

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

XVIII Российский конгресс с международным участием
«Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе»
состоится 24-26 ноября 2021 г. в Казани
Мероприятие, ставшее традиционным, проводится в 18-й раз и впервые
в on-line режиме с центром трансляции из Казани.

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

- Министерство здравоохранения Республики Татарстан;
- Союз педиатров России;
- ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России;
- ГБОУ ДПО Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ РМАНПО Минздрава России;
- ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница Минздрава Татарстана;
- НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России;
- РОО «Землячество Татарстана в Москве» при посредстве Республики Татарстан

ОНЛАЙН ПЛОЩАДКА КОНГРЕССА:

Платформа для участия: pediatria-kzn.ru

Платформа для спикеров: webinar.ru

Штаб конгресса и студии для лекторов в г. Казань
в дни проведения мероприятия будут располагаться по адресу:
«Гранд Отель Казань», ул. Петербургская, д.1

КОНТАКТЫ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ОРГКОМИТЕТА:

Анохин Владимир Алексеевич

Заведующий кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО Казанский ГМУ
Минздрава России, главный внештатный специалист по инфекционным
заболеваниям у детей МЗ РТ, д.м.н., профессор, (г. Казань)
anokhin56@mail.ru

Яшанин Дмитрий Анатольевич

Представитель тех.организатора по вопросам участия
+7 917 274 37 44
dir@mfmt.ru

Шарафутдинова Чулпан Ильдаровна

Представитель тех.организатора по вопросам партнерского и спонсорского
взаимодействия
+7 927 035 53 25
chulpan-reklama@yandex.ru

Первичный склерозирующий холангит при воспалительных заболеваниях кишечника у детей

А.А. Камалова^{1,2}, А.Р. Гайфутдинова^{1,2}, А.А. Малов^{1,2}, Э.Р. Сафина¹, Р.А. Низамова², Л.И. Басанова²

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

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

Primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel disease

A.A. Kamalova^{1,2}, A.R. Gaifutdinova^{1,2}, A.A. Malov^{1,2}, E.R. Safina¹, R.A. Nizamova², L.I. Basanova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital of Tatarstan Republic, Kazan, Russia

Представлен обзор современных данных о клинических особенностях, современных методах диагностики и стратегиях терапии при первичном склерозирующем холангите у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Первичный склерозирующий холангит может протекать бессимптомно в течение долгого времени, в дальнейшем приобретая прогрессирующий характер с формированием цирроза печени. Заболевание относится к важным факторам риска развития холангиокарциномы. В статье представлен диагностический алгоритм при повышении уровня трансаминаз в сыворотке крови у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, при этом особое внимание уделено различным вариантам гепатобилиарной патологии, в том числе первичному склерозирующему холангиту. Широкое внедрение педиатрической шкалы SCOPE (Sclerosing Cholangitis Outcomes in PEdiatrics index) позволит своевременно диагностировать и назначить лечение пациенту уже на ранней стадии заболевания, что может улучшить прогноз заболевания.

Ключевые слова: дети, воспалительные заболевания кишечника, первичный склерозирующий холангит, диагностика.

Для цитирования: 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. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–150–156

The article provides an overview of current data on clinical features, modern diagnostic methods and therapeutic strategies for primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel disease. Primary sclerosing cholangitis can be asymptomatic for a long time, acquiring a progressive character with liver cirrhosis. The disease is one of the most important risk factors for the development of cholangiocarcinoma. The article presents a diagnostic algorithm for increased transaminases in the serum of the children with inflammatory bowel disease, with an emphasis on various variants of hepatobiliary pathology including primary sclerosing cholangitis. The widespread application of the pediatric scale SCOPE (Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics index) will allow us to timely diagnose and prescribe treatment for a patient with primary sclerosing cholangitis at an early stage improving the prognosis of the disease.

Key words: children, inflammatory bowel disease, primary sclerosing cholangitis, diagnostics.

For citation: Kamalova A.A., Gaifutdinova 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 PEDIATR 2021; 66:(5): 150–156 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–150–156

В настоящее время во всем мире отмечается заметный рост заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника — язвенным колитом и болезнью Крона. За последние 10 лет частота этих заболеваний с дебютом в детском возрасте увеличилась в 3 раза [1]. Заболеваемость варьирует и составляет 1–4

на 100 тыс. для язвенного колита, 2,2–11,4 на 100 тыс. детей в год для болезни Крона [2]. Кроме того, увеличивается число случаев очень раннего дебюта воспалительных заболеваний кишечника (до 6 лет), что требует тщательной дифференциальной диагностики и особой тактики ведения таких пациентов [3].

© Коллектив авторов, 2021

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

Гайфутдинова Алия Ринатовна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-диетолог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-1835-5649

Малов Алексей Анатольевич — к.м.н., асп. кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Казанского государственного медицинского университета, врач-рентгенолог отделения лучевой

диагностики Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-3261-9986

Сафина Эльнара Равиловна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6426-4484

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Низамова Раия Альбертовна — врач-педиатр, гастроэнтеролог, зав. диагностическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-7761-3046

Басанова Лилия Игоревна — зам. гл. врача по медицинской части Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-0254-9497 15 420011 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Известно, что 40–50% взрослых пациентов с заболеваниями этой группы имеют внекишечные проявления, примерно у 30% они могут отмечаться задолго до появления кишечных симптомов, от 1 до 5 мес до постановки диагноза воспалительного заболевания кишечника. Кроме того, у одного пациента возможно сочетание нескольких внекишечных проявлений [4–6]. Гепатобилиарная патология — наиболее частая группа внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника, которая способна влиять на прогноз основного заболевания в связи с прогрессирующим течением, повышением риска развития осложнений и малигнизации. Так, риск развития холангиокарциномы у пациентов с первичным склерозирующим холангитом в 160 раз выше, чем в популяции [7]. Некоторые гепатобилиарные осложнения воспалительных заболеваний кишечника могут длительно протекать бессимптомно либо иметь неспецифические проявления, что затрудняет дифференциальную диагностику [7]. Имеются единичные публикации, касающиеся изучения гепатобилиарных проявлений при воспалительных заболеваниях кишечника у детей, поэтому необходимы дальнейшие исследования [8].

Диагностический поиск чаще всего начинается после выявления синдрома цитолиза в биохимическом анализе крови. Согласно результатам исследований у 40% взрослых пациентов с язвенным колитом отмечается повышение уровня трансаминаз. Из них в 63% случаев причина не была установлена, у 11,2% диагностирована неалкогольная жировая болезнь печени, у 13,5% — аутоиммунный или вирусный гепатиты, а также синдром холестаза, ассоциированный с полным парентеральным питанием, у 6,3% — первичный склерозирующий холангит, у 6% — лекарственное поражение [9]. По данным литературы, синдром цитолиза встречается в среднем у 40% детей с язвенным колитом и болезнью Крона, данные варьируют в зависимости от длительности заболевания (у 16,3% пациентов — в течение 1 мес после постановки диагноза, до 58% — при длительном динамическом наблюдении в течение 12 лет) [8, 10]. Синдром цитолиза часто имеет транзиторный характер, однако в некоторых случаях может указывать на дебют патологии печени и желчных путей, ассоциированной с воспалительными заболеваниями кишечника, что требует дополнительного обследования. Тем не менее установить этиологию удастся не всегда. Предположения, согласно которым уровень трансаминаз может отражать степень активности либо длительность воспалительного заболевания кишечника, подтверждения не получили [11].

Зарубежными авторами предложен алгоритм ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника с гепатобилиарными проявлениями (рис. 1). Рекомендуемая частота контроля биохимических показателей — каждые 6–12 мес; детям, находящимся на терапии метотрексатом/азатио-

прином/6-меркаптопурином — каждые 1–3 мес, чаще — при появлении новых симптомов поражения желудочно-кишечного тракта. В случае отклонения показателей от нормы менее чем в 2 раза показано наблюдение в динамике, при отклонении более чем в 2 раза — углубленное обследование [12].

Одно из наиболее сложных для диагностики и лечения гепатобилиарных поражений при воспалительных заболеваниях кишечника — первичный склерозирующий холангит. Это хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков с образованием мультифокальных стриктур [13]. Заболевание зачастую протекает бессимптомно в течение долгого времени и имеет прогрессирующий характер с формированием цирроза печени. Первичный склерозирующий холангит чаще ассоциирован с язвенным колитом (более 75% случаев). Среди детей с язвенным колитом первичный склерозирующий холангит диагностируется у 1,5–9,8% [8]. Частота развития заболевания в России неизвестна; по данным канадского исследования, заболеваемость у детей составила 0,23 на 100 тыс. в год [14].

Этиология и патогенез заболевания до конца не изучены. Важную роль играют генетические факторы: у родственников пациента первой линии родства с первичным склерозирующим холангитом имеется примерно в 100 раз более высокий риск развития болезни, чем в общей популяции. Роль аутоиммунных механизмов подчеркивает тесная ассоциация с воспалительными заболеваниями кишечника и наличие аутоантител, включая цитоплазматические антинейтрофильные и антинуклеарные антитела. Кроме того, вносит свой вклад транслокация кишечных бактерий через поврежденную слизистую оболочку кишечника, что приводит к гиперпродукции цитокинов и поражению желчных протоков. Среди других факторов рассматриваются накопительное токсическое действие на печень желчных кислот, вирусные инфекции, ишемия, иммунная дисрегуляция. Таким образом, первичный склерозирующий холангит относится к мультифакторным заболеваниям [15].

Воспалительное заболевание кишечника может быть диагностировано спустя годы после постановки диагноза первичного склерозирующего холангита, даже после ортотопической трансплантации печени. В то же время этот диагноз может быть установлен через несколько лет после язвенного колита, в том числе после проктоколектomie. По зарубежным данным, ежегодно в трансплантации печени нуждаются 17–30% детей и 1–2% взрослых пациентов с первичным склерозирующим холангитом [15]. Прогрессирование заболевания и необходимость трансплантации печени не ассоциированы с более тяжелым течением воспалительного заболевания кишечника. Так, язвен-

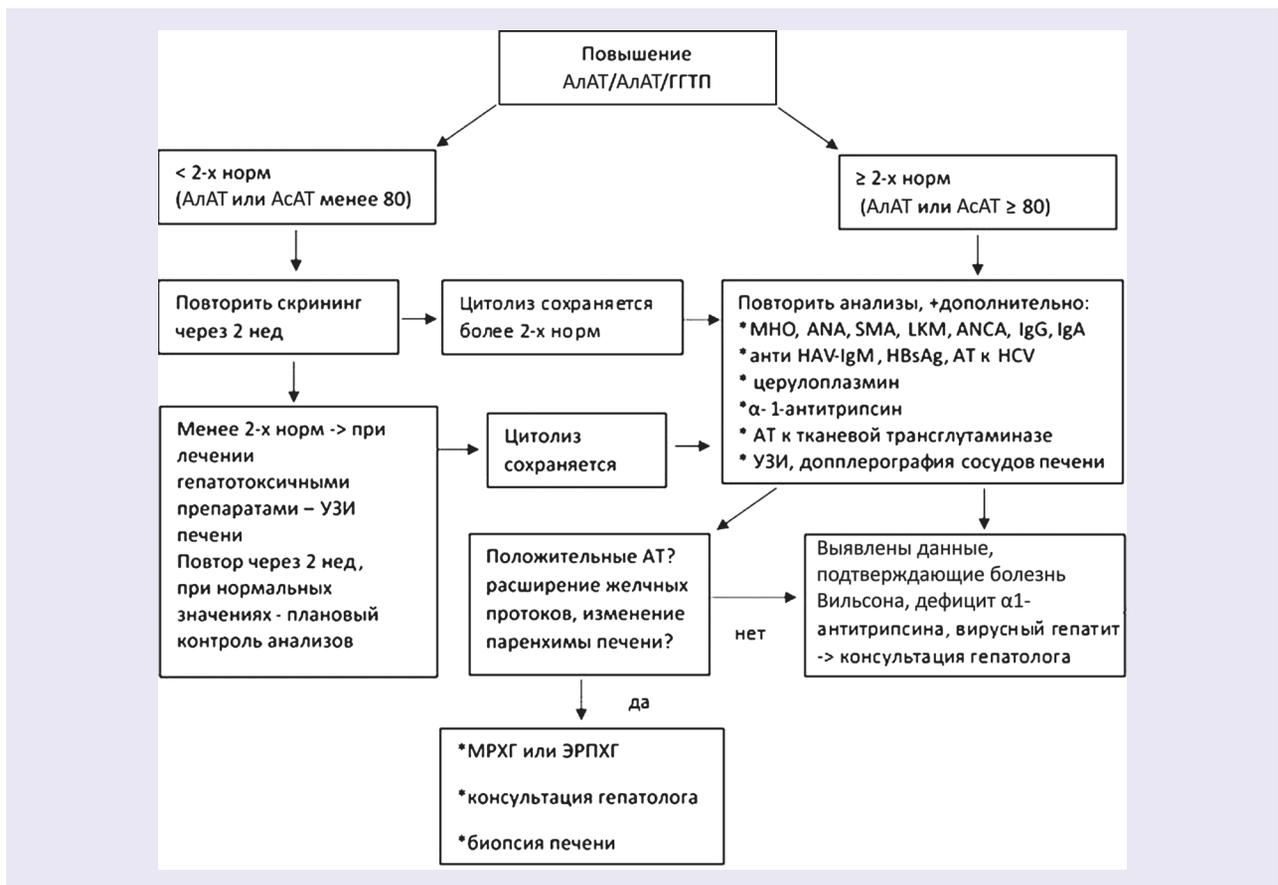


Рис. 1. Диагностический алгоритм при повышении активности трансаминаз у детей с воспалительными заболеваниями кишечника с неустановленным ранее диагнозом заболевания печени.

АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспаратаминотрансфераза; ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза; МНО – международное нормализованное отношение; АТ – антитела; УЗИ – ультразвуковое исследование; МРХГ – магнитно-резонансная холангиография; ЭРПХГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография; ANA – антиядерные антитела; SMA – антитела к гладкой мускулатуре; LKM – антитела к микросомальной фракции печени и почек; ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; более/менее 2 норм – в 2 раза выше нормы.

Fig. 1. Diagnostic algorithm for abnormal liver biochemistry in a child with inflammatory bowel disease (without previous evidence of liver disease).

АлАТ – alanine aminotransferase; АсАТ – aspartate aminotransferase; ГГТП – glutamyl transpeptidase; МНО – international normalization ratio; АТ – antibodies; УЗИ – ultrasound; МРХГ – Magnetic resonance cholangiography; ЭРПХГ – endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ANA – antinuclear antibody; SMA – anti-smooth muscle antibody; LKM – anti-liver kidney microsomal antibodies; ANCA – antineutrophil cytoplasmic antibodies; more/less 2 norms – 2 times higher than normal.

ный колит у пациентов с первичным склерозирующим холангитом характеризуется более распространенным (панколит), но менее выраженным воспалением [16]. У взрослых пациентов, перенесших трансплантацию печени, отмечались менее выраженные кишечные симптомы, реже применялась иммуносупрессивная терапия и колэктомия по сравнению с пациентами, у которых трансплантация печени не потребовалась [17]. В результате ретроспективного анализа был сделан вывод, что в целом особенности течения воспалительных заболеваний кишечника, сочетающихся с первичным склерозирующим холангитом, у детей схожи с таковыми у взрослых пациентов. Однако скудность клинических симптомов при этом не соответствует тяжести воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечной стенки [18].

Первичный склерозирующий холангит – важный фактор риска развития холангиокарциномы, который ежегодно равен 0,5–1,5%, на протяжении всей жизни – 5–10% [19]. При этом длительность заболевания не относится к прогностическим факторам риска: так, у 50% взрослых пациентов с первичным склерозирующим холангитом холангиокарцинома может быть выявлена в течение 2 лет после постановки диагноза. По данным многоцентрового ретроспективного исследования, включавшего 781 больного ребенка, частота выявления холангиокарциномы составила 1% [20]. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза первичного склерозирующего холангита – 12 лет, 61% мальчики. Холангиокарцинома была диагностирована в среднем через 6 лет после постановки диагноза пер-

вичного склерозирующего холангита у 8 пациентов, средний возраст которых составил 15–18 лет.

Первичный склерозирующий холангит малых протоков – форма заболевания, которая может быть предположена при наличии маркеров синдрома холестаза и цитолиза (повышение гамма-глутамил-транспептидазы – ГГТП, аланинаминотрансферазы – АлАТ и аспартатаминотрансферазы – АсАТ) и гистологических изменений в печени в виде концентрического фиброза, охватывающего малые желчные протоки по типу «луковой шелухи» (рис. 2). Следует отметить, что картина, полученная с помощью стандартных визуализирующих методов исследования (магнитно-резонансная холангиография – МРХГ, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография – ЭРПХГ), остается нормальной (в отличие от «классического» первичного склерозирующего холангита, поражающего крупные протоки) [21].

Частота развития первичного склерозирующего холангита малых протоков у детей с первичным склерозирующим холангитом составляет 13–42% [20, 22, 23]. Это выше, чем у взрослых пациентов (6–16%) [24]. При первичном склерозирующем холангите малых протоков фиброз печени развивается реже, чем при классической форме болезни (44 против 66%), с чем связан более благоприятный прогноз [23].

Первичный склерозирующий холангит у детей может проявляться неспецифическими симптомами: боли в животе, повышенная утомляемость, диарея, потеря массы тела и ухудшение аппетита, повышение температуры тела до субфебрильной. При остром течении заболевания возможны желтуха, рвота [25]. У 20% пациентов ведущим симптомом служит кожный зуд, в некоторых случаях изнурительный (у 4%), что приводит к заметному снижению качества жизни. Могут также отмечаться дефицит жирорастворимых витаминов и отставание в росте. Зачастую первичный склерозирующий холангит при воспалительном заболевании кишечника протекает бессимптомно и диагноз устанавливается после обнаружения повышенного уровня трансаминаз и дальнейшего углубленного исследования. У больных детей, аналогично со взрослыми, в сыворотке крови чаще выявляется повышение уровня ГГТП, АлАТ, АсАТ, однако возможны различные варианты: по данным литературы, уровень АлАТ не всегда отображает истинную картину состояния печени [25].

