioural features of SYNGAP1-related intellectual disability: a parent and caregiver description. J Neurodev Disord 2022; 14(1): 34. DOI: 10.1186/s11689–022–09437-x
8. *Zhang H., Yang L., Duan J., Zeng Q., Chen L., Fang Y. et al.* Phenotypes in Children With SYNGAP1 Encephalopathy in China. Front Neurosci 2021; 15: 761473. DOI:10.3389/fnins.2021.761473
9. *von Stülpnagel C., Hartlieb T., Borggräfe I., Coppola A., Gennaro E., Eschermann K. et al.* Chewing induced reflex seizures («eating epilepsy») and eye closure sensitivity as a common feature in pediatric patients with SYNGAP1 mutations: Review of literature and report of 8 cases. Seizure 2019; 65: 131–137. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.12.020
10. *Mignot C., von Stülpnagel C., Nava C., Ville D., Sanlaville D., Lesca G. et al.* Genetic and neurodevelopmental spectrum of SYNGAP1-associated intellectual disability and epilepsy [published correction appears in J Med Genet. 2016; 53(10): 720]. J Med Genet 2016; 53(8): 511–522. DOI: 10.1136/jmedgenet-2015–103451corr1
11. *Weldon M., Kilinc M., Lloyd Holder J. Jr, Rumbaugh G.* The first international conference on SYNGAP1-related brain disorders: a stakeholder meeting of families, researchers, clinicians, and regulators. J Neurodev Disord 2018; 10(1): 6. DOI: 10.1186/s11689–018–9225–1
12. *Parker M.J., Fryer A.E., Shears D.J., Lachlan K.L., McKee S.A., Magee A.C. et al.* De novo, heterozygous, loss-of-function mutations in SYNGAP1 cause a syndromic form of intellectual disability. Am J Med Genet A 2015; 167A(10): 2231–2237. DOI: 10.1002/ajmg.a.37189

Received on: 2024.07.05

The work was carried out using funds from the Strategic Academic Leadership Program of Kazan (Volga Region) Federal University (Priority-2030).

Conflict of interest:

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

## Overlap-синдром при болезни Крона

Д.И. Садыкова<sup>1, 2</sup>, З.Р. Хабибрахманова<sup>1</sup>, А.А. Камалова<sup>1, 2</sup>, Р.Р. Шакирова<sup>1</sup>, А.И. Садриева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

## Overlap syndrome in Crohn's disease

D.I. Sadykova<sup>1, 2</sup>, Z.R. Khabibrakhmanova<sup>1</sup>, A.A. Kamalova<sup>1, 2</sup>, R.R. Shakirova<sup>1</sup>, A.I. Sadrieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

<sup>2</sup>Republican Children's Hospital, Kazan, Russia

Диагностика воспалительных заболеваний кишечника у детей в практике педиатра может вызывать трудности. Разнообразие внекишечных проявлений этих заболеваний также осложняет диагностику. Гепатобилиарная патология часто служит внекишечным проявлением воспалительных заболеваний кишечника. У пациентов с сочетанной патологией печени (аутоиммунным гепатитом и первичным склерозирующим холангитом) и воспалительными заболеваниями кишечника выше риск резистентности к лечению, необходимости трансплантации печени и худший прогноз цирроза печени, чем у пациентов с изолированными заболеваниями печени. В статье представлен клинический случай развития overlap-синдрома (сочетание аутоиммунного гепатита и первичного склерозирующего холангита) при болезни Крона у пациента 7 лет.

**Ключевые слова:** дети, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит, overlap-синдром.

**Для цитирования:** Садыкова Д.И., Хабибрахманова З.Р., Камалова А.А., Шакирова Р.Р., Садриева А.И. Overlap-синдром при болезни Крона. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(5): 115–118. DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–5–115–118

The diagnosis of inflammatory bowel diseases (IBD) in children can be challenging for pediatricians. Extra-intestinal manifestations, such as hepatobiliary pathology, often complicate the diagnosis of these conditions. Hepatobiliary pathology is often an extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease. Patients with combined liver pathology (autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis) and inflammatory bowel disease have a higher risk of resistance to treatment, the need for liver transplantation, and a worse prognosis for liver cirrhosis compared to those with isolated liver disease. The article presents a clinical case of the development of overlap syndrome (a combination of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis) in Crohn's disease in a 7-year-old patient.

**Key words:** children, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, overlap syndrome.

**For citation:** Sadykova D.I., Khabibrakhmanova Z.R., Kamalova A.A., Shakirova R.R., Sadrieva A.I. Overlap syndrome in Crohn's disease. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(5): 115–118 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2024–69–5–115–118

Классические варианты воспалительных заболеваний кишечника, такие как болезнь Крона и язвенный колит, представляют собой хронические заболевания с рецидивирующим и ремиттирующим клиническим течением [1]. Диагностика и лечение воспалительных заболеваний кишечника у детей представляет собой непростую задачу для педиатра, особенно при наличии внекишечных проявлений

этой патологии. Фенотип воспалительных заболеваний кишечника неоднороден. В числе разнообразных внекишечных проявлений особую роль занимает поражение печени и желчевыводящих путей. Несмотря на то что описание манифестации воспалительных заболеваний кишечника с гепатобилиарных проявлений у взрослых пациентов встречается в литературе, данных о подобном начале воспалительных заболеваний кишечника в детском возрасте недостаточно [2].

Гепатобилиарная патология как частая группа внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника способна влиять на прогноз основного заболевания в связи с прогрессирующим течением, повышением риска развития осложнений и малигнизации. Известно, что риск развития холангиокарциномы у пациентов с первичным склерозирующим холангитом в 160 раз выше, чем в популяции [3]. Некоторые гепатобилиарные осложнения воспалительных заболеваний кишечника могут длительно протекать бессимптомно либо иметь неспецифические проявления, что затрудняет дифференциальную диагностику [3–5].

По данным исследований, при воспалительных заболеваниях кишечника часто обнаруживаются

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–6662–3548

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

Хабибрахманова Зульфия Рашидовна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–2709–1079

Шакирова Руфиля Рустямовна — студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0006–9066–790X

Садриева Альбина Ильшатовна — студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0009–0008–5272–8374

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

проявления первичного склерозирующего холангита. Это хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением и фиброзированием внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков, при котором формируются мультифокальные билиарные стриктуры и развиваются вторичный билиарный цирроз печени, портальная гипертензия и печеночная недостаточность [6–8].

В клинической практике также встречаются синдромы аутоиммунного перекреста [9]. Overlap-синдром представляет собой сочетание аутоиммунного гепатита и первичного склерозирующего холангита, или первичного билиарного холангита у одного пациента [10].

Аутоиммунный гепатит — прогрессирующее гепатоцеллюлярное воспаление неясной этиологии, характеризующееся наличием перипортального гепатита, гипергаммаглобулинемии, печеночно-ассоциированных сывороточных аутоантител и положительным ответом на иммуносупрессивную терапию [11]. Важно отметить, что цирроз печени в исходе аутоиммунного гепатита и первичного склерозирующего холангита имеет весьма неблагоприятный прогноз [9]. С целью демонстрации приводим описание клинического случая пациента 7 лет с overlap-синдромом при болезни Крона.

**Клинический случай.** Мальчик 7 лет, наблюдается в детской поликлинике с жалобами на периодические боли в животе, нарушения стула (слизь в кале, периодические прожилки крови в каловых массах, ахолия), слабость и вялость, снижение аппетита. По данным анамнеза, впервые боли в животе в околопупочной области, слабость и вялость, непостоянная ахолия стула на фоне полного здоровья у ребенка появились в возрасте 2 лет, по этому поводу обратились к педиатру. При обследовании уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) 221–374 ед/л, ребенок направлен в инфекционную больницу с диагнозом: «острая вирус-Эпштейна–Барр инфекция (гепатит, полилимфоаденопатия), период ранней реконвалесценции». После выписки наблюдался у инфекциониста, через 2 мес повторно было выявлено повышение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы.

В возрасте 2,5 года пациент находился на стационарном лечении с диагнозом: «гепатит, неverified, умеренной степени активности. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с эзофагитом». По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, имелись гепатомегалия с единичными периваскулярными уплотнениями, в области ворот печени 2 лимфатических узла диаметром 8 и 11,6 мм соответственно.

В возрасте 3 лет консультирован онкологом, убедительных данных, подтверждающих онкопатологию, не выявлено. В течение нескольких месяцев регистрировался цитолит минимальной степени активности, маркеры холестаза в норме на фоне постоянного

приема урсодезоксихолевой кислоты. Через 3 мес появились прожилки крови в кале, неоформленный стул. Обнаружена скрытая кровь в кале. Осмотрен хирургом, поставлен диагноз: «трещина заднего прохода, слизистой оболочки ануса», назначено лечение ректальными суппозиториями с облепихой. В биохимическом анализе крови уровень АлАТ составил 147 ед/л, аспаратаминотрансферазы (АсАТ) 123 ед/л, гамма-глутамилтранспептидазы 133 ед/л. В общем анализе крови моноцитоз до 16,3%, СОЭ 35 мм/ч. Кал на кальпротектин (+), токсин *Clostridium difficile* в кале не обнаружены. Антитела к гельминтам не выявлены. По данным ультразвукового обследования отмечались гепатомегалия, повышение эхогенности печени, перерастянутый желчный пузырь, его деформация в виде перегиба тела; реактивные изменения внутрипеченочных протоков и поджелудочной железы; полилимфоаденопатия. Ребенок повторно госпитализирован в стационар с диагнозом: «гепатит умеренной степени активности, недифференцированный. Перекрестный синдром (аутоиммунный гепатит/первичный склерозирующий холангит) (?). Воспалительное заболевание кишечника с ранним началом (?». Обнаружены высокий уровень трансаминаз, глутамилтранспептидазы, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (2,7), кал на скрытую кровь (+), кал на кальпротектин (+).

Ребенок направлен на обследование в клинику федерального уровня. Проведено комплексное обследование, в ходе которого были исключены вирусные гепатиты, дефицит альфа-1-антитрипсина, болезни накопления и аутоиммунный гепатит. Выставлен диагноз: «хронический криптогенный гепатит с холестатическим компонентом умеренной степени активности».