С целью оптимизации ранней диагностики первичного склерозирующего холангита у детей и определения прогноза впервые была разработана педиатрическая шкала SCOPE (Sclerosing Cholangitis Outcomes in PEdiatrics index), созданная при помощи математических расчетов на основании комплексной оценки состояния гепатобилиарной системы у 1333 пациентов (см. таблицу) [26]. Эффективность шкалы доказана в клинической практике; полученные данные коррелировали со стадией фиброза печени,

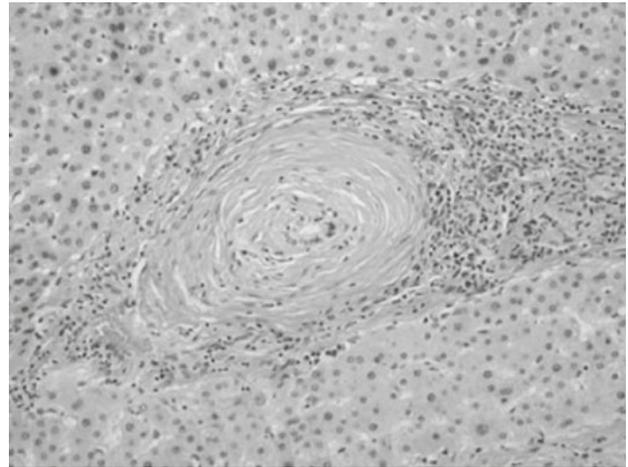


Рис. 2. Классические гистологические признаки первичного склерозирующего холангита малых протоков: фиброз, охватывающий малый внутрипеченочный желчный проток в виде «луковой шелухи» [21].

Fig. 2. Representative histology of small-duct primary sclerosing cholangitis. Shown is the classic «onion skin» fibrosis surrounding a small intrahepatic bile duct branch [21].

Таблица. Шкала прогнозирования течения склерозирующего холангита у детей (SCOPE) [26]

Table. The Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics (SCOPE) Index [26]

Показатель	Единицы измерения		Баллы
	мг/дл	ммоль/л	
Общий билирубин	≤0,6	≤11	0
	0,7–2,7	11,1–46,7	+1
	2,8–4,8	46,8–82,4	+2
	≥4,9	≥82,5	+3
Альбумин	г/дл	г/л	
	≥4	≥40	0
	3,2–3,9	32–39	+1
	≤3,1	≤31	+2
Тромбоциты	·10 ³ /мл	·10 ⁹ /л	
	≥225	≥225	0
	136–224	136–224	+1
	≤135	≤135	+2
ГГТП	Е/л		
	≤100		0
	101–249		+2
	≥250		+3
Результаты холангиографии	Норма		0
	Поражение основных протоков		+1
ВСЕГО:			
Низкий риск: 0–3 балла			
Средний риск: 4–5 баллов			
Высокий риск: 6–11 баллов			

подтвержденной результатами биопсии. Пациенты, имеющие средний и высокий риск (оценка по шкале SCOPE ≥ 4 баллов), должны быть направлены в центры трансплантологии. Ранее благоприятным прогностическим фактором у ребенка с первичным склерозирующим холангитом считалась нормализация уровня ГТП в крови в течение года. Однако было установлено, что уровень этого фермента может широко колебаться, особенно на ранних стадиях заболевания. В некоторых случаях за нормализацией уровня ГТП может скрываться формирование фиброза печени. Показано, что пациенты с низким риском по шкале SCOPE имели минимальные признаки фиброза и более медленное прогрессирование заболевания.

Диагностика первичного склерозирующего холангита основана на комплексной оценке клинико-лабораторных (выявление синдрома холестаза) и инструментальных данных (МРХГ или ЭРХПГ); результатов гистологического исследования биоптатов печени. В последнее время стали появляться публикации о преимуществах использования МРХГ. В одной из работ показано, что этот метод диагностики оказался точен на 84% в постановке диагноза у детей (что подтверждено результатами биопсии печени) [27]. Сообщалось, что результаты МРХГ оказывались сопоставимы с данными ЭРХПГ, диагностическая точность обоих методов составила 83–85% [28]. По результатам исследований, в которых МРХГ использовалась в качестве скринингового метода у группы пациентов с длительным течением воспалительных заболеваний кишечника, первичный склерозирующий холангит выявлялся в 3 раза чаще, чем в группе, где диагноз был основан только на клинико-лабораторных данных. У 65% пациентов заболевание протекало субклинически, без отклонений в биохимических анализах крови, и было выявлено только с помощью лучевых методов [29]. В другом исследовании, изучавшем возможности ранней диагностики прогрессирования первичного склерозирующего холангита малых протоков при помощи МРХГ, оказалось, что более чем у 50% пациентов были выявлены изменения паренхимы печени и желчных путей; по мнению авторов, это свидетельствует, что данное заболевание может быть начальной стадией классического первичного склерозирующего холангита с поражением крупных протоков [30]. Таким образом, в связи с инвазивным характером и высоким риском развития осложнений после проведения ЭРХПГ, а также техническими сложностями МРХГ может быть одним из информативных методов диагностики первичного склерозирующего холангита у детей (рис. 3). С целью ранней диагностики гепатобилиарных осложнений использование данного метода рекомендовано у каждого пациента с повышенным уровнем печеночных ферментов, особенно ГТП [31, 32].

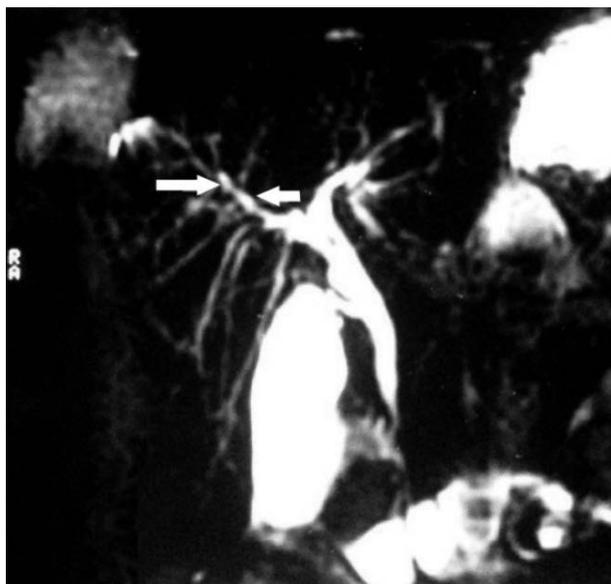


Рис. 3. Симптом «четок» по данным магнитно-резонансной холангиографии: неравномерное сужение и расширение желчных протоков (указаны стрелками) [31].

Fig. 3. Magnetic resonance cholangiopancreatography image shows overall irregularity of the intra and extrahepatic ducts which produces the beaded appearance (arrows) [31].

Эффективного метода лечения, способного замедлить течение первичного склерозирующего холангита, в настоящее время не существует [33]. Поддерживающая терапия направлена на купирование симптомов холестаза (препараты урсодезоксихолевой кислоты) и подавление роста грамположительной кишечной флоры, предположительно, вносящей вклад в патогенез заболевания (антибактериальная терапия). Основным методом лечения остается трансплантация печени (при наличии показаний), однако описаны случаи рецидивов в уже трансплантированном органе [12].

Заключение

Согласно современным данным гепатобилиарная патология – распространенная группа внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Дифференциальная диагностика такого осложнения, как первичный склерозирующий холангит, затруднена в связи со скудностью и неспецифичностью клинических проявлений: для него зачастую характерно длительное бессимптомное течение, с дальнейшим формированием фиброза и цирроза печени. Кроме того, при первичном склерозирующем холангите повышается риск малигнизации с формированием холангиокарциномы, что определяет прогноз заболевания. Это обуславливает необходимость совершенствования ранней диагностики с использованием современных лучевых методов обследования и проведением регулярного скрининга на патологию гепатобилиарной системы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Корниенко Е. А., Хавкин А.И., Федулова Е.Н., Волюнец Г.В., Габрусская Т.В., Скворцова Т.А. и др. Проект рекомендаций Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению болезни Крона у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2019; 171(11): 100–134. [Kornienko E. A., Havkin A.I., Fedulova E.N., Volynec G.V., Gabrusskaya T.V., Skvortsova T.A. et al. Draft recommendations of the Russian society of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition on diagnosis and treatment of Crohn's disease in children. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2019; 171(11): 100–134. (in Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-100-134
2. Яблокова Е.А., Горелов А.В., Сичинава И.В., Борисова Е.В., Полотнянко Е.Ю., Грамматопуло М.И. и др. Течение внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника у детей Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 132(8): 62–66. [Yablokova E.A., Gorelov A.V., Sichinava I.V., Borisova E.V., Polotnyanko E.Yu., Grammatopulo M.I. et al. For extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya 2016; 132(8): 62–66. (in Russ.)]
3. Kelsen J.R., Conrad M.A., Dawany N., Patel T., Shraim R., Merz A. et al. The unique disease course of children with very early onset-inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2020; 26(6): 909–918. DOI: 10.1093/ibd/izz214
4. Vavricka S.R., Rogler G., Gantenbein C., Spoerri M., Vavricka M.P., Navarini A.A. Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. Inflamm Bowel Dis 2015; 21(8): 1794–1800. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000429
5. Vadstrup K., Alulis S., Borsi A., Jorgensen T.R., Nielsen A., Munkholm P. et al. Extraintestinal manifestations and other comorbidities in ulcerative colitis and Crohn disease: a Danish nationwide registry study 2003–2016. Crohn's & Colitis 360 2019; 2(3): 1–10. DOI: 10.1093/crocol/otaa070
6. Greuter T., Bertoldo F., Rechner R., Straumann A., Biedermann L., Zeitz J. et al. Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease: prevalence, presentation, and anti-TNF treatment. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017; 65(2):200–206. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001455
7. 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
8. Kucharska M., Daniluk U., Kwiatek-Sredzinska K.A., Wasilewska N., Filimoniuk A., Jakimiec P. et al. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease in children. Clin Exp Hepatol 2019; 5(3): 203–209. DOI: 10.5114/ceh.2019.87632
9. Yamamoto-Firusho J.K., Sanchez-Osorio M., Uribe M. Prevalence and factors associated with the presence of abnormal function liver tests in patients with ulcerative colitis. Ann Hepatol 2010; 9(4): 397–401
10. Valentino P.L., Feldman B.M., Walters T.D., Griffiths A.M., Ling S.C., Pullenayegum E.M. et al. Abnormal liver biochemistry is common in pediatric inflammatory bowel disease: prevalence and associations. Inflamm Bowel Dis 2015; 21(12): 2848–2856. DOI 10.1097/MIB.0000000000000558
11. Pusateri A.J., Kim S.C., Dotson J.L., Balint J.P., Potter C.J., Boyle B.M. et al. Incidence, pattern, and etiology of elevated liver enzymes in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015; 60(5): 592–597. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000672
12. Valentino P.V., Kamath B.M. Liver Disease in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Springer, 2013; 95–104
13. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2015; 25(2): 41–57. [Ivashkin V.T., Shpiroikova E.N., Maevskaya M.V., Pavlov C.S., Shifrin O.S., Maev I.V. et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii 2015; 25(2): 41–57. (in Russ.)]
14. Kaplan G.G., Laupland K.B., Butzner D., Urbanski S.J., Lee S.S. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. Am J Gastroenterol 2007; 102:1042–1049. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01103.x
15. 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
16. Joo M., Abreu-e-Lima P., Farraye F., Smith T., Swaroop P., Gardner L. et al. Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis a case-control study. Am J Surg Pathol 2009; 33(6): 854–862. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318196d018
17. Navaneethan U., Venkatesh P.G., Mukewar S., Lashner B.A., Remzi F.H., Mccullough A.J. et al. Progressive primary sclerosing cholangitis requiring liver transplantation is associated with reduced need for colectomy in patients with ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10(5): 540–6. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.006
18. Ricciuto A., Hansen B., Ngo B., Aloï M., Walters T.D., Church P.C. et al. Primary sclerosing cholangitis in children with inflammatory bowel diseases is associated with milder clinical activity but more frequent subclinical inflammation and growth impairment. Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 18(7): 1509–1517.e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.048
19. Ali A.A., Carey E.J., Lindor K.D. The management of autoimmunity in patients with cholestatic liver diseases. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 10(1): 73–91. DOI: 10.1586/17474124.2016.1095088
20. Deneau M.R., El-Matary W., Valentino P.L., Abdou R., Alqoaer K., Amin M. et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: a multicenter, international collaboration. Hepatol 2017; 66(2): 518–527. DOI: 10.1002/hep.29204
21. Cotter J.M., Mack C.L. Primary sclerosing cholangitis: unique aspects of disease in children. Clin Liver Dis 2017; 10(5): 120–123. DOI: 10.1002/cld.672
22. Molla-Hosseini D. Primary sclerosing cholangitis. Primary sclerosing cholangitis. Current understanding, management and future developments. Springer, 2017; 73–82
23. Miloh T., Arnon R., Shneider B., Suchy F., Kerker N. A retrospective single-center review of primary sclerosing cholangitis in children. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7(2): 239–45. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.10.019
24. Singal A.K., Stanca C.M., Clark V., Dixon L., Levy C., Odin J.A. et al. Natural history of small duct primary sclerosing cholangitis: a case series with review of the literature. Hepatol Int 2011; 5(3): 808–13. DOI: 10.1007/s12072-011-9260-4
25. Smolka V., Karaskova E., Tkachyk O., Aiglova K., Ehrmann J., Michalkova K. et al. Long-term follow-up of children and adolescents with primary sclerosing cholangitis and autoimmune sclerosing cholangitis. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2016; 15(4): 412–8. DOI: 10.1016/s1499-3872(16)60088-7
26. Deneau M.R., Mack C., Perito E.R., Ricciuto A., Valentino P.V., Amin M. et al. The Sclerosing cholangitis outcomes

- in pediatrics (SCOPE) index: a prognostic tool for children. *Hepatol* 2021; 73(3): 1074–1087. DOI: 10.1002/hep.31393
27. Chavhan G.B., Roberts E., Moineddin R., Babyn P.S., Manson D.E. et al. Primary sclerosing cholangitis in children: utility of magnetic resonance cholangiopancreatography. *Pediatr Radiol* 2008; 38(8): 868–873. DOI: 10.1007/s00247-008-0918-6
 28. Berstad A.E., Aabakken L., Smith H-J., Aasen S., Boberg K.M., Schrumpf E. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(4): 514–20. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.10.007
 29. Lunder A.K., Hov J.R., Borthne A., Gleditsch J., Johannesen G., Tveit K. et al. Prevalence of sclerosing cholangitis detected by magnetic resonance cholangiography in patients with long-term inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2016; 151(4): 660–669. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.06.021
 30. Ringe K.I., Bergquist A., Lenzen H., Kartalis N., Manns M.P., Wacker F. et al. Clinical features and MRI progression of small duct primary sclerosing cholangitis (PSC). *Eur J Radiol* 2020; 129: 109101. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109101
 31. Fagundes E.D.T., Ferreira A.R., Hosken C.C., Queiroz T.C. N. Primary sclerosing cholangitis in children and adolescents. *Arq Gastroenterol* 2017; 54(4): 286–291. DOI: 10.1590/S0004-2803.201700000-50
 32. Belle A., Laurent V., Pouillon L., Baumann C., Orry X., Lopez A. et al. Systematic screening for primary sclerosing cholangitis with magnetic resonance cholangiography in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2018; 50(10): 1012–1018. DOI: 10.1016/j.dld.2018.06.024
 33. Laborda T.J., Jensen M.K., Kavan M., Deneau M. Treatment of primary sclerosing cholangitis in children. *World J Hepatol* 2019; 11(1): 19–36. DOI: 10.4254/wjh.v11.i1.19

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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-диагностическое значение дисфункции эндотелия и уровня серотонина в крови при гемолитико-уремическом синдроме у детей

Т.П. Макарова, Р.Р. Нигматуллина, Л.А. Давлиева, Ю.С. Мельникова

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

Clinical and diagnostic significance of endothelial dysfunction and serotonin levels in children with hemolytic-uremic syndrome

T.P. Makarova, R.R. Nigmatullina, L.A. Davlieva, Yu.S. Melnikova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Гемолитико-уремический синдром представляет собой серьезную проблему в педиатрии и детской нефрологии, являясь одной из ведущих причин острого повреждения почек с потенциальной трансформацией в терминальную хроническую болезнь почек. В настоящее время особую роль в патогенезе гемолитико-уремического синдрома отводят связи дисфункции эндотелия с изменениями в серотонинергической системе. В литературе имеются единичные работы, в которых выявлено повышение концентрации серотонина в плазме крови у детей с гемолитико-уремическим синдромом, однако его роль в патогенезе хронической болезни почек недостаточно изучена. Ввиду прогрессирующего течения гемолитико-уремического синдрома, вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности, необходим поиск маркеров повреждения почечной ткани как прогностически значимых факторов развития нефросклероза, что имеет особое значение в детском возрасте для оптимизации ведения таких пациентов.

Ключевые слова: дети, гемолитико-уремический синдром, дисфункция эндотелия, серотонин.

Для цитирования: Макарова Т.П., Нигматуллина Р.Р., Давлиева Л.А., Мельникова Ю.С. Клинико-диагностическое значение дисфункции эндотелия и уровня серотонина в крови при гемолитико-уремическом синдроме у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 157–162. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-157-162

Hemolytic-uremic syndrome is a serious problem in pediatrics and pediatric nephrology. Hemolytic-uremic syndrome is one of the leading causes of acute kidney injury with potential transformation into terminal chronic kidney disease. Currently, the endothelial dysfunction is strongly associated with changes in the serotonergic system in the pathogenesis of hemolytic-uremic syndrome. There are few studies that have revealed an increase in the blood plasma serotonin concentration in children with hemolytic-uremic syndrome, but its role in the pathogenesis of chronic kidney disease has been insufficiently studied. The progressive course of hemolytic-uremic syndrome, up to the terminal stage of renal failure, requires the search for markers of renal tissue damage as prognostically significant factors for the development of nephrosclerosis, which is of particular importance for optimizing the management of such children.

Key words: children, hemolytic-uremic syndrome, endothelial dysfunction, serotonin.

For citation: Makarova T.P., Nigmatullina R.R., Davlieva L.A., Melnikova Yu.S. Clinical and diagnostic significance of endothelial dysfunction and serotonin levels in children with hemolytic-uremic syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatri 2021; 66:(5): 157–162 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-157-162

Гемолитико-уремический синдром — наиболее частая причина острого повреждения почек у детей, который определяется триадой симптомов: гемолитической анемией, тромбоцитопенией и азотемией [1–3]. Патоморфологическая суть гемолитико-уремического синдрома — тромботическая микроангиопатия с преимущественным поражением сосудов почек и развитием почечной недостаточ-

ности, однако в ряде случаев возможна генерализация тромботической микроангиопатии, приводящая к развитию полиорганной ишемии с картиной полиорганной недостаточности. В результате поражения эндотелиальных клеток происходят механическое повреждение эритроцитов, активация агрегации тромбоцитов с образованием тромбов в микроциркуляторном русле, особенно в почках [1, 3]. Вариабельность причин, клинической картины, прогноза в различных случаях гемолитико-уремического синдрома позволила предположить его этиопатогенетическую гетерогенность. Это было подтверждено многочисленными исследованиями и послужило основанием для выделения нескольких форм заболевания:

1. Индуцированный инфекцией гемолитико-уремический синдром. Основной подгруппой является Шига-токсин (Stx) производящая кишечная палочка, менее распространен пневмококк и ряд других микроорганизмов.

2. Атипичный гемолитико-уремический синдром — генетически детерминированное редкое забо-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5722-8490 makarova-kgmu@mail.ru

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

Давлиева Лилия Анасовна — асп. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9816-1309

Мельникова Юлия Сергеевна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-6633-6381

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

ление, в основе патогенеза которого лежит хроническая неконтролируемая активация комплемента, развитие тромботической микроангиопатии и органических повреждений.

3. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с сопутствующими заболеваниями или состояниями органов и систем, а именно с гемопоэтической трансплантацией стволовых клеток, злокачественными новообразованиями, с аутоиммунными заболеваниями [1, 2].

Шига-токсин-ассоциированная форма болезни составляет 90% случаев гемолитико-уремического синдрома у детей и служит самой частой причиной острого повреждения почек в детском возрасте. Около 70% заболевших – дети первых 3 лет жизни, 90% случаев приходится на возраст младше 5 лет [1, 2]. В мире заболеваемость составляет 0,2–8:100 тыс. населения (около 6:100 тыс. среди детей младше 6 лет) [3]. По данным ряда авторов, риск развития тяжелой острой почечной недостаточности при Шига-токсин-ассоциированном гемолитико-уремическом синдроме составляет 10–15%, летальность – 5% [4]. В первые 10 лет после перенесенного Шига-токсин-ассоциированной формы болезни в 30% случаев отмечается прогрессирование в хроническую почечную недостаточность. Позже этот показатель может возрастать до 60% [1, 5].

Атипичный гемолитико-уремический синдром составляет 5–10% и встречается с частотой 0,11–0,23 на 1 млн населения в европейских странах. При первом эпизоде заболевания необратимое повреждение почек с развитием хронической почечной недостаточности происходит в 50–70% случаев [1, 2, 4], поэтому важную проблему составляет раннее выявление пациентов с неблагоприятным прогнозом. Хроническая болезнь почек V стадии может сформироваться уже в детском возрасте и привести к инвалидности ребенка, что представляет большую медицинскую, экономическую и социальную проблему. Современная концепция хронической болезни почек, отражающая характер и скорость прогрессирования любой патологии почек до терминальной стадии почечной недостаточности, определяет необходимость поиска ранних маркеров повреждения почечной ткани как прогностически значимых факторов развития нефросклероза. Это имеет большое значение для оптимизации ведения данного контингента больных [5–10].

Центральная роль в каскаде событий, ведущих к почечной недостаточности, связанной с гемолитико-уремическим синдромом, принадлежит шига-токсинам (Stx1, Stx2), которые способствуют приобретению эндотелиальными клетками протромботического фенотипа с поражениями, ограниченными микрососудами, в основном в клубочках почек. Повреждение эндотелия – центральный патофизиологический механизм развития гемолитико-уремического

синдрома, который сопровождается активацией тромбоцитов с их последующей адгезией в зоне повреждения. В результате повреждения эндотелиальных клеток образуются тромбоцит-фибрин-гиалиновые микротромбы, в основном в афферентной артериоле и гломерулярных капиллярах, что приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации, уменьшению перфузии почечных канальцев и развитию их вторичной дисфункции или некроза. Наличие почечных микротромбов, состоящих из фибрина и тромбоцитов, и присутствие высоких концентраций β -тромбоглобулина, фактора-4 и серотонина в образцах плазмы пациентов с гемолитико-уремическим синдромом отражает широко распространенную активацию тромбоцитов, несмотря на то что механизмы, лежащие в основе этой активации, остаются неясными.

В работе, проведенной F. Guessous и соавт. (2005) [11], показано, что Stx2 напрямую не активирует тромбоциты. Поскольку Шига-токсин не связывается с тромбоцитами в состоянии покоя и не может самостоятельно индуцировать агрегацию тромбоцитов, предполагается, что Stx2 действует в сочетании с липополисахаридами, может усиливать агрегацию тромбоцитов и секрецию серотонина за счет высвобождения цитокинов и других соединений из моноцитов. Накопление хемокинов во внеклеточном матриксе сосудов почек повышает тромбогенность микрососудов почек, тем самым способствуя прогрессированию почечной недостаточности при гемолитико-уремическом синдроме [10, 11].

У 60–70% пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом выявляются мутации в генах комплемента или антитела к фактору H [12]. В исследованиях, проведенных Y. Yoshida и соавт. (2019) [13], показано, что имеющиеся у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом мутации в генах, кодирующих регуляторные белки, приводят к нарушению защиты эндотелиальных клеток от активации системы комплемента вследствие дефицита или функциональных нарушений этих протеинов. В результате на поверхности клеток эндотелия усиливается образование мембраноатакующего комплекса, вызывающее их повреждение с обнажением субэндотелиального матрикса, трансформацией атромботического фенотипа в протромботический и последующим образованием тромбов. Дополнительный вклад в процесс тромбообразования у пациентов с мутациями фактора H может вносить стимуляция комплемента на поверхности тромбоцитов, приводящая к усилению их функциональной активности [13].

По данным J.S. Fong и соавт. (1983) [14], в дополнение к проявлениям триады гемолитико-уремического синдрома в крови пациентов были выявлены циркулирующие агрегаты тромбоцитов, лейкоцитоз, липидемия, гемоглобинемия, гиперфибриногенемия

и увеличенное частичное тромбопластиновое время. Тромбоциты были химически истощены по содержанию серотонина, с нарушенной агрегационной активностью. В исследованиях, проведенных на животных моделях, было показано, что тромбоцитопения и функциональная недостаточность тромбоцитов не влияли на агрегационные реакции нормальных тромбоцитов. Исследования *in vitro* подтвердили, что следствием снижения функции тромбоцитов после воздействия эндотоксина является истощение тромбоцитов [14].

Определение влияния дисфункции эндотелия на течение и исход гемолитико-уремического синдрома требует дальнейшего изучения. Дисфункция эндотелия – это нарушение баланса между продукцией вазодилатирующих, антипролиферативных и атромбогенных факторов, с одной стороны, и вазоконстрикторных, пролиферативных веществ и протромботических соединений, которые продуцирует эндотелий, – с другой [15–19]. Дисфункция эндотелия может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органах и тканях, так как вызывает спазм или тромбоз сосудов; нарушения регионарного кровообращения тоже могут приводить к дисфункции эндотелия [20–22]. Необходимо отметить, что морфологическим нарушениям в стенке сосудов предшествуют функциональные изменения сосудистого эндотелия [23–27]. Сдвиг равновесия в сторону вазоконстрикторов и, как следствие, нарушение вазомоторной функции эндотелия способствует формированию спазма сосудов, нарушению микроциркуляции и локальной ишемии. По мнению ряда авторов, хроническая гипоксия почек служит главным фактором повреждения тубулоинтерстициального аппарата почек, приводящим к прогрессированию их хронической болезни [28–33]. Степень выраженности дисфункции эндотелия связана с прогрессирующим снижением функции почек и развитием нефросклероза и служит предиктором неблагоприятного прогноза [33]. Сосудистая сеть составляет основу функционирования почек. В исследованиях У.В. Харламовой и соавт. (2010) доказано влияние дисфункции эндотелия на формирование нарушений гемодинамики в почках при их хронической болезни [34]. Также признаки дисфункции эндотелия зарегистрированы у пациентов, находящихся на диализе. J. Malyszko и соавт. (2010) [27] обратили внимание на высокую смертность у пациентов с уремией, получающих гемодиализ, вследствие сердечно-сосудистой недостаточности, вызванной атеросклеротическими изменениями. Повреждение эндотелиальных клеток неизменно связано с такими состояниями, как тромбоз, гипертензия, почечная недостаточность и атеросклероз, а также может быть причиной ускоренного развития атеросклероза у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Дисфункция эндотелия сосудов важна

не только как механизм, посредством которого развивается хроническая болезнь почек и снижается функция почек, но и как фактор, запускающий сердечно-сосудистые заболевания [35].

В настоящее время особую роль в патогенезе гемолитико-уремического синдрома отводят связям дисфункции эндотелия с изменениями в серотонинергической системе. Серотонин (5-НТ) служит одним из пусковых факторов активации тромбоцитов при агрегации и тромбообразовании. Активация тромбоцитов приводит к выбросу серотонина, который через рецепторы 5-НТ_{2a}, находящиеся на мембране, активизирует другие тромбоциты. Ввиду того что тромбоцитарное звено и активность тромбоцитов играют большую роль в патогенезе гемолитико-уремического синдрома, определение концентрации серотонина в плазме крови и тромбоцитах может иметь прогностическую значимость. В исследованиях, проведенных А. Edefonti и соавт. [36–38] еще в 1985 г., было выявлено, что при высокой концентрации серотонина в плазме крови и нормальном уровне тромбоцитов может сохраняться клиническая картина гемолитико-уремического синдрома и происходить прогрессирование поражения почек до их хронической болезни. Нормальные уровни тромбоцитарного серотонина в период ремиссии гемолитико-уремического синдрома могут служить признаками благоприятного исхода заболевания, поэтому необходимы дополнительные исследования для оценки прогностической ценности низких уровней тромбоцитарного серотонина у детей с поражением почек.

Серотонин – сигнальная молекула, которая находится в системном кровотоке, где выполняет множество физиологических функций, включая регуляцию перистальтики кишечника, тонууса сосудов и агрегации тромбоцитов. Рецепторы серотонина подразделяются на семь различных подсемейств, которые имеют много разных подтипов, что объясняет физиологические эффекты этого вещества. Серотонин – провоспалительная молекула, высвобождаемая активированными тромбоцитами. Часть серотонина, синтезируемого на периферии, поглощается тромбоцитами, при этом остается только небольшое количество (<5%) свободного серотонина в плазме крови [39]. Уровни циркулирующего серотонина чрезвычайно низкие, поскольку это вещество в основном накапливается в тромбоцитах, которые захватывают и высвобождают его через переносчиков. Еще в 1979 г. М. Da Prada, G. Picotti [40] в своих исследованиях показали, что содержание серотонина в тромбоцитах в 25 тыс. раз выше, чем в плазме крови, у взрослых в возрасте 20–35 лет. В норме серотонин достигает рецептора 5-НТ₁ на эндотелиальных клетках и вызывает высвобождение оксида азота. Ответ сосудистой системы на серотонин зависит от целостности эндотелиальной выстилки. Однако если эндотелиальная выстилка нарушена, что наблю-

дается при заболеваниях или после трансплантации почек, тромбоцитарный серотонин может достигать гладких мышц сосудов и влиять на вазоконстрикцию в месте повреждения сосудов [41]. Предполагается, что повышение уровня серотонина в плазме связано с дисбалансом между его захватом и высвобождением, поэтому нельзя исключить нарушение метаболизма этого вещества при повреждении эндотелиальных клеток [42].

Выявлено митогенное влияние рецепторов 5-НТ₂а на эндотелиальные клетки, а рецепторов 5-НТ₂в – на гладкомышечные клетки сосудов. Хроническая агрегация тромбоцитов и накопление серотонина в местах сосудистого повреждения ведут к избыточной пролиферации эндотелия и гладкомышечных клеток, что служит неотъемлемым звеном развития артериальной гипертензии, атеросклероза и ишемической болезни сердца, а также может быть маркером развития и прогрессирования почечной патологии у детей с гемолитико-уремическим синдромом [42, 43].

А. Parbtani и соавт. (1980) [44] установили обратную корреляцию между низким уровнем серотонина в тромбоцитах и повышенным содержанием серотонина в плазме у пациентов с гломерулонефритом. В исследованиях С. Lood и соавт. (2015) [45] показано, что у пациентов с люпус-нефритом уровень серотонина в тромбоцитах снижен, а в плазме – повышен. Важно отметить, что наблюдалась обратная корреляция между повышенным уровнем серотонина в плазме и сниженным уровнем в тромбоцитах, что связано с продолжающейся активацией последних. Таким образом, пониженный уровень серотонина в плазме может отражать повышенное высвобождение и провоспалительное действие этого вещества на почки.

В единичных исследованиях, проведенных у детей с гемолитико-уремическим синдромом, выявлены низкие уровни тромбоцитарного серотонина на ранней стадии заболевания, что указывает на обратимую агрегацию тромбоцитов и рециркуляцию дегранулированных тромбоцитов. Через 3 мес после дебюта заболевания у детей с хронической почечной недостаточностью и некрозом коркового вещества почек сохранялись низкие уровни серо-

тонина в тромбоцитах. У остальных детей в период ремиссии гемолитико-уремического синдрома уровни тромбоцитарного серотонина нормализовались, несмотря на выявленную при биопсии картину тромбоцитарной микроангиопатии с преимущественным поражением клубочков почек [37].

М.Д. Walters и соавт. в 1988 г. [46] у 27 детей с Шига-токсин-ассоциированной формой болезни и у 3 детей с атипичным гемолитико-уремическим синдромом обнаружили нарушение агрегации тромбоцитов, повышение концентрации серотонина в плазме крови и снижение отношения уровня серотонина в тромбоцитах к уровню в плазме во время дебюта заболевания в течение 3 дней. Высокие концентрации серотонина также были обнаружены у пациентов с атипичным гемолитико-уремическим синдромом во время поздних рецидивов. Высокие концентрации серотонина в плазме, снижение уровня тромбоцитарного серотонина, а также снижение соотношения тромбоцитарного и плазменного серотонина выявлено у пациентов с типичной и атипичной формами гемолитико-уремического синдрома по сравнению со здоровыми детьми [46]. Первичное повреждение эндотелия с потерей нетромбогенных свойств служит вероятной причиной внутрисосудистой активации тромбоцитов, что требует дальнейших исследований [47]. Необходимо также дальнейшее изучение содержания серотонина в плазме крови и тромбоцитах у пациентов, чтобы установить, является ли внутрисосудистая активация тромбоцитов с высвобождением серотонина последовательным патофизиологическим признаком гемолитико-уремического синдрома, при каких стадиях болезни это протекает и есть ли различия в механизмах активации тромбоцитов при атипичной и типичной формах заболевания.

Таким образом, выявление дисфункции эндотелия и изменений в серотонинергической системе у пациентов уже в дебюте гемолитико-уремического синдрома представляет большой интерес с целью разработки новых диагностических подходов, позволяющих оптимизировать раннюю диагностику и замедлить прогрессирование повреждения почек у пациентов данной категории.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Булатов В.П., Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Эмирова Х.М. Гемолитико-уремический синдром у детей. Казань: Медицина, 2016; 144. [Bulatov V.P., Makarova T.P., Samojlova N.V., Emirova H.M. Hemolytic-uremic syndrome in children. Kazan: Meditsina, 2016; 144. (in Russ.)]
2. Козловская Н.Л., Прокопенко Е.И., Эмирова Х.М., Серикова С.Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома. Нефрология и диализ 2015; 17(3): 242–264. [Kozlovskaya N.L., Prokopenko E.I., Emirova H.M., Serikova S.Yu. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of atypical hemolytic-uremic syndrome. Nefrologiya i dializ 2015; 17(3): 242–264. (in Russ.)]
3. Цыгин А.Н., Вашурина Т.В., Маргиева Т.В., Ананьин П.В., Мазо А.М., Пушков А.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию помощи детям с гемолитико-уремическим синдромом. Педиатрическая фармакология 2015; 12(4): 447–455. [Cygin A.N., Vashurina T.V., Margieva T.V., Anan'in P.V., Mazo A.M., Pushkov A.A. et al. Federal clinical recommendations for providing assistance