В межгоспитальный период отмечались периодические боли в животе, сопровождающиеся примесями крови в стуле с периодичностью до 2 раз в месяц. При контроле анализов уровень кальпротектина 600 мкг/г, цитолит умеренной степени активности, однократное повышение СОЭ до 30 мм/ч. Объективно в динамике наблюдалось увеличение печени до +5 см по среднеключичной линии, мягкоэластической консистенции. Стул 2 раза в день, с примесью крови и неперевавшими остатками пищи. При повторной госпитализации проведена колоноскопия с лестничной биопсией, обнаружен геморрагический энтероколит с эрозиями, лимфофолликулярная гиперплазия подвздошной кишки. Картина характерна для воспалительного заболевания кишечника (болезнь Крона). Выставлен диагноз: «хронический криптогенный гепатит умеренной степени активности. Болезнь Крона, тотальное поражение восходящей, слепой, терминального отдела подвздошной кишки средней степени тяжести, впервые выявленная. Дисфункция билиарного тракта. Вторичные изменения в поджелудочной железе.

Дисметаболическая нефропатия. Дисплазия соединительной ткани». Начата патогенетическая терапия болезни Крона месалазином в дозе 1,5 г/сут. На фоне комплексной терапии отмечалась положительная динамика в виде купирования болей в животе, отсутствия примесей крови и слизи в стуле. В биохимических анализах крови снижение активности трансаминаз, маркеры холестаза в норме. В дальнейшем периодически возникали жалобы на боли в животе, появление крови в стуле. При магнитно-резонансной холангиопанкреатографии убедительных данных, подтверждающих первичный склерозирующий холангит, не получено. Проведена пункционная биопсия печени, получены данные в пользу первичного склерозирующего холангита с умеренной степенью активностью воспаления, преобладанием склеротических изменений с формированием порто-портальных септ и полусепт (METAVIR A2F3). Морфологические изменения не позволили исключить аутоиммунную холангиопатию или Overlap-синдром — аутоиммунный гепатит и первичный склерозирующий холангит.

Таким образом, выставлен диагноз: «аутоиммунный гепатит высокой степени активности. Overlap-синдром: первичный склерозирующий холангит. Фиброз печени (F1 МЕТАВИР). Болезнь Крона, тотальное поражение восходящей, слепой, терминального отдела подвздошной кишки, стадия клинической и эндоскопической ремиссии (индекс PCDAI <10 баллов)». Диагноз «аутоиммунный гепатит» установлен на основании цитолиза высокой степени активности (АлАТ 568 ед/л, АсАТ 361 ед/л), иммунологической активности и данных пункционной биопсии.

В возрасте 5 лет пациенту назначена иммуносупрессивная терапия преднизолоном 30 мг/сут, на фоне которой наблюдалось снижение активности трансаминаз (АлАТ до 196 ед/л, АсАТ до 129 ед/л), в даль-

нейшем доза преднизолона снижена до 20 мг/сут. По данным эластографии печени, проведенной в возрасте 6 лет, отмечалось прогрессирование фиброза (по METAVIR: F2 — значительный фиброз). По данным биохимического анализа крови выявлено дальнейшее снижение активности трансаминаз (АлАТ до 158 ед/л, АсАТ до 67,7 ед/л). В дальнейшем рекомендованы продолжение терапии месалазином, постепенное снижение дозы преднизолона при нормализации активности печеночных трансаминаз, контроль уровня АлАТ, АсАТ, глутамилтранспептидазы, общего белка, глобулинов, протеинограммы по рекомендации федерального центра, гепатопротекторы.

### Заключение

Данные литературы свидетельствуют, что гепатобилиарная патология — распространенная группа внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Дифференциальная диагностика первичного склерозирующего холангита может представлять трудности в связи со скудной и неспецифичной клинической картиной. К сожалению, пациенты с сочетанной патологией печени (аутоиммунный гепатит и первичный склерозирующий холангит) и воспалительными заболеваниями кишечника могут иметь худший прогноз цирроза печени, чем больные с изолированными заболеваниями печени. Это обуславливает необходимость совершенствования ранней диагностики с проведением скрининга в целях выявления патологии гепатобилиарной системы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на регулярной основе. Амбулаторное наблюдение пациентов с сочетанием нескольких заболеваний печени требует от педиатра настороженности по возникновению рецидивов и появлению новых заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Chang Sh., Shen B. Chapter 2 — Classification and Reclassification of Inflammatory Bowel Diseases. From Clinical Perspective, Interventional Inflammatory Bowel Disease: Endoscopic Management and Treatment of Complications. Academic Press, 2018: 17–34. ISBN 9780128113882. DOI: 10.1016/B978-0-12-811388-2.00002-6
2. Kucharska M., Daniluk U., Kwiatek-Średzińska K.A., Wasilewska N., Filimoniuk A., Jakimiec P. et al. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease in children. Clin Exper Hepatol 2019; 5(3): 203–209. DOI: 10.5114/ceh.2019.87632
3. Камалова А.А., Гайфутдинова А.Р., Малов А.А., Сафина Э.Р., Низамова Р.А., Басанова Л.И. Первичный склерозирующий холангит при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(5): 150–156. [Kamalova A.A., Gajfudinova A.R., Malov A.A., Safina E.R., Nizamova R.A., Basanova L.I. Primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel disease. Ros vestn perinatol i pediatri 2021; 66(5): 150–156. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-150-156
4. Adike A., Carey E.J., Lindor K. Primary sclerosing cholangitis in children versus adults: lessons for the clinic. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2018; 12(10): 1025–1032. DOI: 10.1080/17474124.2018.1521719
5. Усольцева О.В., Сурков А.Н., Мовсисян Г.Б., Потанов А.С., Кулебина Е.А., Куликов К.А., Черников В.В. Связь воспалительных заболеваний кишечника с выраженностью поражения печени при аутоиммунной гепатобилиарной патологии: одномоментное исследование. Вопросы современной педиатрии 2022; 21(2): 105–112. [Usol'tseva O.V., Surkov A.N., Movsisjan G.B., Potanov A.S., Kulebina E.A., Kulikov K.A., Chernikov V.V. The relationship of inflammatory bowel diseases with the severity of liver damage in autoimmune hepatobiliary pathology: a cross-sectional study. Voprosy sovremennoi pediatrii 2022; 21(2): 105–112. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v19i2.2407

6. Райхельсон К.Л., Пазенко Е.В., Марченко Н.В. Первичный склерозирующий холангит: обзор рекомендаций по диагностике и лечению заболевания. *Consilium Medicum* 2017; 19(8): 121–130. [Rajhel'son K.L., Pazenko E.V., Marchenko N.V. Primary sclerosing cholangitis: review of recommendations for diagnosis and treatment of the disease. *Consilium Medicum* 2017; 19(8): 121–130. (in Russ.)]. DOI: 10.26442/2075–1753\_19.8.121–130
7. Navaneethan U., Parasa S., Venkatesh P.G. Impact of inflammatory bowel disease on postcholecystectomy complications and hospitalization costs: a Nationwide Inpatient Sample study. *J Crohns Colitis* 2013; 7(5): 164–170. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.07.032
8. Ngu J.H., Gearry R.B., Wright A.J., Stedman C.A. Inflammatory bowel disease is associated with poor outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(12): 1092–1097. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.027
9. Праскурничий Е.А., Теунова М.Х., Балашова О.А., Куличенко С.В. Перекрестные синдромы при аутоиммунных заболеваниях печени. Обзор данных литературы и описание клинического случая. *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 2021; 4: 97–102. [Praskurnichij E.A., Teunova M.H., Balashova O.A., Kulichenko S.V. Cross syndromes in autoimmune liver diseases. Review of literature data and description of a clinical case. *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik* 2021; 4: 97–102. (in Russ.)]
10. Guifarro D.A., De Oliveira-Gomes D., Beas R., Yibirin-Wakim M.J., Montalvan-Sanchez E.E. Primary Sclerosing Cholangitis-Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome: Significant Barriers in Liver Disease Diagnosis and Treatment Experienced by the Latino Community. *Cureus* 2023; 15(3): e36126. DOI: 10.7759/cureus.36126
11. Клинические рекомендации «Аутоиммунный гепатит у детей». *Союз педиатров России*, 2016; 6. [Clinical guidelines “Autoimmune hepatitis in children”, the Union of Pediatricians of Russia, 2016; 6. (in Russ.)] <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%90%D0%98%D0%93%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0.v1.pdf> / Ссылка активна на 13.09.2024.

Поступила: 05.07.24

Received on: 2024.07.05

**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.

## Ранняя диагностика расстройств аутистического спектра у детей: что должен знать педиатр

Е.А. Курмаева<sup>1</sup>, Н.А. Соловьева<sup>1</sup>, Г.А. Кулакова<sup>1</sup>, С.Я. Волгина<sup>1</sup>, А.А. Рудницкая<sup>2</sup>,  
А.А. Мухаметшина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Детская городская больница №8», Казань, Россия

## Early diagnosis of autism spectrum disorders in children: what pediatricians should know

Е.А. Kurmaeva<sup>1</sup>, N.A. Solovieva<sup>1</sup>, G.A. Kulakova<sup>1</sup>, S.Ya. Volgina<sup>1</sup>, A.A. Rudnitskaya<sup>2</sup>,  
A.A. Mukhametshina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Children's City Hospital No. 8, Kazan, Russia

Проблема расстройства аутистического спектра у детей в настоящее время весьма актуальна. На территории Российской Федерации наблюдается стремительный рост частоты расстройств аутистического спектра и увеличение числа детей с ограниченными возможностями здоровья с данным диагнозом, что делает детский аутизм важной медико-социальной проблемой. Необходимо обучить педиатров диагностическим критериям для раннего выявления указанного расстройства. К основным методам диагностики относится наблюдение за развитием ребенка, и здесь ведущая роль принадлежит участковому педиатру. От знаний врача во многом зависит, насколько своевременно будет установлен диагноз и назначено соответствующее вмешательство, что приведет к положительному результату и предотвратит прогрессирование симптомов. Необходимо внимательно прислушиваться к жалобам семьи на нарушения в развитии ребенка или особенности поведения. По данным проведенного нами исследования, 32% семей не получили своевременной помощи. Наиболее частая жалоба, которую предъявляли родители, — задержка речевого развития, нарушение коммуникации ребенка. Для выявления расстройств аутистического спектра врач должен регулярно оценивать нервно-психическое развитие, наблюдать за ребенком в различных ситуациях, чтобы оценить его поведение и взаимодействие с окружающими. При обнаружении отклонений необходимо провести анкетирование с помощью опросника M-CHAT (Модифицированный список контрольных вопросов для выявления аутизма у детей) и направить пациента на консультацию к психиатру. Наше исследование продемонстрировало необходимость в повышении знаний маркеров расстройств аутистического спектра для педиатров.