- to children with hemolytic-uremic syndrome. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2015; 12(4): 447–455. DOI: 10.15690/pf.v12i4.1427 (in Russ.)]
4. *Davin J.C., Gracchi V., Bouts A., Groothoff J., Strain L., Goodship T.* Maintenance of kidney function following treatment with eculizumab and discontinuation of plasma exchange after a third kidney transplant for atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation. *Am J Kidney Dis* 2010; 55(4): 708–11. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.08.011
 5. *Barbour T., Johnson S., Cohn S., Hughes P.* Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(7): 2673–85. DOI: 10.1093/ndt/gfs279
 6. *Игнатова М.С.* Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале XXI века. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2007; 86(6): 6–14. [*Ignatova M.S.* Actual problems of pediatric nephrology at the beginning of the XXI century. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2007; 86(6): 6–14. (in Russ.)]
 7. *Коноплева Л.Ф.* Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции. *Терапия* 2011; 3: 26–30. [*Konopleva L.F.* Endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiovascular diseases and methods of its correction. *Terapiya* 2011; 3: 26–30. (in Russ.)]
 8. *Смирнов А.В., Есяян А.М., Каюков И.Г.* Хроническая болезнь почек на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4):11–17. [*Smirnov A.V., Esayan A.M., Kayukov I.G.* Chronic kidney disease on the way to unity of ideas. *Nefrologiya* 2002; 6(4): 11–17. DOI: 10.24884/1561-6274-2002-6-4-11-17. (in Russ.)]
 9. *Вялкова А.А., Зорин И.В., Гордиенко Л.М., Мещерякова А.И., Егорочкина М.С., Савельева Е.В.* Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей. *Практическая медицина* 2013; 6: 72–77. [*Vyalikova A.A., Zorin I.V., Gordienko L.M., Meshcheryakova A.I., Egorochkina M.S., Savel'eva E.V.* Questions of diagnosis of chronic kidney disease in children. *Prakticheskaya meditsina* 2013; 6: 72–77. (in Russ.)]
 10. *Gritters M., Borgdorff P., Grooteman M.P., Schoorl M., Schoorl M., Bartels P.C. et al.* Platelet activation in clinical haemodialysis: LMWH as a major contributor to bio-incompatibility? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(9): 2911–7. DOI: 10.1093/ndt/gfn137
 11. *Guessou F., Marcinkiewicz M., Polanowska-Grabowska R., Kongkhum S., Heatherly D., Obrig T. et al.* Shiga toxin 2 and lipopolysaccharide induce human microvascular endothelial cells to release chemokines and factors that stimulate platelet function. *Infect Immun* 2005; 73(12): 8306–16. DOI: 10.1128/IAI.73.12.8306-8316.2005
 12. *Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G., Besbas N., Bitzan M., Bjerre A. et al.* An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31(1): 15–39. DOI: 10.1007/s00467-015-3076-8
 13. *Yoshida Y., Kato H., Ikeda Y., Nangaku M.* Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2019; 26(2): 99–110. DOI: 10.5551/jat.RV17026
 14. *Fong J.S., King-Hrycaj B.D.* Impaired and exhausted platelets in modified generalized Shwartzman reaction: an analogue of hemolytic uremic syndrome associated with endotoxemia. *J Lab Clin Med* 1983; 102(6): 847–57
 15. *Тимофеева А.Г., Марзиева Т.В., Сергеева Т.В., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Цыгин А.Н.* Дисфункция эндотелия при нефротическом синдроме у детей. *Педиатрическая фармакология* 2011; 8(2): 99–100. [*Timofeeva A.G., Margieva T.V., Sergeeva T.V., Kucherenko A.G., Smirnov I.E., Cygin A.N.* Endothelial dysfunction in nephrotic syndrome in children. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2011; 8(2): 99–100. (in Russ.)]
 16. *Кониох Е.А., Парамонова Н.С.* Клинические особенности течения острого и хронического гломерулонефритов у детей с дисфункцией эндотелия. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2010; 2: 149–151. [*Konyuh E.A., Paramonova N.S.* Clinical features of the course of acute and chronic glomerulonephritis in children with endothelial dysfunction. *ZHurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* 2010; 2: 149–151. (in Russ.)]
 17. *Мельникова Ю.С., Макарова Т.П.* Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал* 2015; 96(4): 659–665. [*Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P.* Endothelial dysfunction as a central link in the pathogenesis of chronic diseases. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* 2015; 96(4): 659–665. (in Russ.)]
 18. *Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Рамеев В.В.* Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита. Современные возможности ее коррекции. *Терапевтический архив* 2005; 77(6): 92–96. [*Bobkova I.N., Shebotareva N.V., Rameev V.V.* The role of endothelial dysfunction in the progression of chronic glomerulonephritis. Modern possibilities of its correction. *Terapevticheskii arkhiv* 2005; 77(6): 92–96. (in Russ.)]
 19. *Шишкин А.Н., Кирилук Д.В.* Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек. *Нефрология* 2005; 9(2): 16–22. [*Shishkin A.N., Kirilyuk D.V.* Endothelial dysfunction in patients with progressive kidney diseases. *Nefrologiya* 2005; 9(2): 16–22. (in Russ.)]
 20. *Марзиева Т.В., Смирнов И.Е., Тимофеева А.Г., Кучеренко А.Г., Сергеева Т.В.* Эндотелиальная дисфункция при различных формах хронического гломерулонефрита у детей. *Российский педиатрический журнал* 2009; 2: 34–38. [*Margieva T.V., Smirnov I.E., Timofeeva A.G., Kucherenko A.G., Sergeeva T.V.* Endothelial dysfunction in various forms of chronic glomerulonephritis in children. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* 2009; 2: 34–38. (in Russ.)]
 21. *Комарова О.В., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Цыгин А.Н., Костюшина И.С.* Эндотелиальная дисфункция при хронической болезни почек у детей. *Российский педиатрический журнал* 2012; 5: 23–26. [*Komarova O.V., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Cygin A.N., Kostyushina I.S.* Endothelial dysfunction in chronic kidney disease in children. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* 2012; 5: 23–26. (in Russ.)]
 22. *Ребров А.П., Зелепукина Н.Ю.* Дисфункция эндотелия у больных хроническим гломерулонефритом в различных стадиях почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2001; 4: 427–431. [*Rebrov A.P., Zelepukina N.Yu.* Endothelial dysfunction in patients with chronic glomerulonephritis in various stages of renal failure. *Nefrologiya i dializ* 2001; 4: 427–431. (in Russ.)]
 23. *Марзиева Т.В., Сергеева Т.В.* Участие маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита. *Вопросы современной педиатрии* 2006; 5(3): 22–30. [*Margieva T.V., Sergeeva T.V.* Participation of endothelial dysfunction markers in the pathogenesis of chronic glomerulonephritis. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2006; 5(3): 22–30. (in Russ.)]
 24. *Маркеры дисфункции эндотелия. Каталог Группы компаний «БиоХимМак». М., 2005; 49–50. [Markers of endothelial dysfunction. Catalog of the BioChemMac Group of Companies. Moscow, 2005; 49–50. (in Russ.)]*
 25. *Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В., Гореховская Г.Н., Романовская Г.А.* Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения. *Российский кардиологический журнал* 2005; 4: 94–98. [*Martynov A.I., Avetyak N.G., Akatova E.V., Gorohovskaya G.N., Romanovskaya G.A.* Endothelial dysfunction and methods for its diagnostics. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* 2005; 4: 94–98. (in Russ.)]
 26. *Kida Y., Tshao B.N., Yamaguchi I.* Peritubular capillary rarefaction: a new therapeutic target in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29 (3): 333–342. DOI: 10.1007/s00467-013-2430-y

27. *Malyszko J.* Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta* 2010; 411(19–20): 1412–1420. DOI: 10.1016/j.cca.2010.06.019
28. *Курапова М.В., Низямова А.Р.* Современное состояние проблемы эндотелиальной дисфункции при хронической почечной недостаточности (обзор литературы). *Аспирантский вестник Поволжья* 2013; 13(1–2): 55–58. [*Kurapova M.V., Nizyamova A.R.* Current state of the endothelial dysfunction problem at chronic kidney insufficiency (the literature review). *Aspirantskii vestnik Povolzh'ya* 2013; 13(1–2): 55–58. DOI: 10.17816/2072-2354.2013.0.1-2.55-58 (in Russ.)]
29. *Трисветова Е.Л.* Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания: время действовать. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014; 10(1): 99–105. [*Trisvetova E.L.* Magnesium deficiency and cardiovascular diseases: time to act. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v kardiologii* 2014; 10(1): 99–105. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-1-99-105 (in Russ.)]
30. *Matteucci M.C., Chinali M., Rinelli G., Wühl E., Zurowska A., Charbit M. et al.* Change in cardiac geometry and function in CKD children during strict BP control: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(2): 203–10. DOI: 10.2215/CJN.08420811
31. *Conkar S., Yilmaz E., Hacikara S., Bozabali S., Mir S.* Is Daytime Systolic Load an Important Risk Factor for Target Organ Damage in Pediatric Hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015; 17(10): 760–766. DOI: 10.1111/jch.12608
32. *Noone D., Licht C.* Chronic kidney disease: a new look at pathogenetic mechanisms and treatment options. *Pediatr Nephrol* 2014; 29(5): 779–792. DOI: 10.1007/s00467-013-2436-5
33. *Collins A.J., Foley R.N., Chavers B., Gilbertson D., Herzog C., Areef I. et al.* 2013 USRDS Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(1): 295–306
34. *Аксенова М.Е., Конькова Н.Е., Лепаева Т.В., Длин В.В.* Чувствительность и специфичность офисного измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии у детей с хроническими болезнями почек. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2017; 96(5): 61–65. [*Aksenova M.E., Kon'kova N.E., Lepaeva T.V., Dlin V.V.* Sensitivity and specificity of office blood pressure measurement for the diagnosis of arterial hypertension in children with chronic kidney diseases. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2017; 96(5): 61–65. (in Russ.)]
35. *Sato M.* Endothelial dysfunction as an underlying pathophysiological condition of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16(4): 518–521. DOI: 10.1007/s10157-012-0646-y
36. *Макарова Т.П., Мельникова Ю.С.* Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(2): 48–52. [*Makarova T.P., Mel'nikova Yu.S.* Endothelial dysfunction and elemental status in chronic kidney disease in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(2): 48–52. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52. (in Russ.)]
37. *Edefonti A., Bettinelli A., Mondonico P., Claris Appiani A., Picca M. et al.* Intraplatelet serotonin (15HT) in children with the hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 1985; 23(4): 207–211
38. *Fayek S.A., Allam S.R., Martinez E., Pan G., Dao A., Rofa-iel G.* Atypical Hemolytic Uremic Syndrome After Kidney Transplantation: Lessons Learned From the Good, the Bad, and the Ugly. A Case Series With Literature Review. *Transplant Proc* 2020; 52(1): 146–152. DOI: 10.1016/j.transproceed.2019.10.015
39. *Eleftheriadis T., Antoniadis G., Liakopoulos V., Sparopoulou T., Stefanidis I., Galaktidou G.* Plasma serotonin and markers of bone formation and bone resorption in hemodialysis patients. *Iran J Kidney Dis* 2013; 7(1): 36–41
40. *Da Prada M., Picotti G.B.* Content and subcellular localization of catecholamines and 5-hydroxytryptamine in human and animal blood platelets: monoamine distribution between platelets and plasma. *Br J Pharmacol* 1979; 65(4): 653–662
41. *Malyszko J.S., Malyszko J., Pawlak K., Pawlak D., Buczek W., Myliwiec M.* Importance of serotonergic mechanisms in the thrombotic complications in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Nephron* 2000; 84(4): 305–311. DOI: 10.1159/000045604
42. *Садькова Д.И., Нигматуллина Р.Р., Афлятумова Г.Н.* Роль серотонинергической системы в развитии заболевания сердца и сосудов у детей. *Казанский медицинский журнал* 2015; 96(4): 665–669. [*Sadykova D.I., Nigmatullina R.R., Aflyatymova G.N.* The role of the serotonergic system in the development of heart and vascular diseases in children. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* 2015; 96(4): 665–669. DOI: 10.17750/KMJ2015-665. (in Russ.)]
43. *Gildea J.J., Wang X., Shah N., Tran H., Spinosa M., Van Sciver R. et al.* Dopamine and angiotensin type 2 receptors cooperatively inhibit sodium transport in human renal proximal tubule cells. *Hypertension* 2012; 60(2): 396–403. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194175
44. *Parbani A., Frampton G., Yewdall V., Kasai N., Cameron J.S.* Platelet and plasma serotonin in glomerulonephritis. III: The nephritis of systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol* 1980; 14(4): 164–172
45. *Lood C., Tyden H., Gullstrand B., Klint C., Wenglen C., Nielsen C.T. et al.* Type I interferon-mediated skewing of the serotonin synthesis is associated with severe disease in systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2015; 10(4): e0125109. DOI: 10.1371/journal.pone.0125109
46. *Walters M.D., Levin M., Smith C., Nokes T.J., Hardisty R.M., Dillon M.J. et al.* Intravascular platelet activation in the hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 1988; 33(1): 107–115. DOI: 10.1038/ki.1988.17
47. *Sprenkle P., Russo P.* Molecular markers for ischemia, do we have something better than creatinine and glomerular filtration rate? *Arch Esp Urol* 2013; 66(1): 99–114

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Особенности когнитивного развития у детей раннего и дошкольного возраста, использующих гаджеты

Р.Г. Гамирова^{1,2}, Е.А. Горобец¹, А.В. Схиртладзе¹, В.Ф. Прусаков², С.Я. Волгина³

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

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

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Features of cognitive development in children of early and preschool age using gadgets

R.G. Gamirova^{1,2}, E.A. Gorobets¹, A.V. Skhirtladze¹, V.F. Prusakov², S.Ya. Volgina³

¹Kazan (Volga) Federal University, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia;

³Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

Обзор литературы посвящен влиянию технологических устройств – гаджетов – на раннее когнитивное и речевое развитие детей. В раннем детстве ведущей формой деятельности выступает предметно-деятельностное общение, эффективность влияния которого на развитие речи определяется в том числе взаимодействием ребенка со взрослым (предметными действиями, усвоением назначения предметов, использованием форм речевого общения). Игровая деятельность дошкольников помогает активизировать общение и взаимодействие со сверстниками. Длительное и бесконтрольное взаимодействие детей с гаджетами сопряжено с недостаточным вниманием родителей и близких людей, что нарушает процесс коммуникации и познания, особенно сильно тормозит процесс развития речи. Зарубежные педиатрические ассоциации рекомендуют исключить использование мобильных устройств у детей в возрасте 0–2 лет и ограничивать их использование одним часом в день для детей в возрасте 3–5 лет. Большинство исследователей выявляют связь между длительным использованием гаджетов дошкольниками, задержкой развития произвольного внимания, социального взаимодействия, искажением когнитивного развития, задержкой развития речи и отмечают такие положительные эффекты, как высокий уровень развития произвольного внимания, быстрота реакции на внешние стимулы.

Ключевые слова: дети, когнитивное развитие, речь, гаджеты, задержка речевого развития.

Для цитирования: Горобец Е.А., Гамирова Р.Г., Схиртладзе А.В., Прусаков В.Ф., Волгина С.Я. Особенности когнитивного развития у детей раннего и дошкольного возраста, использующих гаджеты. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 163–167. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-163-167

The article describes the impact of technological devices – gadgets – on the early cognitive and speech development in children. In early childhood, object-activity communication is the leading form of activity; its influence on the speech development is determined by the interaction of the child with the adult (object-oriented actions, the understanding of the purpose of objects, the use of verbal communication). The play activity of preschoolers helps to enhance communication and interaction with peers. Long and uncontrolled interaction with gadgets is connected with insufficient attention of parents and caregivers, which disrupts the process of communication and cognition, in particular, slows down the process of speech development. Foreign pediatric associations recommend eliminating the use of mobile devices in children aged 0–2 years and limiting their use to one hour per day for children aged 3–5 years. Most researchers identify a connection between the long-term use of gadgets by preschoolers, delayed development of endogenous attention, social interaction, distortion of cognitive development, delayed speech development and such positive effects as a high level of exogenous attention development, quick response to external stimuli.

Key words: children, cognitive development, speech, gadgets, speech delay.

For citation: Gamirova R.G., Gorobets E.A., Skhirtladze A.V., Prusakov V.F., Volgina S.Ya. Features of cognitive development in children of early and preschool age using gadgets. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(5): 163–167 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-163-167

Мобильные устройства с сенсорным экраном (смартфоны и планшеты) в настоящее время используются все большим числом детей в возрасте,

в котором очень высока нейропластичность мозга. Современных детей называют «цифровыми аборигенами», поскольку они растут в окружении цифро-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Гамирова Римма Габдульбаровна – к.м.н., доц. кафедры фундаментальных основ клинической медицины, ст. науч. сотр. НИЛ «Клиническая лингвистика» Казанского (Приволжского) федерального университета, доц. кафедры детской неврологии Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-8582-592X e-mail: r-gamirov@mail.ru

Горобец Елена Анатольевна – к.фил.н., доц., зав. кафедрой прикладной и экспериментальной лингвистики, рук. НИЛ «Клиническая лингвистика», заведующая Центром патологии речи Научно-клинического центра прецизионной и регенеративной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-3859-5543

Схиртладзе Алина Викторовна – асп. кафедры прикладной и экспериментальной лингвистики Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-9724-2043 420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Прусаков Владимир Федорович – д.м.н., проф. кафедры детской неврологии Казанской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-2866-4031

420012 Казань, ул. Муштары, д. 11

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

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

вых технологий. Дети, взаимодействующие с технологическими устройствами, практически с рождения начинают рассматривать их как незаменимый элемент жизни, у многих из детей достаточно быстро развивается зависимость от гаджетов [1].

Этот феномен активно изучается неврологами, психиатрами, педиатрами, специалистами в области компьютерных технологий, психологии развития, лингвистами и педагогами. В настоящее время уже в годовалом возрасте дети могут использовать устройства с сенсорными экранами, легко перемещаясь со страницы на страницу, играть в визуальные игры, требующие быстрой пальцевой реакции [2, 3]. Цифровизация жизнедеятельности общества и появление технологических инноваций на современном этапе определяют принципиально новую социальную ситуацию развития человека любого возраста, и положение в возрастной группе детей раннего возраста характеризуется как критическое, поскольку организация совместного проведения времени родителей и детей существенно изменилась, и не в лучшую сторону для гармоничного психического развития ребенка. Согласно результатам исследований, независимо проведенным в разных странах, в последние годы возраст начала использования гаджетов у детей постепенно снижается, и почти 50% детей в возрасте 0–3 лет используют хотя бы одно устройство в среднем 2–5 ч в день [2–5].

Часто семьи рассматривают гаджеты как самый простой способ эффективного кормления (пока ребенок ест, он смотрит мультфильм), развлечения (ребенку дается в руки гаджет с развивающими играми или мультфильмами) и способ заставить своих детей не мешать родителям, когда они заняты делами. Ряд родителей искренне полагают, что раннее введение гаджетов в обычную жизнь ребенка ускоряет его когнитивное развитие [3, 6, 7].

Доказано, что частое и бессистемное применение гаджетов у детей до 3 лет оказывает выраженное влияние на неокрепшую нервную систему. В частности, установлено, что развитие речи имеет взаимосвязь с частотой использования гаджетов и временем их введения в жизнь ребенка. Кроме того, использование девайсов сопровождается малоподвижным поведением, влияет на общую моторику, вытесняет значимые компоненты для развития (к которым, в частности, относится речь) [8]. Имеется недостаточное количество научных исследований, раскрывающих суть влияния раннего использования гаджетов на психическое развитие дошкольника в целом. Практическая сложность проблемы объясняется отсутствием комплексного диагностического междисциплинарного подхода, позволяющего всесторонне оценить степень отклонений в когнитивном развитии детей раннего и дошкольного возраста, вызванного воздействием гаджетов (сложно отделить гаджетный фактор от других). Таким образом, проблема взаимосвязи использо-

вания гаджетов дошкольниками и девиаций в когнитивном развитии детей вышла на новый уровень и требует активного изучения.

Причины отклонений в когнитивном развитии при использовании гаджетов

Первые три года жизни – это период, в течение которого физическое, психомоторное, социальное, эмоциональное, когнитивное и речевое развитие проходит одни из самых важных этапов, ребенок находится в состоянии перманентного изменения, формируется будущая личность. Другая важная особенность этого возраста заключается в том, что дети в этот период полностью зависят от взрослых, которые могут удовлетворить их физические, психологические и эмоциональные потребности; соответственно уход взрослых и условия окружающей среды имеют решающее значение для развития ребенка [9].

В традиционной логопедии принято считать, что анализ речевых нарушений в контексте развития позволяет выделить ведущий дефект и сопровождающие его вторичные нарушения в развитии речи для определения методов профилактики речевых нарушений и их коррекции. В психологической литературе, как правило, обращается внимание на закономерности нормального возрастного развития в раннем и дошкольном детстве, т.е. в периоды, когда дети сенситивны для активного формирования речи. В раннем детстве ведущей формой деятельности выступает предметно-деятельностное общение, эффективность влияния которого на развитие речи определяется взаимодействием ребенка со взрослым (предметное действие, усвоение назначения предметов, использование форм речевого общения) [10]. Интенсивное развитие речи наблюдается именно в дошкольном возрасте, что вызвано сменой ведущей деятельности – появление символической (ролевой) игры. В младшем школьном возрасте учебная деятельность выступает основой для совершенствования устной и письменной речи. Понимание важности этих возрастных закономерностей имеет принципиальное значение при решении вопроса об использовании гаджетов у дошкольников. Если в раннем возрасте предметно-деятельностное общение сводится к многочасовым манипуляциям с гаджетом, познание осуществляется с помощью специфического, до конца еще не изученного механизма, умение вступать и организовывать ролевые игры не формируется, мотив к осуществлению учебной деятельности формируется либо слабо, либо искаженно.