**Ключевые слова:** дети, расстройства аутистического спектра, педиатры.

**Для цитирования:** Курмаева Е.А., Соловьева Н.А., Кулакова Г.А., Волгина С.Я., Рудницкая А.А., Мухаметшина А.А. Ранняя диагностика расстройств аутистического спектра у детей: что должен знать педиатр. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(5): 119–125. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-119-125

The issue of autism spectrum disorder (ASD) in children is a significant concern at present. In the Russian Federation, there has been a rapid increase in the incidence of ASD and the number of children diagnosed with this condition, making childhood autism a major medical and social issue. Pediatricians need to be trained in the diagnostic criteria for early identification of this disorder. The main diagnostic methods involve monitoring the child's development, with the district pediatrician playing a crucial role. The knowledge and expertise of the doctor significantly influences the timeliness of diagnosis and the prescription of appropriate interventions, which can lead to positive outcomes and prevent further symptom progression. It is essential for pediatricians to carefully listen to families' concerns about any developmental or behavioral issues in their children. According to our research, 32% of families did not receive timely assistance. The most common complaint made by parents was delayed speech development and impaired communication. To identify autism spectrum disorders, doctors should regularly assess a child's neuropsychiatric development and monitor them in various situations to assess their behavior and interaction with others. If any deviations are detected, a questionnaire such as the M-CHAT (a modified list of questions for detecting autism in children) should be used and the patient referred to a psychiatrist for further consultation. Our study highlighted the need for pediatricians to better understand the signs and symptoms of autism spectrum disorders.

**Key words:** children, autism spectrum disorders, pediatricians.

**For citation:** Kurmaeva E.A., Solovieva N.A., Kulakova G.A., Volgina S.Ya., Rudnitskaya A.A., Mukhametshina A.A. Early diagnosis of autism spectrum disorders in children: what a pediatrician should know. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(5): 119–125 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-119-125

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Курмаева Елена Анатольевна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,  
ORCID: 0000-0003-0873-8037

Соловьева Наиля Анасовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,  
ORCID: 0000-0002-9687-4583

Кулакова Галина Александровна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,  
ORCID: 0000-0003-1741-2629

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

Мухаметшина Алсу Альбертовна — студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета,  
ORCID: 0000-0002-0553-4349

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49  
Рудницкая Ангелина Алексеевна — врач-невролог Детской городской больницы №8 г. Казани ORCID: 0000-0001-8868-2613  
420061 Казань, ул. Бари Галеева, д. 11

Согласно клиническим рекомендациям расстройство аутистического спектра, также известное как аутизм, представляет собой нарушение нейробиологического развития, характеризующееся качественными отклонениями в социальном взаимодействии и способах общения, а также ограниченным, стереотипным набором интересов и занятий. Это расстройство манифестирует в возрасте до 2–2,5 года (реже до 3–5 лет) и относится к группе pervasive расстройств, т.е. охватывающих все области психической деятельности [1, 2]. Термин «аутизм» используется уже более 100 лет (с 1908 г.). Впервые он был озвучен Эйгеном Блейлером, швейцарским психиатром и использовался для описания пациентов с шизофренией. Термин «аутизм», который использовал Блейлер, происходит от греческого слова *autós*, что означает «сам». Оно предназначалось для описания «изолированного я», которое автор увидел у людей с шизофренией [3–5]. Немецкий ученый Ганс Аспергер в 1944 г. описал «более мягкую» форму аутизма, которая до настоящего времени была известна как синдром Аспергера. Он описывал случаи

с очень умными мальчиками, которые имели проблемы с социальными взаимодействиями. Отмечал у детей трудности со зрительным контактом, стереотипные слова и движения, а также неприятие любых изменений, но при этом они не имели недостатков в речевом и языковом образовании [5–7].

Причины болезни неизвестны, но предполагается, что она возникает вследствие сложного взаимодействия между генетическими, эпигенетическими и экологическими факторами. Расстройства аутистического спектра — полиэтиологичное заболевание, ведущее значение в возникновении которого принадлежит генетическим и средовым факторам [8, 9]. У мальчиков встречается чаще, чем у девочек, что, скорее всего, вызвано генетическими различиями, связанными с Y-хромосомой [10, 11]. Недавние исследования когорт пациентов с расстройствами аутистического спектра (табл. 1, 2) сообщают об относительно высоких скоростях мутаций *de novo* в некодирующих областях генома, а также о небольших мутациях экзома, т.е. кодирующих областей генома, которые включают как известные, так и ранее не обнаружен-

Таблица 1. Некоторые генетические синдромы с возможными клиническими проявлениями расстройств аутистического спектра (РАС)

Table 1. Some genetic syndromes with possible clinical manifestations of autism spectrum disorders

Генетический или наследственный синдром	Вовлеченный ген или участок хромосомы	Распространенность	Частота развития симптомов РАС при нарушении	Доля от всех случаев РАС
Синдром Мартина–Белл (ломкая X-хромосома)	<i>FMR1</i>	1:4000 (преимущественно мальчики)	18–33% [10, 11]	3–5 %
Туберозный склероз	<i>TSC1, TSC2</i>	1:6000–10 000	25–60% [10, 11]	1–4 %
Синдром Ретта	<i>MECP2</i>	1:10 000–20 000 (почти исключительно девочки)	80–100% [12, 13]	<1% (не всегда типичная картина)
Фенилкетонурия	<i>PAH</i>	1:4000–20000	5% (в отсутствие лечения) [14]	<1%
Синдром Дауна Трисомия	Трисомия 21-й хромосомы	1:700–1000	18% [15]	<1%
Синдром Прадера–Вилли	Делеции и нарушение центра импринтинга в участке 15q11–q13 копии отцовской хромосомы	1:10 000–30 000	19–36% [10]	1–3%
Синдром Ангельмана	Делеции и нарушение центра импринтинга в участке 15q11–q13 копии материнской хромосомы, <i>UBE3A</i>	1:10 000–12 000	50–81% [10]	<1%
Синдром Смита–Магениса	Делеция 17p11.2.1	1:15 000	93% [10]	<1%
Синдром Ди Джорджи	Делеция 22q11.2	1:4000–6000	20–31% [10]	<1%
Синдром Фелан–МакДермид	Делеция 22q13.3	1:100 000	50–70 % [16]	<1 %
Синдром Клифстры	Микроделеция 9q34.3, <i>EHMT1</i>	Неизвестна	95% [16]	<1%

ные гены-кандидаты, связанные с расстройствами аутистического спектра [1].

В Республике Татарстан в 2018 г. зарегистрировано 617 детей с расстройством аутистического спектра, в 2019 г. — 761, а в 2021 г. — 870 детей с видимой тенденцией к увеличению [12]. По официальным данным Минздрава Республики Татарстан, распространенность расстройств аутистического спектра составляет около 1% детской популяции. Это дает основания полагать, что численность детей с указанным диагнозом, проживающих на территории Республики Татарстан, на конец 2023 г. превышает 1000. Тенденции такого роста числа детей с расстройствами аутистического спектра объясняются повышением осведомленности медицинских работников, родительского сообщества, а также новыми возможностями идентификации и диагностики данного расстройства. Однако, несмотря на повышение информированности медицинских работников педиатрического профиля по проблеме расстройств аутистического спектра и возможности постановки диагноза с возраста 2 лет на законодательном уровне, как в Республике Татарстан, так и по России в целом, отмечается задержка в установлении окончательного диагноза детям, а следовательно, и начало специфического коррекционного лечения [3].

Ранняя диагностика и начало соответствующих вмешательств у детей с расстройствами аутистического спектра приводят к значительному поло-

жительному результату и зачастую предотвращают прогрессирующее развитие симптомов заболевания, что делает своевременное выявление аутизма чрезвычайно значимой задачей системы здравоохранения [4, 5]. Обзор мировых исследований, проведенных в период с 2013 по 2023 г., продемонстрировал, что средний возраст детей на момент постановки диагноза составляет 38–120 мес с тенденцией к снижению. Проходит не менее 2 лет с момента первого контакта пациента с медицинским работником до определения окончательного диагноза [6, 7]. Это свидетельствует о необходимости раннего распознавания и расширения диагностических возможностей в выявлении расстройств аутистического спектра не только со стороны профильных специалистов, психиатров, но и со стороны медицинских работников педиатрического звена, педиатров участковых, к которым в первую очередь обращаются родители с детьми [6].