Нарушения развития речи и использование гаджетов

Чрезмерное увлечение детей дошкольного возраста гаджетами сопряжено с недостаточным вниманием родителей и близких людей и, в свою очередь, провоцирует снижение интереса ребенка к коммуникации.

S.C. Kucker и соавт. [11] установили, что попадание незнакомых предметов в поле внимания ребенка раннего возраста и звуковое сопровождение этого процесса способствуют лучшей их ассоциации при формировании речи, т.е. ребенок воспринимает незнакомое слово как название предмета. Исследователи показали, что дети запоминают лучше название предмета, если им дать с ним поиграть, поскольку при этом задействуются разные анализаторы [11]. Соответственно создание ребенку незнакомой обстановки помогает лучше концентрироваться на словах. Авторы подчеркивают, что сам по себе гаджет в соответствующих условиях также может формировать незнакомую обстановку для концентрации внимания, но данный процесс нуждается в постоянном контроле.

М.В. Белоусова и соавт. [12] обращают внимание на то, что частое использование детьми гаджетов способствует общему недоразвитию речи и развитию аутистичноподобного поведения у детей. На междисциплинарный характер проблемы указывает то, что применение детьми гаджетов ведет к бегству от реальности, отчуждению и непониманию в семье, общению в рамках которой является необходимым условием развития речи. В ходе проведенного в 2010–2013 г. авторами диагностического исследования 130 семей установлено, что раннее знакомство дошкольников с гаджетами тормозит и ухудшает развитие диалоговой речи, ухудшает коммуникативные способности, которые, естественно, могут развиваться только в процессе общения. Более чем в половине семей функция общения с ребенком делегирована гаджету, а игровая деятельность детей не требует использования речи. Соответственно меняется ценностная структура, что приводит к дезорганизации и деградации психических функций [12].

Изменения когнитивного и психического развития детей, использующих гаджеты

Интересными представляются данные, полученные А.М. Portugal и соавт. [13]. Анализу подвергалось развитие эндо- и экзогенного внимания у детей, в течение длительного времени использующих смартфоны и планшеты с сенсорными экранами. В эксперимент вошли 40 детей-дошкольников, постоянно использующих гаджеты в течение нескольких лет. Результаты показали, что длительное воздействие устройств с сенсорным экраном связано с более быстрым развитием экзогенного (непроизвольного, характеризуемого быстротой реакции и зависящего от внешних стимулов) внимания и сопутствующим снижением уровня эндогенного (произвольного) внимания [13]. V. Konok и соавт. [14] выявили связь между использованием гаджетов, высоким уровнем избирательного внимания и ограничением социальных и когнитивных навыков у дошкольников. G. Lissak [15] отметил, что чрезмерное использование смартфонов имеет негативные последствия в виде нарушений сна и ожирения у детей.

Экспериментальные исследования показывают, что интерактивность мобильных устройств имеет преимущества перед пассивным просмотром (например, просмотром телевизора) для обучения и развития саморегуляции маленьких детей, но долгое и частое использование мобильных устройств связано с задержкой как речевого развития, так и развития саморегуляции [16]. В исследовании D. Hirr и соавт. [17] обсуждается вопрос перцептивных и когнитивных ограничений, социальных опор при использовании гаджетов детьми в течение долгого времени.

Личностные особенности детей дошкольного возраста, использующих гаджеты

М.В. Борцова и С.Д. Некрасова [18] обращают внимание на то, что в подсистеме взаимодействия дошкольник–гаджет не вырабатываются ответственные отношения с окружающими людьми (взаимопомощь, дружба, забота, ответственность за результат и др.). В целях подтверждения предположения о том, что существуют личностные особенности применения гаджетов детьми авторы разработали опросник «Использование ребенком электронных гаджетов» (позволяет определить время, степень использования гаджета), экспертный опрос «Социально-личностные свойства ребенка» (выявляет особенности общения детей с родителями и взрослыми и особенности проявления нравственных качеств). Применение описанных методик исследования в группе дошкольников позволило авторам выявить три группы родителей, по-разному нормирующих использование детьми гаджетов: одни ничего не разрешают, другие разрешают один вид гаджета; третьи – сразу несколько видов [18]. Соответственно после экспертного опроса выяснилось, что нормирование родителями времяпровождения дошкольника за гаджетом будет определять его дальнейший уровень нравственного, психического и социального развития. Дальнейшее наблюдение показало, что использование детьми гаджетов снижает их способности к коммуникации и взаимодействию.

В.Р. Кучма [19] подчеркивает, что использование детьми цифровых технологий, в первую очередь гаджетов, открывает неограниченные возможности, при этом способно нанести неокрепшей психике и нравственной сфере ребенка вред. Требуется своего рода решения проблема теоретического обоснования концептуальных основ гигиенической безопасности и регламентирования жизнедеятельности детей в процессе использования информационных технологий, разработки системы рекомендаций для семей, где дети используют гаджеты.

Влияние использования гаджетов родителями на когнитивное развитие детей

Влияние на когнитивное развитие детей оказывает использование гаджетов не только ими лично, но и их родителями. Дети до 5 лет сильно зависят от чувстви-

тельного и отзывчивого поведения родителей либо воспитателей в контексте формирования паттернов привязанности. Нарушения родительской чувствительности могут негативно повлиять на процессы взаимодействия родителей и детей, связанные с привязанностью, и, как следствие, на когнитивное развитие детей [20]. Родители, использующие мобильные устройства, не реагировали на просьбы ребенка почти в половине наблюдаемых случаев; отмечается заметное сокращение времени вербального и невербального общения родителей с детьми, совместных занятий. Приверженность к смартфонам и планшетами самих родителей коррелирует с меньшей их отзывчивостью к просьбам ребенка. Исследование, проведенное М. van den Heuvel и соавт. [21], продемонстрировало значительную связь между активным использованием мобильных мультимедийных устройств в семьях и задержкой экспрессивной речи у 18-месячных детей.

Обзорное исследование В. Rocha и С. Nunes [22], проведенное с 2011 по 2018 г., показало, что у детей младше 5 лет ущерб от использования устройств с сенсорным экраном превосходит преимущества, особенно когда экранному времени уделяется по несколько часов в день.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Duch H., Fisher E.M., Ensari I., Font M., Harrington A, Taromino C. et al. Association of screen time use and language development in Hispanic toddlers: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Pediatr (Phila)* 2013; 52(9): 857–865. DOI: 10.1177/0009922813492881
2. Kılıç A.O., Sari E., Yucel H., Oğuz M.M., Polat E., Acoglu E.A. et al. Exposure to and use of mobile devices in children aged 1–60 months. *Eur J Pediatr* 2019; 178(2): 221–227. DOI: 10.1007/s00431-018-3284-x
3. Kulakci-Altintas H. Technological Device Use Among 0–3 Year Old Children and Attitudes and Behaviors of Their Parents Towards Technological Devices. *J Child Fam Stud* 2020; 29: 55–61. DOI: 10.1007/s10826-019-01457-x
4. Chen B., van Dam R.M., Tan C.S., Chua H.L., Wong P.G., Bernard J.Y. et al. Screen viewing behavior and sleep duration among children aged 2 and below. *BMC Public Health* 2019; 19(1): 59. DOI: 10.1186/s12889-018-6385-6
5. Goh S.N., The L.H., Tay W.R., Anantharaman S., van Dam R.M., Tan C.S. et al. Sociodemographic, home environment and parental influences on total and device-specific screen viewing in children aged 2 years and below: An observational study. *BMJ Open* 2016; 6(1): e009113. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009113
6. Kabali H.K.; Irigoyen M.M.; Nunez-Davis R.; Budacki J.G.; Mohanty S.H.; Leister K.P. et al. Exposure and Use of Mobile Media Devices by Young Children. *Pediatrics* 2015; 136(6): 1044–1050. DOI: 10.1542/peds.2015-2151
7. Radesky J.S., Peacock-Chambers E., Zuckerman B., Silverstein M. Use of Mobile Technology to Calm Upset Children: Associations With Social-Emotional Development. *JAMA Pediatr* 2016; 170(4): 397–399. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.4260
8. Madigan S., McArthur B.A., Anhorn C., Eirich R., Christakis D.A. Associations Between Screen Use and Child Language Skills: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*

Заключение

Зарубежные педиатрические ассоциации [23] рекомендуют исключить использование мобильных устройств у детей в возрасте 0–2 лет и ограничивать их использование одним часом в день для детей в возрасте 3–5 лет. Такие рекомендации были разработаны после изучения влияния электронных мобильных устройств на развитие детей во многих исследованиях. Одно из них включало 3115 участников и было направлено на изучение восприятия общественностью риска, связанного с использованием девайсов детьми в возрасте от 0 до 5 лет, и изучение отношения родителей к их использованию детьми [24].

Таким образом, можно прийти к выводу, что большинство исследователей демонстрируют связь между длительным использованием гаджетов дошкольниками, задержкой развития произвольного внимания, социального взаимодействия, искажением когнитивного развития, задержкой развития речи, а также выявляют такие положительные эффекты, как высокий уровень развития произвольного внимания, быстрота реакции на внешние стимулы.

- Pediatr 2020; 174(7): 665–675. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0327
9. Fischer-Grote L., Kothgassner O.D., Felnhofner A. Risk factors for problematic smartphone use in children and adolescents: A review of existing literature. *Neuropsychiatry* 2019; 33(4): 179–190. DOI: 10.1007/s40211-019-00319-8
10. Выготский Л.С. Мышление и речь. Изд. 5-е, испр. М.: Лабиринт, 1999; 352. [Vygotksiy L.S. Thinking and speech. 5th edn., revised. Moscow: Labirint, 1999; 352. (in Russ.)]
11. Kucker S.C., McMurray B., Samuelson L.K. Sometimes it is better to know less: How known words influence referent selection and retention in 18- to 24-month-old children. *Journal of Experimental Child Psychol* 2020; 180: 1–20. DOI: 10.1016/j.jecp.2019.104705
12. Белоусова М.В., Карпов А.М., Уткузова М.А. Влияние гаджетов на развитие коммуникации, социализации и речи у детей раннего и дошкольного возраста. *Практическая медицина* 2014; 9(85): 108–112. [Belousova M.V., Karpov A.M., Utukuzova M.A. Influence of gadgets on communication, socialization and speech development in infants and preschool children. *Prakticheskaya meditsina* 2014; 9(85): 108–112. (in Russ.)]
13. Portugal A.M., Bedford R., Cheung C.H., Mason L., Smith T.J. Longitudinal touchscreen use across early development is associated with faster exogenous and reduced endogenous attention control. *Scie Rep* 2021; 11(1): 2205. DOI: 10.1038/s41598-021-81775-7
14. Konok V., Liszkaï-Peres K., Bunford N., Kampis G., Miklósi Á. Mobile use induces local attentional precedence and is associated with limited socio-cognitive skills in preschoolers. *Comput Human Behav* 2021; 120(8): 106758. DOI: 10.1016/j.chb.2021.106758
15. Lissak G. Adverse physiological and psychological effects of screen time on children and adolescents: Literature review and case study. *Environ Res* 2018; 164: 149–156. DOI: 10.1016/j.envres.2018.01.015

16. Lawrence A., Choe D.E. Mobile Media and Young Children's Cognitive Skills: A Review. *Acad Pediatr* 2021; 1: S1876–2859. DOI: 10.1016/j.acap.2021.01.007
17. Hipp D., Gerhardstein P., Zimmermann L., Moser A., Taylor G., Barr R. The dimensional divide: Learning from TV and touchscreens during early childhood. Media exposure during infancy and early childhood: The effects of content and context on learning and development. Springer International Publishing AG, 2016; 33–54. DOI: 10.1007/978-3-319-45102-2_3
18. Борцова М.В., Некрасов С.Д. Личностные особенности дошкольников, относящиеся к использованию электронных гаджетов. Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета 2017; 133(9): 134–150. [Borцова М.В., Nekrasov S.D. Personality traits of preschool children relating to the use e-gadgets. *Politematicheskii setevoi elektronnyi nauchnyi zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* 2017; 133: 134–150. (in Russ.)] DOI: 10.21515/1990-4665-133-013
19. Кучма В.Р. Гигиеническая безопасность гиперинформатизации жизнедеятельности детей. Гигиена и санитария 2017; 96(11): 1059–1063. [Kuchma V.R. The minimization of the impact of information and communication technologies on the health and well-being of children. *Gigiena i sanitariya* 2017; 96(11): 1059–1063. (in Russ.)] DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-11-1059-1063
20. Braune-Krickau K., Schneebeli L., Pehlke-Milde J., Gemperle M., Koch R., von Wyl A. Smartphones in the nursery: Parental smartphone use and parental sensitivity and responsiveness within parent–child interaction in early childhood (0–5 years): A scoping review. *Infant Mental Health J* 2021; 42(2): 161–175. DOI: 10.1002/imhj.21908
21. van den Heuvel M., Ma J., Borkhoff C.M., Koroshegyi C., Dai D.W.H., Parkin P.C. et al. Mobile media device use is associated with expressive language delay in 18-month-old children. *J Dev Behav Pediatr* 2019; 40(2): 99–104. DOI: 10.1097/DBP.0000000000000630
22. Rocha B., Nunes C. Benefits and damages of the use of touchscreen devices for the development and behavior of children under 5 years old—a systematic review. *Psicologia: Reflexao e Critica* 2020; 33(1): 24. DOI: 10.1186/s41155-020-00163-8
23. Strasburger V.C., Hogan M.J., Mulligan D.A., Ameenuddin N., Christakis D.A., Cross C. et al. American Academy of Pediatrics Children, adolescents, and the Media. *Pediatrics* 2013; 132(5): 958–961. DOI: 10.1542/peds.2013–2656
24. Society C.P., Covolo L., Zaniboni D., Roncali J., Mapelli V., Ceretti et al. Parents and Mobile Devices, from Theory to Practice: Comparison between Perception and Attitudes to 0–5 Year Old Children's Use. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 3440. DOI: 10.3390/ijerph18073440e

Поступила: 08.08.21

Received on: 2021.07.08

Источник финансирования:

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Source of financing

The work was carried out at the expense of a subsidy allocated within the framework of state support of the Kazan (Volga Region) Federal University in order to increase its competitiveness among the world's leading research and educational centers.

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Исходы атопического дерматита, манифестировавшего на первом году жизни

Х.М. Вахитов¹, И.Н. Сердинская², Т.Г. Маланичева¹¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;²Детская городская поликлиника №6, Казань, Россия

Outcomes of atopic dermatitis manifesting in the first year of life

Kh.M. Vakhitov¹, I.N. Serdinskaya², T.G. Malanicheva¹¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;²Children's City Polyclinic No.6, Kazan, Russia

Проведен анализ 165 историй развития детей с атопическим дерматитом, начавшимся на первом году жизни, в течение 10 лет. По данным 10-летнего наблюдения выявлены разные исходы заболевания, на которые влияют тяжесть течения, клинические формы дерматита и сроки его начала. Благоприятный исход с полной ремиссией отмечался в 30,9% случаев и чаще встречался у детей с легким течением атопического дерматита, при острой экссудативной форме и начале заболевания в возрасте старше 6 мес. Переход в хроническую форму отмечался в 14,5% случаев и чаще имелся у детей со среднетяжелым течением болезни, эритематозно-сквамозной формой и началом заболевания в возрасте 4–6 мес. Развитие респираторных форм аллергии (аллергического ринита и бронхиальной астмы) отмечалось в 54,6% случаев и чаще выявлялось у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита, эритематозно-сквамозной формой и экссудативной формой с лихенификацией и началом заболевания в первые 3 мес жизни.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, тяжесть течения, сроки манифестации, исходы.

Для цитирования: Вахитов Х.М., Сердинская И.Н., Маланичева Т.Г. Исходы атопического дерматита, манифестировавшего на первом году жизни. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 168–171. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-168-171

For 10 years the authors analyzed 165 clinical cases of children with atopic dermatitis, which manifested in the first year of life. According to the 10-year follow-up, the authors revealed different outcomes of the disease, depending on the severity of the course, clinical forms of dermatitis and the timing of its onset. Favorable outcome with complete remission was observed in 30.9% of cases and was more common in children with a mild course of atopic dermatitis, acute exudative forms and with the onset of the disease at the age over 6 months. The transition to chronic forms was noted in 14.5% of cases and more often took place in children with a moderate severe course of the disease, erythematous-squamous forms and the onset of the disease at the age of 4–6 months. The development of respiratory forms of allergy (allergic rhinitis and bronchial asthma) was noted in 54.6% of cases and was more often detected in patients with a moderate severe and severe atopic dermatitis, erythematous-squamous forms and exudative forms with lichenification and onset of the disease in the first 3 months of life.

Key words: children, atopic dermatitis, severity of the course, timing of manifestation, outcomes.

For citation: Vakhitov Kh.M., Serdinskaya I.N., Malanicheva T.G. Outcomes of atopic dermatitis manifesting in the first year of life. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 168–171 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-168-171

Атопический дерматит у детей – широко распространенное заболевание, частота его развития составляет от 15,6 до 35% [1–3]. Заболевание характеризуется ранним началом, непрерывно-рецидивирующим течением и резистентностью к терапии [4–6]. Атопический дерматит – первая стадия «атопического марша», который представляет собой естественное течение атопических заболеваний с возрастной последовательностью развития сенсибилизации и клинических симптомов, имеющих

тенденцию к спонтанной ремиссии [7–9]. Исследования показали, что первыми клиническими проявлениями «атопического марша» служат симптомы атопического дерматита. Так, в Германии проведено многоцентровое исследование, включавшее 7-летнее наблюдение за детьми, которым с 3-месячного возраста выставлен диагноз атопического дерматита. В дальнейшем к 5-летнему возрасту у детей группы риска частота бронхиальной астмы и/или аллергического ринита составила 50% [10]. В группу риска вошли дети с анамнестическими (аллергические заболевания у 2 членов семьи и более) или лабораторными (повышенный уровень IgE в пуповинной крови пуповины) неблагоприятными факторами [10]. Авторы сделали вывод о прямой взаимосвязи и последовательном появлении атопического дерматита, формировании ранней сенсибилизации и развитии аллергических заболеваний дыхательных путей.