Когда симптомы ребенка явно указывают на расстройство аутистического спектра, опытный или обученный педиатр, осматривая детей в декретированные сроки по приказу МЗ РФ № 514 «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров», может самостоятельно предположить аутизм на основании результатов клинического осмотра и критериев МКБ-10 [1, 4, 5]. Для диагностики аутизма характерно выявление трех групп нарушений: качественные нарушения реципрокного социа-

Таблица 2. Некоторые наследственные нарушения обмена веществ с возможным фенотипом расстройств аутистического спектра

Table 2. Some hereditary metabolic disorders with a possible phenotype of autism spectrum disorders

Нарушения обмена веществ	Заболевания и дефициты:
Нарушения обмена аминокислот	Фенилкетонурия (без лечения) Гомоцистинурия Дефицит кетокислотной дегидрогеназы киназы с разветвленной цепью Нарушения обмена гамма-аминомасляной кислоты Недостаточность янтарной полуальдегиддегидрогеназы
Нарушения обмена холестерина	Синдром Смита–Лемли–Опица (дефицит 7-дегидрохолестеринредуктазы)
Нарушения, связанные с дефицитом фолиевой кислоты в головном мозге	Мутации гена рецептора фолата 1 Дефицит дигидрофолатредуктазы
Нарушения транспорта и обмена креатина	Дефицит аргинин-глицин-амидинотрансферазы Дефицит гуанидинацетат метилтрансфераза Дефициты X-сцепленных креатиновых транспортеров
Нарушения биосинтеза карнитина	Дефицит 6-N-триметиллизиндиоксигеназы
Нарушения обмена пуринов и пиримидинов	Недостаточность аденилосукцинат лиазы Дефицит аденозиндеаминазы Повышенная активность цитозольной 59-нуклеотидазы Дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы Повышенная активность фосфорибозилпирофосфатсинтетазы
Лизосомные болезни накопления	Синдром Санфилиппо (мукополисахаридоз III типа)
Митохондриальные заболевания	Мутации в митохондриальной ДНК Мутации в ядерной ДНК
Другие	Дефицит биотинидазы Дефекты мочевинового цикла

льного взаимодействия, качественные аномалии в общении и ограниченные повторяющиеся стереотипные движения. Расстройства аутистического спектра могут диагностироваться во всех возрастных группах [1]. У детей раннего возраста первыми признаками, позволяющими педиатру предположить наличие расстройств аутистического спектра, служат снижение или полное отсутствие «комплекса оживления», поза младенца при взятии на руки в виде «деревянной куклы». При осмотре такие дети пассивны: не откликаются на свое имя, не реагируют на манипуляции, не обращают внимания на окружающих, звуки, не смотрят в глаза. Лицо ребенка не выражает интереса к окружающему, мимика бедна и невыразительна. Указанные симптомы могут навести врача или родителей на мысль о расстройстве органов слуха. Кроме того, в раннем возрасте основными проявлениями могут быть малая способность к зрительному контакту, жестикуляции, невозможность поддерживать взаимодействие со сверстниками и взрослыми. Нарушения проявляются в недостаточной или отсутствующей реакции на обращенную речь и имя, низкий интерес к совместным играм, неспособностью длительное время удерживать внимание. У ребенка с расстройством аутистического спектра можно наблюдать необычное поведение, например нарушение телесных границ, отсутствие смущения или избыточная тревога при контакте с малознакомыми людьми. Нарушения коммуникации могут проявляться отсутствием речи, недостаточной компенсацией речи жестикуляцией, своеобразием речи. У ребенка может отсутствовать лепетная речь (как и гуление в возрасте до года). У детей старшего возраста проявления социальных нарушений определяются выраженностью интеллектуальных расстройств. Проблемы социального взаимодействия и коммуникации связаны с неспособностью вступать в совместную деятельность, с отсутствием речи или выраженной ее задержкой, избеганием контакта. У других детей, наоборот, отмечаются высокая

социальная заинтересованность при неспособности выстраивать длительные отношения и учитывать социальные правила. Это определяет поведенческие особенности (табл. 3): наивность, простодушие, сниженную способность понимания юмора, сложности в поддержании беседы [1–4].

Необходимо помнить, что ребенок с расстройством аутистического спектра не способен адекватно воспринимать социальные сигналы, дифференцировать людей и животных от неодушевленных предметов. Еще одна характерная особенность — отсутствие чувства эмпатии и, как следствие, неумение понимать собственные эмоции, чувства окружающих людей, неспособность к «ролевой» игровой деятельности. Они имеют слабо развитое воображение, отдают предпочтение однотипным играм с повторяющимися действиями. Привыкнув к одной игре или вещи, ребенок трудно от нее отказывается и принимает что-то новое.

При осмотре педиатр обязан обратить внимание на жалобы родителей на нарушения речевого развития. В младенчестве — это недифференцированный плач, необычное гуление, отсутствие лепета к возрасту 12 мес, фразовой речи к 24 мес жизни. К 3 годам возможно появление эхолалии. Ребенок с расстройством аутистического спектра говорит о себе в третьем лице, не используя местоимение «я». Характерны двигательные стереотипии: раскачивание из стороны в сторону, перебирание пальцами перед глазами, потряхивание кистями рук. Кроме того, родители отмечают проблемы с введением прикормов: избирательность в выборе продуктов, нежелание изменять привычным вкусовым ощущениям, придерживаться определенного режима питания [13, 14]. Несвоевременная диагностика утяжеляет, осложняет течение заболевания, что в дальнейшем приводит к увеличению материальных, социальных и медицинских ресурсов государства и семьи ребенка.

Авторами проведена работа по выявлению и обобщению диагностических маркеров у детей

**Таблица 3. Тревожные симптомы раннего детского аутизма у детей от 1 года до 3 лет**  
**Table 3. Alarming symptoms of early childhood autism in children from 1 to 3 years old**

1 год	1,5 года	2–3 года
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Зрительный контакт отсутствует</li> <li>– Отсутствие или снижение активности «комплекса оживления»</li> <li>– Нарушения сна</li> <li>– Реакция на имя и голос отсутствует</li> <li>– Мимика лица слабо выражена</li> <li>– Задержка появления лепета до 9 мес</li> <li>– Трудности введения прикорма</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Не знает названий предметов</li> <li>– Не имитирует слова и действия</li> <li>– Не принимает участие в одевании</li> <li>– Не отзывается на имя</li> <li>– Не вступает в контакт</li> <li>– Не говорит как минимум 15–30 слов</li> <li>– Отсутствует зрительный контакт, взгляд «мимо»</li> <li>– Расстройства пищевого поведения</li> <li>– Страх громких звуков и шумов (бытовых приборов) — закрывает уши</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Отсутствие фразовой простой речи</li> <li>– Не выполняет инструкции</li> <li>– Отсутствует контакт со сверстниками</li> <li>– Эхолалия</li> <li>– Не использует местоимения «я», «ты», «он», «они»</li> <li>– Наличие стереотипий в поведении</li> <li>– Агрессия и аутоагрессия</li> <li>– Отсутствует чувство эмпатии</li> <li>– Не способен на ролевую игру</li> <li>– Нарушения пищевого поведения</li> </ul>

с расстройствами аутистического спектра для повышения качества диагностики и усиления настороженности специалистов первичного звена здравоохранения. Проведен анализ амбулаторных карт (ф.112) и историй болезней 50 детей с диагнозом расстройства аутистического спектра. Всего в исследование были включены 38 мальчиков и 12 девочек в возрасте от 2 до 5 лет, имеющих установленный диагноз с шифром F84.0–F84.1 с диагнозом расстройства аутистического спектра, установленным в соответствии с критериями МКБ-10. Из исследования исключены дети, страдающие тугоухостью, имеющие тяжелую соматическую патологию, различные ранее выявленные психические расстройства.

Проведенное исследование продемонстрировало недостаточную осведомленность и низкую настороженность педиатров в отношении диагностических критериев расстройств аутистического спектра. По данным нашего исследования, почти 80% родителей, подозревающих неблагополучие в психическом развитии у ребенка, первично обратились за помощью на педиатрический участок, при этом только у 28% обследуемых детей участковым педиатром был предположен диагноз расстройства аутистического спектра (детский аутизм). Впоследствии это позволило направить ребенка к психиатру для уточнения и подтверждения диагноза, своевременного назначения соответствующего коррекционного лечения. После первичного обращения к участковому педиатру 17% детей были направлены на консультацию к детскому неврологу, 23% — к оториноларингологу с подозрением на нарушение слуха. Не получили помощи при первичной консультации 32% обратившихся — врач успокоил и сказал, что надо подождать, скоро все наладится. Несмотря на то что в 79,6% случаев диагноз расстройства аутистического спектра был предположен у детей в возрасте от 1,5 до 2 лет, в 59,2% этих случаев диагноз был установлен в возрасте 4 лет, а в 23,7% — позже, в возрасте от 4 до 7 лет. При этом от момента обращения до установки окончательного диагноза проходило  $18 \pm 9,6$  мес. Причинами тревоги и обращения родителей к педиатру у обследуемых детей в 86% случаев была задержка речи, в 17% — двигательные стереотипии. Около 72% семей сообщили о таких проблемах, как плохой зрительный контакт, отсутствие реакции на обращение по имени. Около 35% семей обратились к специалисту по поводу гиперактивности ребенка.

Нами выявлено видимое преобладание мужского пола (72,2%) среди детей с расстройствами аутистического спектра, что также подтверждается данными мировой статистики. Из данных анамнеза стоит отметить, что 36,1% детей были рождены от первой беременности, 44,4% — от второй беременности. В 69,3% проведено экстренное родоразрешение путем кесарева сечения. Беременность, по данным опроса, у 90% женщин носила ослож-

ненный характер (много/маловодие, анемия, гестационный сахарный диабет, простудные заболевания). Обследуемые имели при рождении следующие антропометрические показатели: рост  $51 \pm 2,7$  см; масса тела  $2867 \pm 1003$  г. У 33% пациентов наблюдалось отставание в становлении моторных функций на 1–2 эпикризных срока: дети позже сверстников начинали сидеть, стоять, ходить. Почти все родители отмечали задержку речевого развития разной степени выраженности. Были зарегистрированы следующие сопутствующие заболевания: ночной энурез — у 32%, признаки желудочковой гидроцефалии — у 21%, миопия и астигматизм — у 19%. Просматривается прямая корреляция между наличием у ребенка расстройств аутистического спектра и осложненным течением беременности ( $R=0,27$ ;  $p<0,05$ ), а также экстренным оперативным родоразрешением ( $R=0,38$ ;  $p<0,05$ ). Осмотр детей в возрасте 3 лет позволил выявить у обследуемых отсутствие зрительного контакта и амимичное выражение лица, речевые нарушения в виде задержки речи, мутизма или эхолалии. Обращали внимание и двигательные стереотипии — раскачивающие движения туловищем во время осмотра, вращательные движения пальцами, похлопывание ладонями по различным частям тела. Отклонения соматических показателей в развитии не выявлены.