Другие научные проспективные исследования установили патогенетическую взаимосвязь атопиче-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Вахитов Хахим Муратович – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3643-230
e-mail: vhakim@mail.ru

Маланичева Татьяна Геннадьевна – д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7027-0319
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Сердинская Инна Николаевна – врач-педиатр Детской городской поликлиники №6

420073 Казань, ул. Отрадная, д. 38 А

ского дерматита с респираторными формами аллергии [11]. Н.Л. Rhodes и соавт. (2001) [12] осуществили наблюдение за здоровьем 100 детей из семей с отягощенным аллергологическим анамнезом в течение 22 лет. Выявлено, что заболеваемость atopическим дерматитом была максимальной у детей первого года жизни, достигая пика в возрасте 1 года, затем снижалась до 5% к концу исследования. В то же время частота развития аллергического ринита постепенно возрастала с 3 до 15%, а число пациентов со свистящими хрипами в легких увеличивалось с 5% на первом году до 40% к концу исследования [12]. Сопоставимые результаты получены и при проспективном наблюдении в течение 8 лет за детьми с atopическим дерматитом, ставшим первой клинической манифестацией «atopического марша». С течением времени регресс симптомов дерматита произошел у 91,3% пациентов на фоне манифестации аллергического ринита у 45% детей и бронхиальной астмы у 43%. Выявлено, что степень тяжести atopического дерматита и уровни общего и специфических IgE в сыворотке крови служат факторами риска формирования бронхиальной астмы. Причем у детей с легким течением дерматита не отмечено появления респираторных форм аллергии, а при тяжелом течении заболевания бронхиальная астма развилась у 70% детей [13, 14].

Цель исследования: изучение различных вариантов исходов atopического дерматита, начавшегося на первом году жизни у детей, в зависимости от тяжести течения, сроков появления и клинических форм заболевания.

Характеристика детей и методы исследования

В течение 10 лет осуществляли динамическое наблюдение за 165 пациентами с atopическим дерматитом, манифестировавшим на первом году жизни, а также выкопировку данных из истории развития ребенка, выписок из стационаров. Оценивали три варианта течения и исхода atopического дерматита: постепенная регрессия симптомов после 2-летнего возраста и отсутствие респираторных форм аллергии (благоприятный исход); хронизация процесса с переходом в детскую фазу atopического дерматита в отсутствие респираторных форм аллергии; формирование аллергического ринита и бронхиальной астмы.

Среди наблюдаемых детей с младенческой фазой atopического дерматита манифестация заболевания в первые 3 мес жизни отмечалась у 40%, в возрасте от 4 до 6 мес — у 32,7%, старше 6 мес — у 27,3%. Преобладало среднетяжелое течение болезни, которое отмечалось у 50,9% детей, легкое течение встречалось у 36,4%, тяжелое — у 12,7%. Чаще наблюдалась экссудативная клиническая форма — у 41,8% детей, эритематозно-сквамозная форма диагностирована у 32,7%, экссудативная форма с лихенификацией — у 14,6% и эритематозно-сквамозная с лихенификацией — у 10,9%.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета программ Statistica 10 (StatSoft, США) с использованием методов вариационной статистики. Сравнение двух независимых выборок проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На основе 10-летнего мониторинга изучены варианты исхода atopического дерматита, развившегося на 1-м году жизни (рис. 1). При этом чаще всего отмечалось формирование респираторных форм аллергии (аллергический ринит и бронхиальная астма), реже — благоприятный исход с постепенной регрессией симптомов и достижением ремиссии в отсутствие респираторных форм аллергии и редко наблюдался переход в хроническую форму atopического дерматита. Выявлено, что на исход atopического дерматита влияют сроки от начала заболевания, тяжесть течения и клинические формы заболевания.

В группе детей с постепенной регрессией симптомов к 2–3 годам и достижением ремиссии заболевания в отсутствие респираторных форм аллергии (благоприятный исход) atopический дерматит чаще дебютировал в возрасте старше 6 мес — у 52,9% ($p < 0,05$), реже — в возрасте 4–6 мес — у 35,3% и редко имел раннее начало до 3 мес жизни — у 11,80% (рис. 2). В данной группе детей преобладало легкое течение заболевания — у 70,60% ($p < 0,05$), тогда как среднетяжелое течение встречалось у 29,40% пациентов. Дети с благоприятным исходом чаще имели экссудативную форму болезни — 76,4% ($p < 0,05$), реже — эрите-

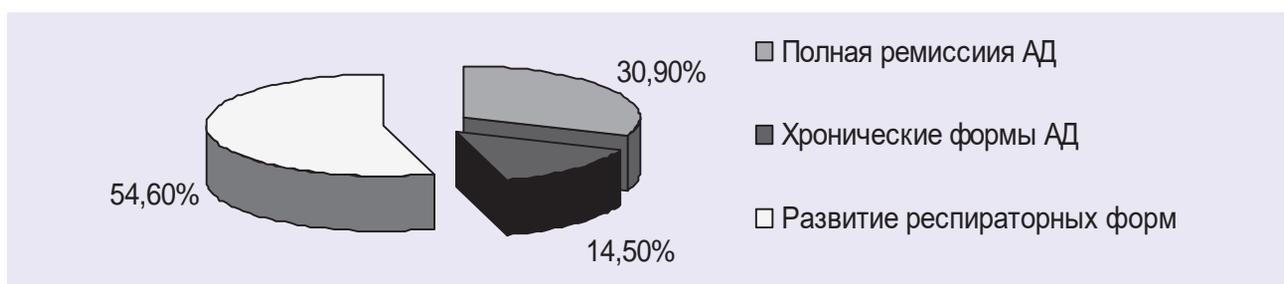


Рис. 1. Исходы atopического дерматита (АД), манифестировавшего на первом году жизни детей.

Fig. 1. Outcomes of atopical dermatitis in children, manifested in the first year of life.

матозно-сквамозную форму – 23,60%. Необходимо отметить, что среди детей с благоприятным исходом atopического дерматита не было пациентов с тяжелым течением заболевания и у них отсутствовали признаки лихенификации. Таким образом, благоприятный исход atopического дерматита с постепенным регрессом симптомов и достижением полной ремиссии заболевания к 2-летнему возрасту чаще встречался при начале atopического дерматита в возрасте старше 6 мес, при легком течении болезни и преобладании острых эксудативных форм.

В группе детей с хронизацией процесса и переходом в детскую фазу atopического дерматита в отсутствие респираторных форм аллергии дерматит чаще дебютировал в возрасте 4–6 мес – у 62,5% ($p < 0,05$), реже – в возрасте старше 6 мес – у 25,0% и редко – в возрасте до 3 мес – у 12,5% (рис. 3). В данной группе детей преобладало среднетяжелое течение заболевания – у 50,0% ($p < 0,05$), тогда как легкое течение встречалось у 37,5% пациентов, а тяжелое – у 12,5%. По клиническим формам заболевания дети с хронизацией процесса чаще имели эритематозно-сквамозную форму – у 50,0% ($p < 0,05$), эксудативная и лихеноидная формы встречались с одинаковой частотой – у 25,0% детей. Таким образом, хронизация

процесса с переходом в детскую фазу atopического дерматита чаще встречалась при начале заболевания в возрасте от 4 до 6 мес, при среднетяжелом течении болезни и преобладании эритематозно-сквамозных форм.

В группе детей с формированием респираторных форм аллергии (аллергический ринит, бронхиальная астма) atopический дерматит чаще имел раннее начало в первые 3 мес жизни – у 63,3% ($p < 0,05$), реже манифестировал в возрасте 4–6 мес – у 23,3% и редко отмечалось начало после 6 мес жизни – у 13,4% (рис. 4). У детей данной группы преобладало среднетяжелое течение заболевания – у 63,3% ($p < 0,05$), тогда как тяжелое течение встречалось у 20,0%, а легкое течение – у 16,7%, что соответственно в 1,6 раза чаще и в 2,2 раза реже, чем в группе детей с хронизацией процесса ($p < 0,05$). Таким образом, у детей с формированием респираторных форм аллергии преобладало среднетяжелое и тяжелое течение atopического дерматита (83,3%), а у детей с хронизацией процесса – среднетяжелое и легкое (87,5%). По клиническим формам дерматита дети с формированием респираторных форм аллергии чаще имели эксудативную форму, эксудативную с лихенификацией, эритематозно-сквамозную с лихенификацией – 40%

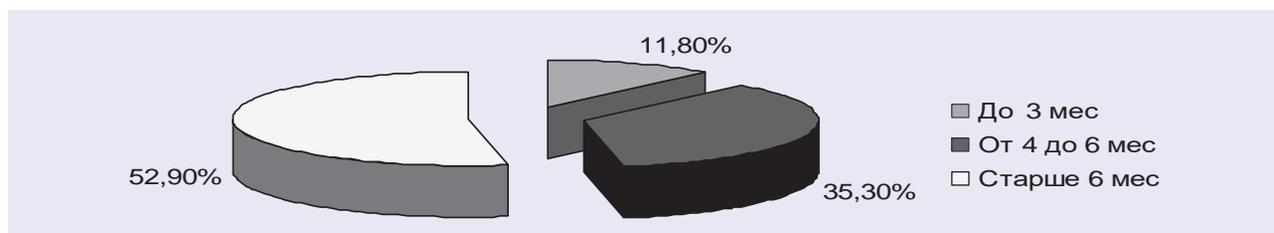


Рис. 2. Возраст манифестации atopического дерматита у детей с благоприятным исходом заболевания.

Fig. 2. Age of the onset of atopic dermatitis in children with a favorable outcome of the disease.

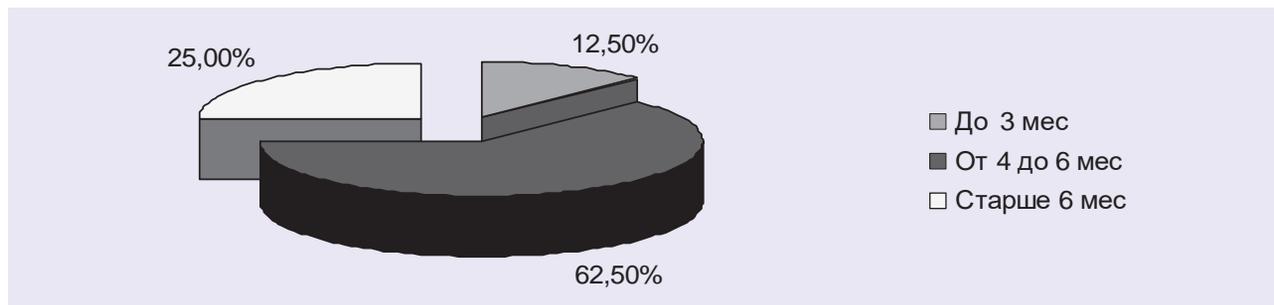


Рис. 3. Возраст манифестации atopического дерматита у детей с хронизацией процесса с переходом в детскую фазу.

Fig. 3. Age of the onset of atopic dermatitis in children with chronicity of the process with the transition to the childhood phase.

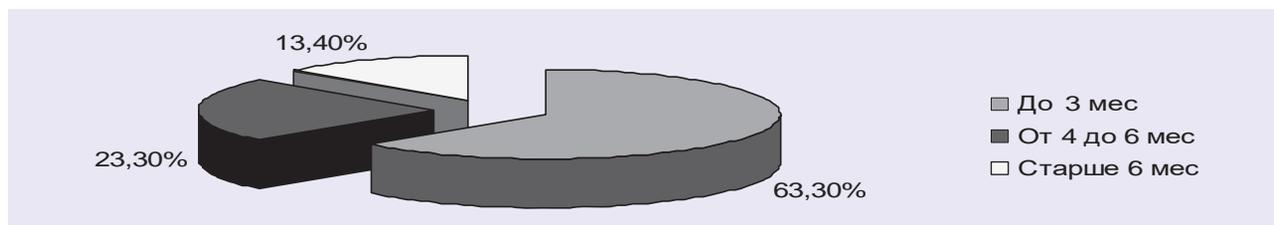


Рис. 4. Возраст манифестации atopического дерматита у детей с формированием респираторных форм аллергии.

Fig. 4. Age of the onset of atopic dermatitis in children with the formation of respiratory forms of allergy.

($p < 0,05$), реже изолированную эритематозно-сквамозную форму — 33,30% и изолированную экссудативную — 26,7%. Таким образом, формирование респираторных форм аллергии чаще встречалось при раннем начале атопического дерматита в возрасте до 3 мес, при среднетяжелом и тяжелом течении дерматита и преобладании клинических форм с лихенификацией, что свидетельствовало о ранней хронизации кожного процесса.

Заключение

Наблюдение в течение 10 лет за пациентами, имеющими на первом году жизни атопического дерматита, позволило выявить разные варианты исхода болезни, на которые влияют тяжесть течения, клинические формы и сроки начала заболевания. Постепенная регрессия симптомов с полной ремиссией дерматита к 2 годам отмечалась в 30,9% случаев и чаще встречалась у детей с легким течением ато-

пического дерматита, с острой экссудативной формой и началом заболевания в возрасте старше 6 мес. Хронизация кожного процесса с переходом в детскую фазу отмечалась в 14,5% случаев и чаще встречалась у детей при среднетяжелом течении дерматита, эритематозно-сквамозной форме и начале заболевания в возрасте 4–6 мес. Развитие респираторных форм аллергии (аллергического ринита и бронхиальной астмы) произошло в 54,6% случаев и чаще выявлялось у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением атопического дерматита, при клинических формах с лихенификацией и ранним начале заболевания в первые 3 мес жизни. Полученные данные необходимо использовать для прогнозирования исхода атопического дерматита, начавшегося на первом году жизни. В группе риска неблагоприятного прогноза рекомендуется усиление профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости кожными и респираторными формами аллергии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Global atlas of allergy. Akdis C.A., Agache I. (eds). Zurich: EAACI, 2014; 388
2. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. Lancet 2016; 387(10023): 1109–1122. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
3. Смирнова Г.И. Атопический дерматит у детей: новое в патогенезе, диагностике и лечении. Лечащий врач 2017; 4: 12–19. [Smirnova G.I. Atopic dermatitis in children: new in pathogenesis, diagnosis and treatment. Lechashhii vrach 2017; 4: 12–19. (in Russ.)]
4. Тамразова О.Б. Патогенетическая терапия детей, страдающих тяжелыми формами атопического дерматита. РМЖ 2013; 2(21): 108–114. [Tamrazova O.B. Pathogenetic therapy of children suffering from severe forms of atopic dermatitis. RMJ 2013; 2(21): 108–114. (in Russ.)]
5. Ревякина В.А. Этапная терапия атопического дерматита у детей. Consilium Medicum. Педиатрия 2015; 1: 50–53. [Revyakina V.A. Stage therapy of atopic dermatitis in children. Consilium Medicum. PEDIATRIYA 2015; 1: 50–53. (in Russ.)]
6. Маланичева Т.Г., Шамов Б.А. Эффективность энтеросгеля в коррекции системной эндотоксинемии у детей с атопическим дерматитом. Фарматека 2016; 1: 32–35. [Malanicheva T.G., Shamov B.A. The effectiveness of enterosgel in the correction of systemic endotoxemia in children with atopic dermatitis. Pharmateca 2016; 1: 32–35. (in Russ.)]
7. Балаболкин И.И. Атопия и аллергические заболевания у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2003; 6: 99–102. [Balabolkin I.I. Atopy and allergic diseases in children. PEDIATRIYA. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2003; 6: 99–102. (in Russ.)]
8. Аллергология. Под ред. П.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 256. [Allergology. R.M. Khaitov, N.I. Ilyina (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 256. (in Russ.)]
9. Warner J.O. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months treatment and 18 months posttreatment follow-up. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 929–937
10. Kulig M., Bergmann R., Klettke U. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 1173–1179
11. Spergel J.M., Paller A.S. Atopic dermatitis and the atopic march. to the J Allergy Clin Immunol 2003; 112 (6 Suppl): 8–17
12. Rhodes H.L., Sporik R., Thomas P., Holgate S.T., Cogswell J.J. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 720–727
13. Oettgen H.C., Geha R.S. IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 429–440
14. Kjellman B., Gustafsson P.M. Asthma from childhood to adulthood: asthma severity, allergies, sensitization, living conditions, gender influence and social consequences. Respir Med 2000; 94: 454–465

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Сравнительный анализ эффективности ингибиторзащищенных цефалоспоринов, фортифицированных базисным антибиотиком

Р.Н. Мамлеев^{1,2}

¹ГАОУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;
²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Comparative analysis of the effectiveness of inhibitor-protected cephalosporins fortified with basic antibiotic

R.N. Mamleev^{1,2}

¹Children's Republican Clinical Hospital, Tatarstan, Kazan, Russia;
²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Ингибиторзащищенные цефалоспорины – важный инструмент в борьбе с больничными инфекциями, вызванными продуцентами β-лактамаз расширенного спектра. В то же время относительный дефицит базисного антибиотика в комбинации с ингибитором β-лактамаз сульбактамом (при соотношении компонентов 1:1) может быть сопряжен с риском терапевтической неудачи.

Цель исследования. Сравнительный анализ терапевтического эффекта различных схем назначения ингибиторзащищенных цефалоспоринов у детей с тяжелой бактериальной инфекцией.

Характеристика детей и методы исследования. Проведено сравнение клинической эффективности цефотаксим/сульбактама, цефоперазон/сульбактама, цефепим/сульбактама в максимальных дозах и цефепим/сульбактама, фортифицированного основным компонентом. В исследование вошли 92 пациента в возрасте от 2 мес до 12 лет с аппендикулярными перитонитами, острыми гнойными остеомиелитами, осложненными больничными инфекциями нижних дыхательных путей, обострением хронических гнойных отитов и хронических инфекций мочевой системы. Установлено, что назначение ингибиторзащищенных цефалоспоринов с соотношением компонентов 1:1 чаще обуславливало необходимость изменения терапии. Использование препаратов, исходно содержащих базисный антибиотик в высокой дозе (соотношение компонентов 2:1) или дополнительно фортифицированных базисным антибиотиком, сопровождалось более высокой терапевтической эффективностью.

Ключевые слова: дети, ингибиторзащищенные цефалоспорины, нозокомиальные инфекции.

Для цитирования: Мамлеев Р.Н. Сравнительный анализ эффективности ингибиторзащищенных цефалоспоринов, фортифицированных базисным антибиотиком. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 172–175. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-172-175

Inhibitor-protected cephalosporins are an important tool against hospital infections caused by extended spectrum β-lactamase producers. At the same time, the relative deficiency of the basic antibiotic in combination with the β-lactamase inhibitor sulbactam (1:1) may be associated with the risk of therapeutic failure.