Задержка в установлении диагноза расстройства аутистического спектра при обращении к педиатру объясняется недостаточной осведомленностью в отношении критериев диагностики и низкой настороженностью специалистов амбулаторно-поликлинического звена, большим числом сходных с расстройствами аутистического спектра заболеваний, (например с детской шизофренией, умственной отсталостью, непсихотическими нарушениями), а также загруженностью врачей. Установление диагноза также осложняет отсутствие лабораторных или инструментальных маркеров, характерных для данного заболевания. Для раннего выявления расстройств аутистического спектра специалистами амбулаторно-поликлинического звена рекомендуется использовать стандартизированные в форме чек-листа скрининговые инструменты для определения риска развития специфических нарушений. В нашей стране с 2019 г. на основании приказа МЗ РФ о «Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» регламентируется проведение скрининга для выявления группы риска нарушений психического развития в возрасте 2 лет. На этом этапе педиатром используются специальные опросники, обеспечивающие скрининговую оценку как общего развития ребенка в определенные сроки (обычно 6, 9, 12 и 24 мес), так и риска развития расстройств аутистического спектра (18 и 24 мес) [15]. Клинические рекомендации по расстройствам аутистического спектра у детей 2024 г. предлагают использовать опросник M-CHAT

(Модифицированный список контрольных вопросов для выявления аутизма у детей). Если тестирование обнаруживает особенности в развитии ребенка, педиатр обследует его, обращая внимание на наличие «красных флажков» аутизма, и проводит первую консультацию для семьи, прежде чем направить ребенка к психиатру. Именно педиатр, определяя риск наличия расстройств аутистического спектра, может помочь ребенку и его семье получить квалифицированную помощь как можно раньше, направив его к профильному специалисту.

Наиболее эффективным и изученным скрининговым инструментом первого уровня признаны опросник М-СНАТ и его модифицированная версия М-СНАТ-R/F (с опросником для врача). Адаптированная версия перевода М-СНАТ на русский язык доступна бесплатно на сайте [test.autism.help](http://test.autism.help) (на сайте разработчика [mchatscreen.com](http://mchatscreen.com)); есть подтверждение, что эта версия верифицирована разработчиком [16]. М-СНАТ выдержал множество клинических испытаний и показал высокие чувствительность и специфичность у детей в возрасте 16–30 мес. Опросник содержит 20 вопросов, на которые отвечают родители, ответы занимают несколько минут. Вопросы в М-СНАТ очень простые и конкретные. По результатам опроса подсчитываются итоговые оценки (в баллах) и определяется дальнейшая тактика действий педиатра. Достоинство теста М-СНАТ заключается в возможности его прохождения без подготовки и в наличии электронной версии этого опросника, с помощью

которой родители самостоятельно могут провести скрининг у своего ребенка и понять, нужно ли им беспокоиться.

### Заключение

Наблюдение за развитием ребенка — важная часть работы педиатра в процессе плановых профилактических осмотров. Педиатру следует прислушиваться к опасениям родителей и обращать внимание на нарушения психического здоровья ребенка. Любые возникающие во время наблюдения подозрения, в том числе озвученные родителями, должны быть проверены с помощью стандартизированных тестов. Более того, проверочные тесты необходимо применять регулярно (в возрасте 9, 18 и 24 мес). Выявление нарушений развития ребенка должно стать причиной для дальнейшего медицинского обследования и лечения на ранней стадии. Важно информировать и обучать по вопросам нервно-психического развития детей, что может быть организовано в рамках обучающих школ для родителей на базе детских поликлиник, в детских образовательных учреждениях. Педиатры амбулаторно-поликлинического звена играют важную роль в ранней диагностике расстройств аутистического спектра у детей в тесном сотрудничестве с психиатрами. Повышение настороженности и знание участковыми педиатрами диагностических критериев расстройств аутистического спектра, сопутствующих поведенческих и медицинских проблем, обеспечивают своевременную диагностику и повышает эффективность лечения.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Расстройства аутистического спектра. Клинические рекомендации. 2024; 69 с. [Autism Spectrum Disorders. Clinical Guidelines 2024; 69 s. (in Russ.)]
2. Posar A., Visconti P. Is it autism? Some suggestions for pediatricians. *Turk Pediatri Ars* 2020; 55(3): 229–235. DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.59862
3. Мухарямова Л.М., Савельева Ж.В., Кузнецова И.Б., Гарашина Л.Р. Аутизм в России: противоречивое поле диагностики и статистики. *ЖИСП* 2021; 3: 437–450. [Muharjajomova L.M., Savel'eva Zh.V., Kuznecova I.B., Garashina L.R. Autism in Russia: a controversial field of diagnostics and statistics. *ZhISP* 2021; 3: 437–450. (in Russ.)] DOI: 10.17323/727-0634-2021-19-3-437-450
4. Sanchack K.E., Thomas C.A. Autism Spectrum Disorder: Primary Care Principles. *Am Fam Physician* 2016; 94(12): 972–979
5. Salari N., Rasoulpoor S., Rasoulpoor S., Shohaimi S., Jafarpour S., Abdoli N. et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr* 2022; 48(1): 112. DOI: 10.1186/s13052-022-01310-w
6. Doherty M., Haydon C., Davidson I.A. Recognising autism in healthcare. *Br J Hosp Med (Lond)* 2021; 82(12): 1–7. DOI: 10.12968/hmed.2021.0313
7. Weiss L.A., Arking D.E.; Gene Discovery Project of Johns Hopkins & the Autism Consortium; Daly M.J., Chakravarti A. A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism. *Nature* 2009; 461(7265): 802–808. DOI: 10.1038/nature08490
8. Sanders S.J., He X., Willsey A.J., Ercan-Sencicek A.G., Samocha K.E., Cicek A.E. et al. Insights into Autism Spectrum Disorder Genomic Architecture and Biology from 71 Risk Loci. *Neuron* 2015; 87(6): 1215–1233. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.09.016
9. C Yuen R.K., Merico D., Bookman M., L Howe J., Thiruvahindrapuram B., Patel R.V. et al. Whole genome sequencing resource identifies 18 new candidate genes for autism spectrum disorder. *Nat Neurosci* 2017; 20(4): 602–611. DOI: 10.1038/nn.4524
10. Zhao G., Walsh K., Long J., Gui W., Denisova K. Reduced structural complexity of the right cerebellar cortex in male children with autism spectrum disorder. *PLoS One* 2018; 13(7): e0196964. DOI: 10.1371/journal.pone.0196964
11. Arnett A.B., Trinh S., Bernier R.A. The state of research on the genetics of autism spectrum disorder: methodological, clinical and conceptual progress. *Curr Opin Psychol* 2019; 27: 1–5. DOI: 10.1016/j.copsyc.2018.07.004
12. Министерство здравоохранения Республики Татарстан [Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. (in Russ.)] <https://www.tatar-inform.ru/news/health/02-04-2021/zagod-detey-s-rasstroystvami-autisticheskogo-spektra-v-rt-stalo-na-sto-bolshe-5817010/> / Ссылка активна на 10.09.2024.
13. Wang T., Feng J., Xue Y., Shan L., Jia F., Yue X. Feeding problems, age of introduction of complementary food and autism

- symptom in children with autism spectrum disorder. *Front Pediatr* 2022; 10: 860947. DOI: 10.3389/fped.2022.860947
14. Maenner M.J., Shaw K.A., Bakian A.V., Bilder D.A., Durkin M.S., Esler A., et. al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *MMWR Surveill Summ* 2021; 70(11): 1–16. DOI: 10.15585/mmwr.ss7011a1
15. Мухамедшина Е.А., Файзуллина Р.А., Нигматуллина И.А., Ратленд С.С., Васина В.В. Осведомленность медицинских работников о медицинском ведении детей с расстройствами аутистического спектра: перекрестное исследование в России. *BMC Med Education* 2022; 22(1): 29. [Muhamedshina E.A., Fajzullina R.A., Nigmatullina I.A., Ratlend S.S., Vasina V. V. Healthcare Professionals' Awareness of Medical Management of Children with Autism Spectrum Disorders: A Cross-Sectional Study in Russia. *BMC Med Education* 2022; 22(1): 29. (in Russ.)] DOI: 10.1186/s12909-021-03095-8
16. Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised, with Follow-Up (M-CHAT-R/F)<sup>™</sup> Diana L. Robins, Ph.D. Deborah Fein, Ph.D. Marianne Barton, Ph.D. (M-CHAT-R/F; Robins, Fein, & Barton, 2009) [www.mchatscreen.com/](http://www.mchatscreen.com/) Ссылка активна на 10.09.2024.

Поступила: 05.07.24

Received on: 2024.07.05

*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.*

## Наблюдение за пациентами после кардиохирургических вмешательств, хирургические аспекты для педиатров

Л.М. Миролюбов<sup>1, 2</sup>, И.Н. Нурмеев<sup>1, 2</sup>, В.И. Морозов<sup>1, 2</sup>, А.Ю. Осипов<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

## Observation of patients after cardiac surgery, surgical aspects for pediatricians

L.M. Mirolyubov<sup>1, 2</sup>, I.N. Nurmeev<sup>1, 2</sup>, V.I. Morozov<sup>1, 2</sup>, A.Yu. Osipov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

В статье отражен взгляд на практические аспекты ведения детей после операций на сердце. Авторы приводят сведения о сроках наблюдения, периодичности визитов к врачу педиатру, а также описывают наиболее важные аспекты ведения пациентов из различных групп. Выделены несколько групп пациентов с точки зрения послеоперационных рисков и особенностей наблюдения. Цель статьи — представить особенности наблюдения за пациентами, оперированными по поводу врожденных пороков сердца, с точки зрения хирурга и педиатра.

**Ключевые слова:** дети, врожденный порок сердца, операция, наблюдение.

**Для цитирования:** Миролюбов Л.М., Нурмеев И.Н., Морозов В.И., Осипов А.Ю. Наблюдение за пациентами после кардиохирургических вмешательств, хирургические аспекты для педиатров. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(5): 126–132. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-126-132

The article discusses the practical aspects of caring for children after heart surgery. It provides information on the timing of follow-ups, the frequency of pediatrician visits, and describes the most important aspects of patient management for different groups. The article identifies several groups of patients based on their postoperative risks and follow-up needs. Purpose of the article is to present the observation features of patients who have undergone surgery for congenital heart defects, from the perspectives of surgeons and pediatricians.

**Key words:** children, congenital heart disease, surgery, observation.

**For citation:** Mirolyubov L.M., Nurmeev I.N., Morozov V.I., Osipov A.Yu. Observation of patients after cardiac surgery, surgical aspects for pediatricians. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2024; 69:(5): 126–132 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-5-126-132

Кардиохирургическая служба Республики Татарстан, ориентированная на своевременное выявление и лечение врожденных пороков сердца, берет свое начало с 1995 г., когда было открыто соответствующее отделение на базе Детской республиканской клинической больницы. В короткий период (к 2001 г.) и раньше других регионов РФ коллектив освоил лечение самой сложной группы больных — новорожденных со сложными пороками, требующими экс-

тренных и срочных операций. При этом развивались и развиваются новые технологии, в частности эндоваскулярные методы диагностики и лечения. К 2005 г. была ликвидирована очередь на операции на сердце в Республике Татарстан при врожденных пороках сердца, а с 2007 г. оказывается профильная помощь соседним регионам — Республике Чувашии, Ульяновской области и республике Марий-Эл (общее количество населения составляет более 7 млн человек).

В итоге отделение каждый год в течение 25 лет «выпускает» по 500–600 пациентов, оперированных на сердце, которых наблюдают участковые педиатры, детские кардиологи, семейные врачи и другие работники первичного звена. Много пациентов перешли во взрослую сеть и находятся под наблюдением терапевтов и кардиологов. И если с открытым артериальным протоком и дефектами межпредсердной, межжелудочковой перегородки врачи знакомы, то с более сложными пороками возникает много вопросов. В публикации представлены особенности наблюдения за пациентами, оперированными по поводу врожденных пороков сердца, т.е. взгляд хирурга в помощь интернисту.

Мы считаем, что основным постулатом в работе хирурга является «не было, нет и не будет безопасной хирургии». Единственное, на что хирурги могут влиять,

© Коллектив авторов, 2024

Адрес для корреспонденции: Миролюбов Леонид Михайлович — д.м.н., проф., зав. кафедрой детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, врач-хирург Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-2712-8309  
e-mail: mirolyubov@mail.ru

Нурмеев Ильдар Наилевич — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, врач-хирург Детской республиканской клинической больницы,  
ORCID: 0000-0002-1023-1158

Морозов Валерий Иванович — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, врач-хирург Детской республиканской клинической больницы,  
ORCID: 0000-0001-5020-1343

Осипов Александр Юрьевич — к.м.н., асс. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, врач-хирург Детской республиканской клинической больницы,  
ORCID: 0000-0001-5020-1343

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

так это на уменьшение вероятности возникновения осложнений. Даже асептика с антисептикой, родившиеся в XIX веке и имеющие к настоящему времени полуторавековое развитие, не гарантируют 100% эффективности. Интраоперационные и ранние послеоперационные осложнения возникают в период пребывания и лечения пациентов в стационаре, поэтому работа над их устранением достается оперирующим хирургам и лечащим врачам [1, 2]. С отсроченными и отдаленными осложнениями болезни, а иногда и ее рецидивом сталкиваются врачи первичного звена, и их задача состоит в том, чтобы не пропустить ситуацию, которая требует повторной хирургической коррекции, не допустить ухудшения состояния больного [3–5].

Эндоваскулярные методы лечения широко тиражируются при следующих диагнозах: дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток, клапанные стенозы аорты или легочной артерии, коарктация и рекоарктация аорты [4]. Лечебная процедура при открытом артериальном протоке происходит следующим образом. Через пункционное отверстие в бедренной артерии проводят устройство — зонд, в который запаковано запирающее устройство — спираль из металла с памятью. Внутри зонда она вытянута по длине, а при выходе из устройства принимает заранее заданную спиралевидную форму. Рентгенохирург находит устье открытого артериального протока, вставляет в проток устройство и устанавливает в него запирающий элемент, который самопроизвольно принимает форму спирали. Тотчас вокруг возникает тромб, плотно перекрывающий просвет сосуда. Снискало известность устройство Gianturco, названное в честь автора Чезаре Гиантурко, широко известно и более технологичное устройство системы Flipper.

Кроме устранения открытого артериального протока, аналогичные методы окклюзии применяют в настоящее время для закрытия «лишних» сосудов: аортолегочных коллатералей, которые развиваются при сложных цианотических пороках сердца, после гемодинамической коррекции; при легочных кровотечениях проводят окклюзию бронхиальных артерий, а при желудочных кровотечениях — ветвей желудочных артерий и т.д.

Лечение дефекта межпредсердной перегородки проводят аналогичным образом. Запирательное устройство для закрытия дефекта межпредсердной перегородки сложнее, чем для открытого артериального протока, и точно так же запаковано в доставляющее устройство — катетер, и находится там в вытянутом состоянии. Оно состоит из двух элементов — «зонтиков», которые связаны между собой прижимающим механизмом. Здесь также используют медицинский металл с памятью, что позволяет устройству принимать первоначально заданную форму. Катетер проводят через нижнюю полую вену

и правое предсердие в левое предсердие через дефект и открывают первый «зонтик». Тщательно его прижимают к перегородочным краям дефекта, затем открывают второй «зонтик». «Зонтики», прижимаясь друг к другу, закрывают дефект. Полоса из 2–3 мм краев перегородки по окружности, находясь между «зонтиками», удерживает устройство в необходимом положении. Поэтому основным условием выполнения эндоваскулярного закрытия дефекта межпредсердной перегородки является наличие хорошо выраженных краев дефекта. В противном случае может остаться «резидуальный» дефект или произойти миграция устройства. Мелкосетчатая структура устройства быстро покрывается тромбами и сброс по дефекту прекращается. Наиболее часто используют устройство, названное по имени его изобретателя Амплатцер. В настоящее время имеется много аналогов запирающих устройств, однако принципы их действия остаются те же. Лечение эндоваскулярным способом может быть применено в 70% случаев дефекта межпредсердной перегородки по указанным причинам, в остальных 30% применяют традиционное открытое вмешательство.

Вероятные осложнения после эндоваскулярных операций могут быть местными или общими. Интраоперационные местные осложнения включают развитие гематомы, кровотечения, артериовенозного свища, тромбоза в области прокола бедренных сосудов. Нахождение катетеров или других устройств внутри полостей сердца может вызвать нарушения ритма сердца, вплоть до фибрилляций и асистолии. Очень редко возникают перфорации стенки сердца с развитием тампонады. Во время эндоваскулярных манипуляций описаны случаи воздушной эмболии: при венозном доступе эмболия легочной артерии и ее ветвей, при артериальном — дистального русла конечностей. В раннем послеоперационном периоде возможны кровотечения из области хирургического доступа, тромбозы артерии или вены, образование артериовенозных фистул. Из общих осложнений возможны миграции установленных устройств. С учетом того, что на запирающих устройствах образуются тромбы, необходима профилактика тромбоэмболических осложнений, обычно бывает достаточно назначения антиагрегантов.

Следующая группа эндоваскулярных процедур — это чрескожное эндоваскулярное расширение клапанов (вальвулопластика), или дилатация сегментарных стенозов сосудов крупного и среднего диаметра. Баллончиковое расширение участков сужения врожденного и приобретенного характера в настоящее время применяют при врожденных стенозах клапанов аорты, легочной артерии, а также в случаях, если эти стенозы являются составной частью диагноза. Расширение проводится также при коарктации, рекоарктации аорты и даже в последнее время при тетраде Фалло.

Технология проведения этих манипуляций во многом схожа с описанными ранее. Для коррекции стеноза аортального клапана баллончиковый катетер вводят через пункционное отверстие в бедренной артерии, под контролем рентгеновских лучей проводят его и устанавливают в области сужения. Раздувают баллон при помощи рентгеноконтрастной жидкости, что позволяет контролировать необходимый для данного случая диаметр проходного отверстия расширенного клапана и давление внутри баллона. Таким же образом осуществляют расширение коарктации и рекоарктации аорты. Эндovasкулярное расширение стеноза легочной артерии отличается от вышеописанного аортального только тем, что доступ — это пункция бедренной вены, а не артерии.

Патофизиологический смысл баллончико-вого расширения суженного участка состоит в том, что происходит разрыв ткани клапана, чаще всего — по комиссурам, а суженного участка сосуда — продольно в пределах внутренней и средней оболочек. В силу объективных обстоятельств возможны разрывы клапанов не по комиссурам, а через створку, что повлечет за собой развитие клапанной недостаточности. Следующий этап эндovasкулярных вмешательств — заживление трещин/разрывов стандартным рубцеванием. Именно рубцевание области баллонного расширения, которое в настоящее время возможно наблюдать, но невозможно регулировать, приводит к рецидиву заболевания и необходимости повторных вмешательств.

С учетом изложенного участковый педиатр должен осуществлять контроль за свертывающей системой крови, применяя для профилактики тромбозов антиагреганты, поскольку трещины в стенке сосудов служат тромбогенными очагами. Спустя 3–4 мес после проведенного вмешательства следует назначать контрольное ультразвуковое исследование области вмешательства. За это время все раневые поверхности внутри сосудов покрываются неоинтимой и перестают быть тромбогенными. Таким образом, назначение антиагрегантов на срок 3–4 мес — обязательная процедура, после чего необходимость в их применении отпадает.

Однако процесс рубцевания может продолжаться в течение года и более, прогнозировать его результаты не представляется возможным. Рубцевание может привести к рецидиву болезни. К сожалению, в настоящее время нет лекарственных препаратов или других воздействий, влияющих на исход рубцевания.

Физическую активность сильно ограничивать не требуется. Базовую вакцинацию в рамках Национального календаря следует проводить за 2 мес до назначенной операции и через 4 мес после проведенной операции, независимо от типа врожденного порока сердца. Эти правила действуют при неосложненном послеоперационном течении.

Следующая группа наблюдения в послеоперационном периоде может быть сформирована из детей,

перенесших открытое оперативное лечение в условиях искусственного кровообращения, с учетом небольшой вероятности рецидивов или осложненных в среднеотдаленном и отдаленном периодах. Такие пороки сердца, как дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородок, транспозиция магистральных сосудов, неполная форма атриовентрикулярной коммуникации, коарктация аорты, открытый артериальный проток сердца лечатся в настоящее время достаточно надежно с минимальной вероятностью повторных вмешательств.

Для хирургического лечения открытого артериального протока и коарктации аорты применяют левостороннюю заднебоковую торакотомию в четвертом межреберье. Операцию проводят без применения искусственного кровообращения. Основное место хирургических манипуляций — это конец дуги аорты и начало нисходящей ее части, т.е. перешеек аорты. При работе в этой области необходимо четко дифференцировать диафрагмальный, блуждающий и возвратный нервы, а также грудной лимфатический проток, который чаще всего не виден и находится по задней поверхности аорты или по задней поверхности открытого артериального протока. Интраоперационное повреждение этих структур вызывает соответствующие осложнения: парез купола диафрагмы, парез голосовых связок, лимфорею и вагусные рефлекторные реакции ритма сердца, артериального давления и работы кишечника. Как правило, эти осложнения видны на госпитальном этапе и их лечение проводят в стационаре, о чем обязательно указывают в выписке из истории болезни.