Objective. To compare therapeutic effect of various regimens for prescribing inhibitor-protected cephalosporins in children with severe bacterial infection.

Children characteristics and research methods. The authors compared clinical efficacy of cefotaxime / sulbactam, cefoperazone / sulbactam, ceftazidime / sulbactam at maximum doses and main component-fortified-ceftazidime / sulbactam. The study included 92 patients aged from 2 months to 12 years with appendicular peritonitis, acute purulent osteomyelitis, complicated hospital infections of the lower respiratory tract, exacerbation of chronic purulent otitis media and chronic urinary tract infections. It was found that inhibitor-protected cephalosporins with a 1:1 ratio of components more often necessitated a change in therapy. The use of drugs initially containing a basic antibiotic in a high dose (component ratio 2:1) or additionally fortified with a basic antibiotic demonstrated a higher therapeutic efficacy.

Key words: children, inhibitor-protected cephalosporins, nosocomial infections.

For citation: Mamleev R.N. Comparative analysis of the effectiveness of inhibitor-protected cephalosporins fortified with basic antibiotic. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(5): 172–175 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-172-175

Растущая антибиотикорезистентность уже сейчас служит причиной смерти сотен тысяч людей [1]. ВОЗ назвала антимикробную резистентность одной из 10 стоящих перед человечеством глобальных угроз здоровью населения [2]. В связи с этим поиск новых антибактериальных препаратов, эффективных про-

тив больничных инфекций, остается приоритетным направлением современной медицины [3].

Одним из «фронтов», на котором в последние годы все чаще приходится терпеть поражение, являются грамотрицательные инфекции. Цефалоспорины третьего и четвертого поколений исходно были активны против широкого спектра грамотрицательных бактерий; наиболее ценной в их спектре была активность против микробов семейства *Enterobacteriaceae* [4]. Однако в настоящее время широкий спектр β-лактамаз как плазмидных, так и хромосомных, продуцируемых многими грамотрицательными микробами, снижает эффективность цефалоспори-

© Мамлеев Р.Н., 2021

Адрес для корреспонденции: Мамлеев Раушан Нурович – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-клинический фармаколог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-7849-3202

e-mail: r.mamleev@mail.ru

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

нов, что приводит к росту числа терапевтических неудач при лечении больных с больничными (нозокомиальными) инфекциями. Особую опасность представляет распространение в российских стационарах микробов, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра [5, 6]. Рост количества энтеробактерий, устойчивых даже к цефалоспорином четвертого поколения, можно наглядно проследить на примере такого многопрофильного стационара, как ДРКБ МЗ РТ: если в целом по стационару из 316 выделенных штаммов *Klebsiella pneumoniae* устойчивость к цефепиму была выявлена у 64% изолятов, то в отделениях реанимации и интенсивной терапии количество штаммов, резистентных к цефепиму, составляло уже 83% (из 137 реанимационных штаммов *K. pneumoniae*).

Ингибиторы β -лактамаз, необратимо подавляющие гидролитическую активность этих ферментов, позволяют восстановить активность цефалоспоринов. Длительное время был доступен только имеющий β -лактаманную конструкцию сульбактам (в комбинации с ампициллином или цефоперазоном). Дополнительным плюсом сульбактама являлась его собственная антибактериальная активность против *Acinetobacter baumannii*. Кроме того, сульбактам, в отличие от клавулановой кислоты, не индуцирует хромосомные β -лактамазы класса I (Ampc) у *Enterobacteriaceae*, чем выгодно отличается от клавуланат-защищенного амоксициллина.

В последние годы выделились как отдельный подкласс ингибиторзащищенные цефалоспорины: добавление к цефалоспорином третьего–четвертого поколения таких ингибиторов β -лактамаз, как сульбактам и авибактам, сделало их невосприимчивыми к действию большинства β -лактамаз, продуцируемых энтеробактериями. Эти препараты позволили преодолеть многие случаи больничных инфекций, вызванных множественно-резистентными бактериями, что приблизило их по спектру активности и клинической значимости к карбапенемам [5]. Внутри этого подкласса есть существенные различия, продиктованные фармакокинетикой и фармакодинамикой включенных в них цефалоспоринов: так, цефтриаксон/сульбактам и цефотаксим/сульбактам хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер, но неэффективны против метициллинчувствительных стафилококков (MSSA); цефоперазон/сульбактам хуже проникает через гематоэнцефалический барьер и не используется при нейроинфекциях; цефтазидим/сульбактам и цефепим/сульбактам активны против синегнойной палочки, а цефепим/сульбактам – еще и против MSSA.

В то же время ряд исследователей считают, что при инфекциях, вызванных *Klebsiella spp.*, вырабатывающими β -лактамазы расширенного спектра, эффективность сочетания β -лактаманых антибиотиков с ингибиторами β -лактамаз непредсказуема [7].

Следует отметить, что у ряда ингибиторзащищенных цефалоспоринов (цефоперазон/сульбактам, цефепим/сульбактам) имеется «слабое звено» – соотношение основного компонента (базисного антибиотика) и ингибитора β -лактамаз фиксировано и составляет 1:1. В этой пропорции дозировка антибиотика жестко лимитирована дозой сульбактама – инструкция не разрешает применение сульбактама в дозе более 80 мг/кг/сут из-за его апроприативной гепатотоксичности; соответственно дозы цефоперазона и цефепима в такой пропорции не могут превышать 80 мг/кг/сут. Однако в случае массивных бактериальных инфекций (разлитой перитонит, гнойный остеомиелит, деструктивные пневмонии) такие невысокие дозы базисного антибиотика создают субоптимальные концентрации вследствие инокулюм-эффекта (ослабления антимикробного действия в условиях высокой микробной обсемененности), что не обеспечивает эрадикации возбудителя и обрекает клиническую ситуацию на терапевтическую неудачу [5]. Представляется очевидным увеличить эффективность (фортифицировать) ингибиторзащищенных цефалоспоринов путем дополнительной инфузии базисного антибиотика в пределах его максимальной дозировки, соответствующей тяжести хирургической инфекции.

Фортификация цефепим/сульбактама достигается добавлением к 80 мг/кг/сут базисного цефепима дополнительно 70 мг/кг/сут цефепима; таким образом, общее соотношение цефепим/сульбактама будет составлять 150/80 (230) мг/кг сут. Подобная тактика гипотетически может быть применима и к цефоперазон/сульбактаму, однако на практике это представляется проблематичным из-за отсутствия цефоперазона в списке жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов; при тяжелых инфекциях это не позволяет получить убедительный эффект при назначении дозы 80/80 (160) мг/кг/сут.

Еще один ингибиторзащищенный цефалоспорин – цефотаксим/сульбактам имеет соотношение компонентов 2:1, что позволяет достичь максимальной дозы цефотаксима в комбинации 160/80 (240) мг/кг/сут.

Ингибиторзащищенные цефалоспорины – препараты второго ряда, используются у пациентов, безуспешно пролеченных (предлеченных) антибиотиками первого ряда. Следует отметить, что к моменту назначения этих препаратов тяжесть инфекционного процесса, как правило, увеличивается, обуславливая повышенные требования к ингибиторзащищенным цефалоспорином, особенно при лечении хирургических инфекций.

Цель исследования: сравнительный анализ терапевтического эффекта различных схем назначения ингибиторзащищенных цефалоспоринов у детей с тяжелой бактериальной инфекцией.

Характеристика детей и методы исследования

Ретроспективно проанализированы истории болезни 92 детей, пролеченных в ДРКБ МЗ РТ в 2019–2020 гг. В исследование вошли пациенты в возрасте от 2 мес до 12 лет со следующими нозологиями: 22 – аппендикулярные перитониты, 12 – острые гнойные остеомиелиты, 28 – осложненные больничные инфекции нижних дыхательных путей, 9 – обострение хронических гнойных отитов, 21 – обострение хронических инфекций мочевой системы (рис. 1).

Критерии включения: наличие у пациентов тяжелой бактериальной инфекции, предлежность препаратами первого ряда, высев из очага инфекции энтеробактерий, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра. В исследование не включали пациентов, у которых высевались: *Acinetobacter baumannii*, против которой у сульбактама имеется собственная антибактериальная активность; *Pseudomonas aeruginosa*, продуцирующая β -лактамазы, устойчивые к ингибиторам β -лактамаз; *Stenotrophomonas maltophilia*, природно устойчивая к ингибиторзащищенным цефалоспорином.

Микробный пейзаж, полученный классическим культуральным способом, был представлен следующими энтеробактериями (рис. 2): *K. pneumoniae* ($n=58$), *Escherichia coli* ($n=21$), *Enterobacter spp.* ($n=8$), *Citrobacter freundii* ($n=5$). Высокий титр и/или высев непосредственно из очага гнойной инфекции позволил идентифицировать эти микроорганизмы как этиологически значимые. Во всех случаях выделенные энтеробактерии были резистентны как минимум к 3 цефалоспорином.

Предлежность пациентов, обусловившая необходимость в наших наблюдениях назначения ингибиторзащищенных цефалоспоринов, была представлена цефтриаксоном ($n=49$), цефотаксимом ($n=12$), амоксициллином/клавуланатом ($n=19$), цефазолином ($n=6$), амоксициллином ($n=4$), кларитромицином ($n=2$). Как факторы риска инфицирования резистентной флорой у 74% пациентов отмечались предшествующие госпитализации (в том числе в дневной стационар), у 67% – применение антибиотиков в предыдущие 3 мес.

Все пациенты получили курс антибактериальной терапии различными ингибиторзащищенными цефалоспорином в режиме монотерапии. В 1-й группе пациенты ($n=31$) получали цефоперазон/сульбактам в дозе 80/80 (160) мг/кг/сут, т.е. в максимально разрешенной дозировке. Во 2-й группе ($n=21$) назначался цефепим/сульбактам в дозе 80/80 (160) мг/кг/сут, т.е. в максимально разрешенной дозировке. В 3-й группе ($n=14$) цефепим/сульбактам фортифицировался добавлением цефепима (инфузия цефепима проводилась сразу после инфузии цефепим/сульбактама) в суммарной дозе 150/80 (230) мг/кг/сут. В 4-й группе ($n=26$) назначался цефо-



Рис. 1. Структура заболеваний, при которых потребовалось назначение ингибиторзащищенных цефалоспоринов.

ХГСО – хронический гнойный средний отит.

Fig. 1. The structure of diseases requiring the administration of inhibitor-protected cephalosporins.

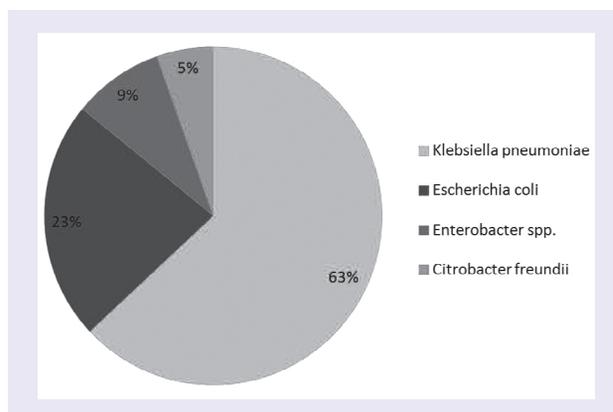


Рис. 2. Результаты микробиологического исследования ($n=92$).

Fig. 2. Microbiological test results ($n=92$).

таксим/сульбактам в дозе 160/80 (240) мг/кг/сут, т.е. в максимально разрешенной дозировке.

Эффективной признавалась терапия, вызвавшая клинко-лабораторное выздоровление (в том числе нормализацию уровня прокальцитонина в крови) и не потребовавшая ревизии антибиотикотерапии (замены ингибиторзащищенного цефалоспорином другим антибиотиком или комбинации его с другими антибиотиками). Поскольку повторный бактериологический анализ проводился не более чем в 50% наблюдений, микробиологическое выздоровление (бактериологическая эрадикация) не рассматривалось нами как критерий эффективности применяемого режима терапии.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ показал, что в 1-й группе в 25,8% случаев ухудшение течения заболевания или отсутствие положительной динамики на 3–4-е сутки потребовало замены цефоперазон/сульбактама карбапенемным антибиотиком (меропенем, эртапенем) или его усиления амикацином. Во 2-й группе число терапевтических неудач составило 23,8%.

В 3-й группе изменение антибиотикотерапии потребовалось у 14,3% больных, в 4-й группе – у 15,4%.

Очевидно (рис. 3), что в 1-й и 2-й группах, в которых назначались ингибиторзащищенные цефалоспорины с относительно невысоким содержанием базисного препарата (цефоперазона или цефепима), частота терапевтических неудач была более чем в 1,5 раза выше, чем в 3-й группе, в которой ингибиторзащищенный цефалоспорин был фортифицирован базисным цефепимом, или в 4-й группе, в которой базисный цефотаксим исходно назначался в высокой дозе (160 мг/кг/сут).

Заключение

Ингибиторзащищенные цефалоспорины стали незаменимым инструментом в борьбе с полирезистентными больничными инфекциями, прежде всего вызванными энтеробактериями – продуцентами β-лактамазы расширенного спектра. Грамотное использование этих препаратов позволяет существенно уменьшить частоту назначения карбапенемов и сберечь этот класс антибиотиков для лечения синегнойной инфекции. Ингибиторзащищенные цефалоспорины, фортифицированные основным компонентом, имеют более высокий терапевтический потенциал по сравнению с исходными препаратами; эта методика хорошо зарекомендовала себя применительно к цефепим/сульбактаму, для которого добавление цефепима к ингибиторзащищенному цефалоспорино существенно снижало

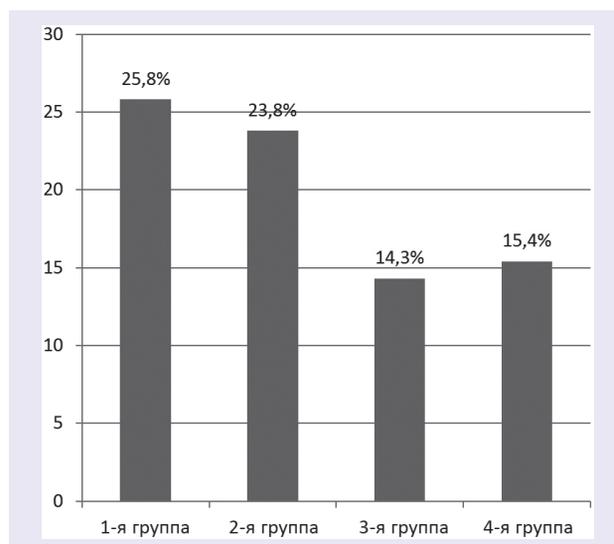


Рис. 3. Частота терапевтических неудач при назначении различных ингибиторзащищенных цефалоспоринов.

Fig. 3. The rate of therapeutic failure when prescribing various inhibitor-protected cephalosporins.

частоту терапевтических неудач. Цефотаксим/сульбактам не нуждается в фортификации, поскольку соотношение компонентов 2:1 позволяет достичь оптимальных концентраций цефотаксима в очаге инфекции и эффективно подавить чувствительную к нему флору. Цефоперазон/сульбактам в связи с проблемами его фортификации может применяться только для лечения нетяжелых инфекций.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Zhivich A. Fighting bacterial resistance: approaches, challenges, and opportunities in the search for new antibiotics. Part 1. Antibiotics used in clinical practice: mechanisms of action and the development of bacterial resistance. *Microbiol Independ Res J (MIRJ)* 2017; 4(1): 31–51. DOI: 10.18527/2500-2236-2017-4-1-31-51
- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance/> Ссылка активна на 19.06.2021
- Mohr K.I. History of Antibiotics Research. *Curr Top Microbiol Immunol* 2016; 398: 237–272. DOI: 10.1007/82_2016_499
- Williams J.D. Beta-lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefoperazone. *Clin Infect Dis* 1997; 24(3): 494–497. DOI: 10.1093/clinids/24.3.494
- Страчунский Л.С. β-Лактамазы расширенного спектра – быстро растущая и плохо осознаваемая угроза. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2005; 7(1): 92–96. [Strachunskij L.S. Extended-spectrum β-lactamases – a rapidly growing and poorly understood threat. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* 2005; 7(1): 92–96. (in Russ.)]
- Коробова А.Г., Клясова Г.А. Энтеробактерии с продукцией β-лактамаз расширенного спектра: источники инфицирования и значение колонизации слизистой оболочки кишечника у больных гемобластомами. *Гематология и трансфузиология* 2018; 63(1): 174–183. DOI: 10.25837/HAT.2018.78..2..008. [Korobova A.G., Klyasova G.A. Enterobacteriaceae with extended spectrum β-lactamase production: sources of infection and the importance of colonization of the intestinal mucosa in patients with hemoblastosis. *Gematologiya i transfuziologiya* 2018; 63(1): 174–183. (in Russ.)]
- Антимикробная терапия по Джею Сэнфорду. Под ред. Д. Гилберт, Г. Чемберс, Дж. Элиопулос, М. Сааг, Д. Блэк, Д. Фридман и др. Второе русское издание. Пер. с англ. под ред. В.Б. Белобородова, А.И. Мазуса. М.: ГРАНАТ, 2016; 688. [The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. D. Gilbert, G. Chambers, J. Eliopoulos, M. Saag, D. Black, D. Friedman et al. (eds). Second Russian edition. Transl. from English V.B. Beloborodov, A.I. Mazus. Moscow: GRANAT, 2016; 688. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Динамика цитокинового профиля при достижении терапевтического эффекта аллерген-специфической иммунотерапии у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой

О.В. Скороходкина¹, С.А. Архипова², Т.В. Клыкова², Г.М. Зайнетдинова³, Е.Б. Круглова², Д.А. Волкова⁴

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

²ГАУЗ «Детская городская клиническая больница №7» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

³ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

⁴Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

Dynamics of the cytokine profile in achieving the therapeutic effect of allergen-specific immunotherapy in children with allergic rhinitis and bronchial asthma

O.V. Skorokhodkina¹, S.A. Arkhipova², T.V. Klykova², G.M. Zaynetdinova³, E.B. Kruglova², D.A. Volkova⁴

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russia;

³Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

⁴Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

Аллерген-специфическая иммунотерапия – патогенетический метод лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний.

Цель исследования. Оценка эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у 471 ребенка с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, а также анализ динамики цитокинового профиля исходно и через 1 год от начала лечения у 86 детей. Работа выполнена при поддержке гранта Международного научного совета для молодых ученых Казанского государственного медицинского университета.