Рецидивы, они же отдаленные осложнения, встречаются редко — это реканализация открытого артериального протока и рекоарктация аорты. Периодические осмотры раз в год помогут вовремя их выявить и определить дальнейшую тактику лечения. У детей старшего возраста, оперированных по поводу коарктации аорты, может сохраняться резидуальная гипертония, причиной которой могут быть врожденные изменения в мозговых и/или внутрипочечных сосудах, а также повышенная секреция ренина и гормонов надпочечников [6]. В этих случаях требуется подбор гипотензивных препаратов.

В хирургическую технологию лечения дефектов межжелудочковой и межпредсердной перегородок, транспозиции магистральных сосудов, неполной формы атриовентрикулярной коммуникации, дефекта межпредсердной перегородки с частичным аномальным дренажом легочных вен добавляются дополнительные факторы хирургического риска — искусственное кровообращение и кардиоплегия (искусственная остановка сердца). Стандартным доступом признана срединная стернотомия, резекция или удаление тимуса, перикардотомия. Для проведения искусственного кровообращения необходима полная нейтрализация свертывающей системы крови,

что выполняют при помощи гепарина. Затем выполняются канюляция аорты и полых вен, подключение аппарата искусственного кровообращения, после чего — кардиоплегия путем нагнетания в коронарные артерии специального охлажденного раствора с высоким содержанием калия. На остановленном «сухом» сердце выполняют основной этап операции — наложение заплат на дефекты и при необходимости — пластика створок клапанов. По окончании основного этапа заполняют камеры сердца, тщательно удаляют воздух во избежание воздушной эмболии сосудов головного мозга или коронарных артерий. Герметично зашивают стенки сердца и после восстановления насосной функции сердца отключают аппарат искусственного кровообращения, удаляют канюли из сосудов. Гепарин нейтрализуют с помощью протаминсульфата, на переднюю поверхность сердца подшивают электроды электрокардиостимулятора и выводят дренаж под грудиной [7–11].

Наиболее вероятные осложнения раннего послеоперационного периода — нарушения ритма сердца, при этом для лечения брадиаритмий, частых в послеоперационном периоде, применяется временный кардиостимулятор. В послеоперационном периоде необходимо отслеживать кровопотерю по раневому отделяемому из дренажа и по анализам крови; проводится лечение сердечно-легочной недостаточности, рекомендуется как можно раньше отключить искусственную вентиляцию легких.

Одним из существенных аспектов лечения врожденных пороков сердца является то, что вследствие хирургической коррекции порока сердца изменяется легочный кровоток, происходит нормализация легочного кровотока, т.е. либо его уменьшение, либо увеличение в зависимости от типа порока. В связи с этим послеоперационная пневмония представляется нам не как истинное воспаление легких, а как логичный, гемодинамически обоснованный процесс адаптации легочных сосудов к новым для организма больного условиям гемодинамики [6].

Для пластики дефектов и стенок сердца применяют аутоперикард (лоскут собственного перикарда больного) и ксеноперикард (биоматериал из бычьего перикарда). Заплатки из ксеноперикарда прекрасно себя зарекомендовали для пластики дефекта межжелудочковой перегородки, однако при пластике правого предсердия при частичном аномальном дренаже легочных вен, пластике дефекта межпредсердной перегородки или выводного тракта правого желудочка через несколько лет часто возникают фиброз и кальциноз заплат, что в ряде случаев приводит к необходимости повторной операции.

Еще одна особенность пациентов, пролеченных доступом через срединную стернотомию, состоит в том, что костная мозоль, т.е. заживление грудной кости, формируется в течение 4–6 мес, и с целью профилактики деформаций необходим щадящий

двигательный режим, о чем должен помнить педиатр, наблюдающий такого пациента. Вышеописанная группа больных представляет собой надежно вылеченный контингент. Реканализации в области закрытых заплатами дефектов бывают редко и обнаруживают их при контрольной эхокардиографии. Малые диаметры дефектов размером 2–3 мм существенно не влияют на легочную гемодинамику, их следует наблюдать 1 раз в год. Полная или половинная реканализация дефекта приводит к необходимости повторного вмешательства по тем же показаниям, что и в первый раз, т.е. при нарастании легочной гиперволемии и гипертензии.

Наиболее очевидной причиной служит прорезывание швов по краю дефекта, которое представляет результат хронического воспаления, необязательно микробного, в области шовной полосы по краю дефекта. Локальный воспалительный процесс развивается вследствие следующих причин:

- нахождения в стенке перегородки и заплаты нити, которая усиливает давление на ткань перегородки с частотой сокращений сердца;
- сниженного иммунитета у больных с врожденным пороком сердца, у которых определяется высокая частота носительства условно патогенной флоры;
- искусственное кровообращение отрицательно влияет на общее состояние иммунитета.

Область шовной полосы по краю дефекта, где имеется хроническое асептическое воспаление, в случае присоединения инфекции становится еще более рыхлой и отечной, и возникает реканализация дефекта. Подготовка к повторным вмешательствам по поводу реканализаций дефектов должна включать особо пристальный поиск возможных очагов хронической инфекции, их тщательную полную санацию, а также мероприятия по повышению иммунного ответа.

Следующая группа пациентов с врожденными пороками сердца, находящимися под наблюдением педиатра, — пациенты со сложными пороками, которые в периоде новорожденности перенесли паллиативные операции, например операцию Блелока—Тауссиг, операцию Альберта—Мюллера, операцию Норвуда. Эти операции спасают жизнь больным и позволяют отсрочить радикальное оперативное лечение на 6–12 мес. И в том, и другом случае хирургическим путем улучшают или нормализуют легочный кровоток и общую гемодинамику, позволяет ребенку расти и развиваться, однако не до конца скорректированный порок заставляет сердце работать с перегрузками. Именно это требует внимания педиатра или детского кардиолога. Таким больным могут быть назначены сердечные гликозиды, мочегонные, вазодилататоры, а также коферменты, витамины и т.д., цель которых — улучшение сократительной способности миокарда, нормализация гомеостаза и объема циркулирующей крови, улучшение мета-

болизма в кардиомиоците и клетках других органов. После операций Блелока–Тауссиг и Норвуда необходимо следить за свертывающей системой крови, поскольку сгущение крови может провоцировать тромбоз шунта, а это осложнение может стать смертельным. Двигательный режим таким пациентам может быть ограничен, что называется, «по самочувствию». Прививки проводить в случае реальной эпидемиологической угрозы.

Синдром «единого желудочка» объединяет несколько диагнозов, существенное отличие которых состоит в недоразвитии одного из желудочков. Невозможность восстановления четырехкамерного строения сердца привела к рождению способа гемодинамической коррекции таких пороков путем этапных операций, направленных на восстановление кровообращения в организме. Эта технология служит альтернативой пересадке сердца и носит название по фамилии ее разработчика-изобретателя Фонтена. Первый этап состоит в наложении шунта по Блелоку–Тауссиг или суживании легочного ствола. Выполняется по экстренным и срочным показаниям в периоде новорожденности. Второй этап — формирование кава-пульмонального двунаправленного анастомоза (операция Глена), при котором сшивают верхнюю полую вену и правую ветвь легочной артерии, после чего кровоток, минуя сердце, идет из вены в легочную артерию. Оптимальный срок выполнения — возраст 6–8 мес. Третий заключительный этап — направление венозной крови из нижней полой вены в легочную артерию при помощи сосудистого протеза. Оптимальные сроки проведения его в возрасте 4 года.

В итоге один желудочек работает на наполнение аорты, а венозная кровь поступает в легочное русло самотеком. Исходя из данной анатомо-физиологической ситуации строятся тактика и стратегия амбулаторного наблюдения за этими больными. Необходимо помнить, что отсутствие насосных камер и клапанов по пути венозного оттока затрудняет венозный отток из печени и кишечника. Небольшое увеличение печени — нормальное явление для данной ситуации. Кровообращение в организме сильно, фактически полностью, зависит от легочного сопротивления, поэтому воспалительные заболевания легких крайне нежелательны и могут иметь фатальные последствия.

Хорошо расслабленное капиллярное русло малого и большого кругов кровообращения служит залогом качественного кровообращения. На отдаленных сроках часто можно наблюдать образование аорто-легочных коллатералей. Эти вновь появляющиеся структуры увеличивают легочное сопротивление и сильно мешают кровотоку. Клиническими проявлениями служат одышка, снижение насыщения крови кислородом и увеличение печени. Аорто-легочные колла-

терали закрывают стационарно эндоваскулярным способом.

Таким образом, группа пациентов, перенесших гемодинамическую коррекцию по Фонтену, нуждается в постоянном наблюдении и при хорошем состоянии раз в год они должны проходить дополнительное углубленное стационарное обследование. Свертывающая система у этих пациентов требует постоянного внимания с целью профилактики тромбозов.

Еще одна группа пациентов, нуждающихся в наблюдении педиатра, — пациенты после радикальных операций с применением биологических заплат и биоклапанов. Самый тиражируемый биоматериал — это ксеноперикард, из него делают как заплаты, так и клапаны. Операция Растелли применяется хирургами при атрезии легочной артерии и при общем артериальном стволе. Основным элементом в операции служит биологический искусственный легочный ствол с клапанами, который вшивают на свое «родное» место. После выписки из стационара пациенты получают непрямые антикоагулянты с уровнем международного нормализованного отношения (МНО) 2,5 или протромбинового индекса 40–45% в течение 4–6 мес. За это время протез изнутри покрывается неоинтимой, что исключает прямой контакт крови с чужеродной поверхностью протеза, и необходимость в применении антикоагулянтов исчезает.

Амбулаторное наблюдение за этой группой больных включает ежегодную эхокардиографию для наблюдения за биологическими заплатами и протезами. Например, искусственный легочный ствол из ксеноперикарда выполняет свою функцию от 1,5 до 7 лет. За это время происходят в стенке протеза процессы фиброза и кальциноза, что вызывает его деформацию с утратой нормальной функции.

Обобщенные сведения по выделенным выше группам наблюдения приведены в таблице.

По нашим наблюдениям, изделия из ксеноперикарда, примененные для пластики легочного ствола, были заменены у 70% пациентов в течение 7–8 лет после их имплантации. Заплаты из ксеноперикарда для закрытия дефекта межжелудочковой перегородки либо изолированного, либо в составе сложного порока, зарекомендовали себя наилучшим образом. На протяжении 25 лет наблюдения за оперированными больными не отмечено случаев фиброза, кальциноза, выраженной деформации вшитой заплаты. Более продолжительные сроки (8–10 лет) нормальной функции наблюдаются у клапаносодержащих «гомографтов» произведенных в Санкт-Петербурге. Оригинальное изделие легочного ствола по способу-технологии «аллоплант», разработанное совместно с профессором Э.Р. Мулдашевым, в течение 15 лет ни разу не подверглось фиброзно-кальцинозной деформации.

Таблица. Группы наблюдения и рекомендованные схемы ведения  
Table. Observation groups and recommended management regimens

Группы наблюдения	Рекомендованная схема ведения пациента
Для всех групп наблюдения после выписки из стационара: осмотр (предпочтительно по месту операции) через 1, 3, 6 и 12 мес	
После эндоваскулярных вмешательств	1 раз в 2–3 года, ограничений нет
После одноэтапных операций по коррекции простых врожденных пороков сердца с искусственным кровообращением и без него	1 раз в 2–3 года. При появлении жалоб обращение. Ограничений нет
После паллиативных вмешательств	Не реже 1 раз в 6 мес. Согласование времени радикальной коррекции
После гемодинамической коррекции	Не реже 2 раз в год. Стационарное обследование 1 раз в 1–2 года. Эндоваскулярное обследование
После операций с искусственным кровообращением с применением кондуитов	1 раз в год. Обращать внимание на работу имплантатов и показатели коагуляции
После операций с имплантацией кардиостимулятора и синтетических сосудистых протезов	1 раз в год. Обращать внимание на работу имплантатов и показатели коагуляции

### Заключение

Лечение больных с врожденными пороками сердца — междисциплинарная проблема и задача, в решении которой участвуют акушеры, врачи ультразвуковой диагностики, неонатологи, педиатры, детские кардиологи и кардиохирурги, а также другие специалисты. Принято считать, что всю полноту ответственности за пациента с врожденным пороком сердца несет кардиохирург. Безусловно, качественно и вовремя выполненная операция дает шансы больному на продолжительную и полноценную жизнь. Существующая система здравоохранения распределяет диагностику врожденных пороков сердца, лечение и послеоперационное наблюдение среди многих врачей различных специальностей. Они повышают свой профессиональный уровень в рамках собственной специальности. Сформировать единый взгляд и единые подходы сложно, поэтому существуют

споры и недопонимания среди представителей различных специальностей, которые занимаются диагностикой и лечением врожденных пороков сердца. С этой точки зрения хирургические аспекты лечения, изложенные выше, помогут педиатрам упорядочить наблюдение за послеоперационным контингентом, объединив пациентов в вышеописанные группы, которые требуют стандартных лечения и периодики наблюдения. Темой отдельного обсуждения может стать переход во взрослую сеть пациента, оперированного в детстве по поводу сложного врожденного порока сердца.

Таким образом, в качественном и своевременном наблюдении детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца, важна роль педиатра амбулаторного звена. Наблюдение детей с учетом специфики выполненных вмешательств позволяет добиться хороших отдаленных послеоперационных результатов.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бокерия Л.А., Рябинина Л.Г., Шаталов К.В., Мовсесян Р.А. Консервативное лечение хронической сердечной недостаточности в условиях кардиохирургической клиники. Кардиология 1998; 1: 4–9. [Bokerija L.A., Rjabinina L.G., Shatalov K.V., Movsesjan R.A. Conservative treatment of chronic heart failure in a cardiac surgery department. *Kardiologiya* 1998; 1: 4–9. (in Russ.)]
2. Huynh L., Rodriguez-Lopez S., Benisty K., Dancea A., Garros D., Hessey E. et al. Follow-up after neonatal heart disease repair: watch out for chronic kidney disease and hypertension! *Pediatr Nephrol* 2020; 35(11):2137–2145. DOI: 10.1007/s00467-020-04621-4
3. Миролюбов Л.М. Казанский вариант классификации врожденных пороков сердца Джона Кирклина. Вестник перинатологии и педиатрии 2019; 65(5): 246–249. [Mirolyubov L.M. Kazan version of John Kirklin's classification of congenital heart defects. *Vestnik perinatologii i pediatrii* 2019; 65(5): 246–249. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-246-249
4. Миролюбов Л.М., Нурмеев И.Н. Врожденные пороки сердца. Диагностика и лечение. Казань 2020; 103 с. [Mirolyubov L.M., Nurmeev I.N. Congenital heart defects. Diagnosis and treatment. Kazan' 2020; 103. (in Russ.)]
5. Белоконь Н.А., Подзолков В.П. Врожденные пороки сердца. М.: Медицина, 1991; 350 с. [Belokon' N.A., Podzolkov V.P. Congenital heart defects. Moskva. Meditsina, 1991; 350 s. (in Russ.)].
6. Lindberg L. long-term follow-up of pediatric patients with severe postoperative pulmonary hypertension after correction of congenital heart defects. *Pediatr Cardiol* 2022; 43(4): 827–836. DOI: 10.1007/s00246-021-02794-9
7. Bibevski S., Ruzmetov M., Mendoza L., Decker J., Vandale B., Jayakumar K. et al. The destiny of postoperative residual ventricular septal defects after surgical repair in infants and children. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2020; 11(4): 438–443. DOI: 10.1177/2150135120918537

8. Kumar P., Bhatia M. Role of computed tomography in postoperative follow-up of arterial switch operation. *J Cardiovasc Imag* 2021; 29(1): 1–19. DOI: 10.4250/jcvi.2020.0106
9. Schumacher K., Marin Cuartas M., Meier S., Aydin M., Borgner M., Dähnert I. et al. Long-term results following atrioventricular septal defect repair. *Cardiothorac Surg* 2023; 18(1): 250. DOI: 10.1186/s13019-023-02355-6. PMID: 37612667
10. Xu X.Y., Liu T.L., Guo Y., Zhang X, Wu Y.B., Huang M.R. et al. Medium and long-term follow-up of the Pul-Stent in treating postoperative branch pulmonary artery stenosis in children with congenital heart disease. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2022; 60(1): 20–24. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210923-00816
11. Ye X.T., Buratto E., Schulz A., Macalister S., Weintraub R., Brizard C. et al. Long-term outcomes of staged repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2023; 165(6): 2169–2180.e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2022.07.026

Поступила: 29.08.24

Received on: 2024.08.29

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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

# XXIII Ежегодный Конгресс детских инфекционистов России с международным участием

«Актуальные вопросы инфекционной патологии  
и вакцинопрофилактики»

**2–3 декабря 2024 года**

Гостиница «Рэдиссон Славянская», Москва, Площадь Евразии, 2



**АССОЦИАЦИЯ  
ПЕДИАТРОВ-  
ИНФЕКЦИОНИСТОВ**

## Соорганизаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Департамент здравоохранения города Москвы
- Национальная медицинская палата
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского
- Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
- Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России
- Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург
- Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва
- Институт иммунологии ФМБА России, Москва
- Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
- Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России, Санкт-Петербург
- Медицинский институт Российского университета дружбы народов Минобрнауки РФ, Москва
- Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва
- Институт медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского, Москва
- Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, Москва
- НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва
- Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней Минздрава России, Москва
- Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н.Блохиной
- Ассоциация педиатров-инфекционистов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Национальное общество диетологов
- Евразийская Федерация детских докторов
- Союз педиатров России
- Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы
- Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы
- Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н.Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы
- Детская городская клиническая больница им. З.А.Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы
- Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»

## Научная программа

- Острые кишечные инфекции у детей. Роль лечебного питания
- Актуальные проблемы лечения острых респираторных инфекций у детей
- Современные проблемы вакцинопрофилактики и пути расширения календаря профилактических прививок России
- Туберкулез у детей и подростков
- Нейроинфекции у детей как междисциплинарная проблема
- ВИЧ-инфекция
- Неотложные состояния при инфекционной патологии у детей
- Инфекционная патология в практике участкового педиатра
- Медицина путешествий

Для участия в научной программе Конгресса необходимо до **24 сентября 2024 г.** направить заявку в Оргкомитет на сайте [www.child.congress-infection.ru](http://www.child.congress-infection.ru)

## Регистрация участников

Для зарегистрированных участников предусмотрена возможность очного посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках конференции и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ. Регистрация очного участия доступна на сайте [www.child.congress-infection.ru](http://www.child.congress-infection.ru)

## Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей через онлайн-сервис ROBOKASSA. Тезисы должны быть высланы через сайт [www.child.congress-infection.ru](http://www.child.congress-infection.ru) не позднее **10 ноября 2024 года**. Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются.

Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Проведение постерной сессии для авторов тезисов не предусмотрено, а **направленные тезисы для публикации не являются заявкой на выступление с докладом**.

## Конкурс молодых ученых «Детские инфекции»

В конкурсе могут принять участие студенты 5 и 6 курсов медицинских вузов, ординаторы, аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет.

Для участия в Конкурсе молодых ученых Конгресса необходимо до **01 ноября 2024 г.** направить заявку в Оргкомитет на сайте [www.child.congress-infection.ru](http://www.child.congress-infection.ru)

Постерная сессия принятых работ пройдет в фойе гостиницы «Рэдиссон Славянская» **2–3 декабря 2024 года**.

## Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания не входит в регистрационный взнос.

[www.child.congress-infection.ru](http://www.child.congress-infection.ru)

## Дополнительная информация

### Регистрация и подача тезисов

E-mail: [childinf@mm-agency.ru](mailto:childinf@mm-agency.ru); телефон: +7 (495) 139-80-70; моб. +7 (968) 916-95-37

### Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

**Захаров Сергей Валентинович**

E-mail: [zsv@mm-agency.ru](mailto:zsv@mm-agency.ru); телефон: +7 (925) 839-63-97

**Макарова Татьяна Владимировна**

E-mail: [mtv@mm-agency.ru](mailto:mtv@mm-agency.ru); телефон: +7 (495) 517-70-55

## Технический организатор

Медицинское маркетинговое агентство  
Medical Marketing Agency

**Генеральный  
информационный спонсор**



[www.phdynasty.ru](http://www.phdynasty.ru)