Результаты. Анализ полученных данных показал, что аллерген-специфическая иммунотерапия – высокоэффективный метод лечения детей с аллергическим ринитом и атопической бронхиальной астмой. Полученная динамика уровня исследованных цитокинов на фоне лечения косвенно свидетельствует о повышении функциональной активности адаптивных субпопуляций регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg) и В-лимфоцитов (B-reg) при снижении активности лимфоцитов Th2, что может указывать на реконструкцию иммунного ответа и возможность обеспечения болезнью-модифицирующего эффекта.

Ключевые слова: дети, аллергический ринит, бронхиальная астма, аллерген-специфическая иммунотерапия, биомаркеры эффективности.

Для цитирования: Скороходкина О.В., Архипова С.А., Клыкова Т.В., Зайнетдинова Г.М., Круглова Е.Б., Волкова Д.А. Динамика цитокинового профиля при достижении терапевтического эффекта аллерген-специфической иммунотерапии у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 176–182. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-176-182

Allergen-specific immunotherapy is a pathogenetic method for the treatment of IgE-mediated allergic diseases.

Objective. To evaluate effectiveness of allergen-specific immunotherapy in 471 children with allergic rhinitis and bronchial asthma, as well to analyze the dynamics of the cytokine profile at baseline and 1 year after the start of treatment in 86 children. The research was supported by a grant from the International Scientific Council for Young Scientists of Kazan State Medical University.

Results. Analysis of the data obtained demonstrated that allergen-specific immunotherapy is a highly effective method of treating children with allergic rhinitis and atopic bronchial asthma. The dynamics of the level of the studied cytokines during treatment indirectly indicates an increase in the functional activity of adaptive subpopulations of regulatory T-lymphocytes (T-reg) and B-lymphocytes (B-reg) with a decrease in the activity of Th2 lymphocytes, which may indicate the reconstruction of the immune response and possible disease-modifying effect.

Key words: children, allergic rhinitis, bronchial asthma, allergen-specific immunotherapy, efficacy biomarkers

For citation: Skorokhodkina O.V., Arkhipova S.A., Klykova T.V., Zaynetdinova G.M., Kruglova E.B., Volkova D.A. Dynamics of the cytokine profile in achieving the therapeutic effect of allergen-specific immunotherapy in children with allergic rhinitis and bronchial asthma. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 176–182 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-176-182

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время более 1/3 населения на планете имеет проявления хотя бы одного аллергического заболевания, а в общей структуре хронической патологии аллергическим заболеваниям отводят 4-е место [1]. При этом к наиболее распространенным нозологиям относится аллергический ринит и бронхиальная астма, заболеваемость кото-

рыми с каждым годом увеличивается [2]. Так, распространенность аллергического ринита в разных странах колеблется от 4 до 32%, в России этот показатель составляет 10–24%. При этом у 15–38% пациентов аллергический ринит ассоциируется с бронхиальной астмой [3, 4].

Следует отметить, что, благодаря многочисленным исследованиям, проводимым в последние

годы, разработаны высокоэффективные методы лечения как бронхиальной астмы, так и аллергического ринита, позволяющие в большинстве случаев достигнуть контроля заболеваний. Наряду с различными вариантами медикаментозной терапии, в стратегии лечения указанных заболеваний появилась возможность проведения таргетной биологической терапии, в первую очередь у пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы и аллергического ринита. Несомненно, сохраняет высокую актуальность и проведение аллерген-специфической иммунотерапии. В недавних метаанализах и систематических обзорах ЕААСИ (Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии) убедительно показано, что пациенты с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, получающие аллерген-специфическую иммунотерапию, отмечают значительное уменьшение выраженности симптомов заболевания, уменьшение потребности в фармакотерапии, что приводит к значительному улучшению качества жизни [5]. Кроме того, известно, что аллерген-специфическая иммунотерапия, по сравнению с другими вариантами лечения указанных заболеваний, имеет ряд преимуществ. Так, результат успешно проведенных курсов такой терапии состоит в сохранении длительной ремиссии, предупреждении расширения спектра аллергенов, к которым формируется сенсibilизация, обеспечивается профилактика тяжелых форм болезни и перехода более легких клинических проявлений аллергии (аллергический ринит) в более тяжелые (бронхиальная астма). Наконец, аллерген-специфическая иммунотерапия как патогенетический метод лечения аллергических заболеваний,

опосредованных IgE, приводит к реконструкции иммунного ответа и обеспечивает болезнь-модифицирующий эффект. Таким образом, все изложенное, а также обширная доказательная база, полученная в отношении эффективности иммунотерапии, позволила включить этот метод в стандарты лечения как аллергического ринита, так и бронхиальной астмы, что отражено в ключевых международных и отечественных согласительных документах [3, 6–12]. Следует отметить, что в обзорах зарубежных и отечественных авторов обсуждаются различные механизмы формирования иммунологической и клинической толерантности, индуцируемой аллерген-специфической иммунотерапией [10, 13]. Однако, несмотря на значительное количество фундаментальных исследований в этом направлении, механизм терапевтического эффекта остается неясным. Последний позиционный документ ЕААСИ обозначает ряд показателей-кандидатов, которые предлагается использовать для оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии: определение уровня общего и аллерген-специфического IgE (asIgE), а также их отношения; исследование аллерген-специфического IgG4 (asIgG4) и отношения asIgE/asIgG4; выявление маркеров Т- и В-регуляторных клеток, а также определение маркеров *in vivo*, включая провокационные тесты, и др. Кроме того, среди предполагаемых биомаркеров оценки прогноза эффективности иммунотерапии важное место отводится определению отдельных цитокинов и хемокинов. Так, в предыдущих исследованиях показано, что повышение количества цитокинов лимфоцитов Th1 в сыворотке крови пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом на фоне снижения продукции цитокинов лимфоцитов Th2 (IL-4 и IL-13), а также определение противовоспалительных (иммуносупрессорных) цитокинов IL-10, TGF- β является прогностически значимым [14]. Таким образом, в настоящее время представляется перспективным изучение расширенного спектра цитокинов IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IFN- γ и TGF- β , изменение концентраций которых на фоне аллерген-специфической иммунотерапии предположительно отразит функциональную активность адаптивных субпопуляций лимфоцитов (Th1, Th2, T-reg, B-reg), принимающих участие в реконструкции иммунного ответа [15]. При этом изменение уровня концентрации обсуждаемых цитокинов согласно данным литературы можно зафиксировать на разных сроках от начала аллерген-специфической иммунотерапии: через 1 и 4 нед, через 6 мес, а также через 1 год, 2, 3 и 4 года. Однако большинство авторов наблюдали наиболее значимое изменение концентрации цитокинов сыворотки крови через 1 год от начала терапии [16].

Цель исследования: оценка эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у детей

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Скороходкина Олеся Валерьевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-5793-5753

e-mail: olesya-27@rambler.ru

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Архипова Софья Андреевна – врач-аллерголог-иммунолог аллергоцентра Детской городской клинической больницы №7,

ORCID: 0000-0002-0461-8161

Клыкова Татьяна Васильевна – к.м.н., зав. аллергоцентром Детской городской клинической больницы №7,

ORCID: 0000-0002-7216-8908

Круглова Елена Борисовна – зав. аллергологическим отделением Детской городской клинической больницы №7,

ORCID: 0000-0003-4101-4823

420037 Казань, Авиастроительный, ул. Айдарова, д. 2 А

Зайнетдинова Гульнара Мукарьямовна – к.м.н., зав. аллергологическим отделением Детской республиканской клинической больницы,

ORCID: 0000-0003-3573-244X

e-mail: gulnara-z@rambler.ru

420011 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Волкова Дарья Александровна – врач-ординатор кафедры аллергологии и иммунологии Казанской государственной медицинской академии,

ORCID: 0000-0001-5262-8420

420012 Казань, ул. Муштаря, д. 11

с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой и динамики цитокинового профиля исходно, а также через 1 год от начала иммунотерапии.

Характеристика детей и методы исследования

Для оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии проанализирована медицинская документация 471 ребенка в возрасте от 6 до 16 лет, находящегося под наблюдением аллерголога-иммунолога в ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница и ГАУЗ «Детская городская клиническая больница №7» (Казань) с диагнозами аллергический ринит (J30.1, J30.3) и бронхиальная астма (J45.0). Диагноз устанавливали на основе принятых стандартов диагностики указанных заболеваний, которые подразумевают применение комплекса общеклинических и специфических методов обследования. Общеклинические методы включали оценку анамнеза, данных объективного осмотра, результатов лабораторных (общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, анализ мокроты, исследование риноцитограммы) и инструментальных (исследование функции внешнего дыхания, с постановкой теста с β_2 -адреномиметиком, передняя риноскопия) методов исследования. В свою очередь, специфическое обследование включало анализ данных аллергологического анамнеза, кожное тестирование с неинфекционными аллергенами, а также исследование уровня общего и специфических IgE. Все пациенты по поводу основного заболевания получали курс аллерген-специфической иммунотерапии. При этом подкожный вариант иммунотерапии был назначен 348 (74%) детям с использованием водно-солевых экстрактов аллергенов (производитель филиал АО НПО «Микроген», Ставрополь), из них 300 (64%) пациентов иммунотерапию получали по классической схеме с этапами достижения максимальной терапевтической дозы и поддерживающей терапии. У 48 (10,2%) детей был использован ускоренный метод подкожной иммунотерапии, в рамках которого на этапе наращивания дозы инъекции проводились в условиях стационара с частотой 3 раза в день. В последующем этап поддерживающей терапии осуществляли амбулаторно. При этом 164 (34,8%) детям была назначена подкожная иммунотерапия аллергенами пыльцы деревьев, 136 (28,9%) – аллергенами сорных трав, 19 (4%) – аллергенами луговых трав и 29 (6,2%) – аллергенами клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*).

В свою очередь, сублингвальный вариант иммунотерапии осуществлялся у 123 (26%) детей с применением стандартизованных высокодозных лечебных аллергенов производства компании Stallergenes (Франция). Сталораль «Аллерген пыльцы березы» получали 76 (16,1%) детей, Оралейр «Аллерген пыльцы луговых трав» и Сталораль «Аллерген клещей» – 40 (8,5%) и 7 (1,5%) детей соответственно. Длитель-

ность курса аллерген-специфической иммунотерапии как при подкожном, так и при сублингвальном методах введения аллергенов составляла 5 лет.

Оценку эффективности терапии проводили с использованием валидизированных опросников и шкал, рекомендованных к применению EAACI. Так, у пациентов с аллергическим ринитом эффективность иммунотерапии оценивали с помощью валидизированной шкалы CSMS (Combined symptom medication score), содержащей вопросы о частоте, степени выраженности основных симптомов заболевания, а также потребности в использовании медикаментозной терапии. При этом снижение балльных оценок комбинированной шкалы свидетельствовало об уменьшении количества симптомов ринита и потребности в лекарственной терапии. В свою очередь, у пациентов с бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом для оценки эффективности иммунотерапии нами был применен опросник CARAT10 (Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test), который позволяет оценить степень выраженности симптомов, связанных с атопической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, потребность в увеличении медикаментозной терапии. При этом показателем положительной динамики течения заболевания служит повышение балльных оценок по данному опроснику [17].

Отдельным этапом нашего исследования было определение уровня некоторых цитокинов в сыворотке крови у 86 пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. Уровни IL-4, IL-13, IFN- γ , IL-12, IL-10 и TGF- β измеряли с помощью ELISA в соответствии с протоколами производителя («IL-13 ELISA kit», «Bender MedSystems», Вена, Австрия, Европа; «IL-12 ELISA kit ThermoFisher Scientific», «BMS238HS», Уолтем, Массачусетс, США; «TGF- β ELISA kit DRG Instruments», Марбург, Германия; «IL-4, IL-10, IFN- γ – ELISA kit», Вектор-Бест, Кольцово, Россия) исходно и через год от начала аллерген-специфической иммунотерапии.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программного пакета Statistica 10.0. Проверку на нормальность распределения признака осуществляли с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Выполняли описательный и сравнительный анализ. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения (M), стандартное отклонение (SD), а также расчет медианы и квартилей ($Me [Q1; Q3]$) для ненормально и несимметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по Z-критерию Манна–Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05. Достоверность различий между связанными выборками оценивали с помощью критерия Вилкоксона [18–20].

Результаты и обсуждение

Анализ данных медицинской документации показал, что среди наблюдаемых пациентов легкое течение аллергического ринита наблюдалось у 164 (17,3%), течение средней степени тяжести – у 248 (53%), тяжелое течение – у 59 (12,3%). У 82 пациентов аллергический ринит сочетался с проявлениями атопической бронхиальной астмы: у 62 (13,2%) детей диагностирована персистирующая бронхиальная астма легкого течения, а у 20 (4,2%) – средней степени тяжести. Важно отметить, что на момент назначения аллерген-специфической иммунотерапии у всех пациентов бронхиальная астма имела контролируемое течение, что, как известно, служит одним из критериев возможности инициации данного метода лечения. Анализ данных аллергологического обследования показал, что значительное число пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой имело сочетанную сенсibilизацию к группе пыльцевых и бытовых аллергенов, а также проявления полиаллергии. Это имело значение в выборе аллергена для аллерген-специфической иммунотерапии.

Данные оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии, полученные у детей с аллергическим ринитом, находящихся на подкожной иммунотерапии, отражали высокий исходный уровень выраженности клинических проявлений ринита по шкале CSMS – 2,2 [1,9; 2,6] балла. Исходная оценка по шкале CSMS отражает выраженность клинических проявлений ринита: заложенность носа, зуд полости носа, чихание и интенсивность ринореи. При этом уже после первого года подкожной аллерген-специфической иммунотерапии средняя оценка уменьшилась в 2 раза и составила 1,75 [1,15; 2,3]

балла, а после второго года лечения – 1,45 [1,0; 2,2] балла. Уменьшение выраженности клинических проявлений аллергического ринита на фоне подкожной иммунотерапии у детей продолжалось и по окончании 3-го года лечения, оценка по шкале CSMS составила 1,0 [0,0; 2,2] балла. После 4-го и 5-го годов лечения у детей также отмечались минимальные проявления основных симптомов ринита. Средняя оценка по шкале CSMS после 4-го и 5-го годов подкожной аллерген-специфической иммунотерапии составила 1,7 [1,0; 2,2] и 1,0 [0,0; 2,0] балла соответственно ($p=0,001$ для различий результатов опросника CSMS по годам; рис. 1, а).

Положительная динамика симптомов аллергического ринита наблюдалась также на фоне сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии, однако исходно в этой подгруппе пациентов проявления аллергического ринита были более выраженными, чем у детей, получавших подкожную иммунотерапию. Так, средняя оценка по шкале CSMS исходно у пациентов составила 4,33 [3,8; 4,7] балла. Уже через год на фоне сублингвальной иммунотерапии средняя оценка значительно снизилась до 2,0 [1,0; 3,17] балла и продолжала снижаться на 2-й год лечения до 2,0 [0,8; 2,95] балла. Положительная динамика отмечалась и к концу 3-го года сублингвальной иммунотерапии, когда оценка по шкале CSMS составила 1,0 [0,17; 2,5] балла, а по окончании 4-го года – 0,0 [0,0; 1,0]. После 5-го года сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии у детей полностью отсутствовали симптомы аллергического ринита, в результате чего средняя оценка по шкале CSMS достигла 0. Как и в группе подкожной иммунотерапии, нами зафиксирована достоверность различий результатов по шкале CSMS по годам (рис. 1, б).

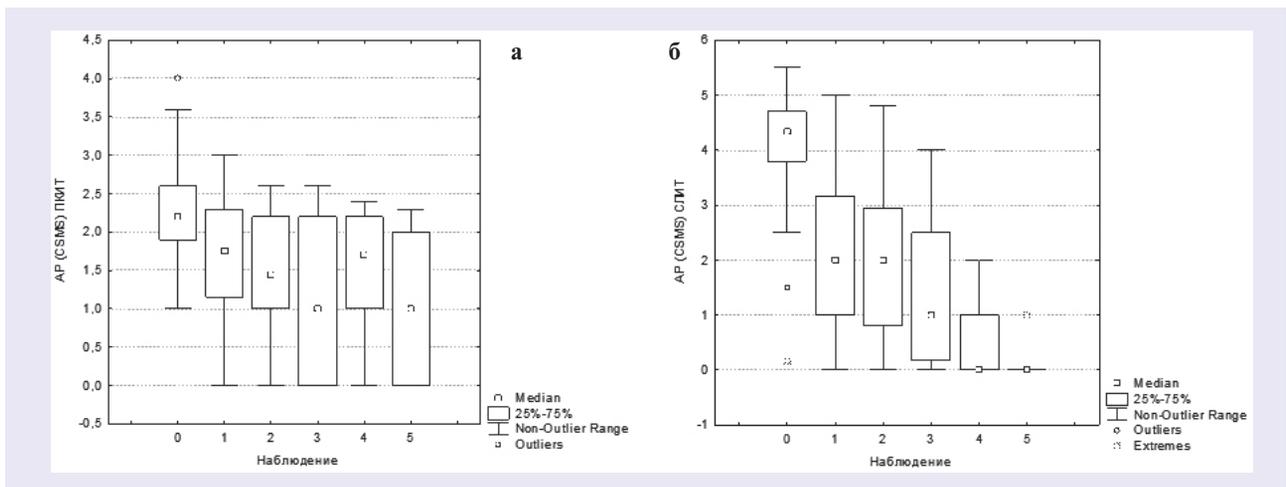


Рис. 1. Среднее арифметическое балльной оценки по шкале CSMS у детей с аллергическим ринитом (AP), находящихся на подкожной (а) и сублингвальной (б) иммунотерапии в течение 5 лет.

ПКИТ – подкожная иммунотерапия; СЛИТ – сублингвальная иммунотерапия.

Fig. 1. Estimation of the arithmetic mean CSMS score in children with allergic rhinitis, who have been on subcutaneous immunotherapy (a) and on sublingual immunotherapy (б) for 5 years.

ПКИТ – subcutaneous immunotherapy; СЛИТ – sublingual immunotherapy.

С целью оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с бронхиальной астмой и сопутствующим аллергическим ринитом применяли опросник CARAT10, увеличение балльных оценок по которому служило показателем положительной динамики заболевания. Анализ результатов показал, что у пациентов, получавших подкожную иммунотерапию, исходно средняя оценка по опроснику соответствовала 24 [21; 26] баллам. Однако уже после 1-го года иммунотерапии отмечалось значительное уменьшение клинических проявлений как бронхиальной астмы, так и аллергического ринита, что отражалось в оценках по опроснику CARAT10 – 27 [26; 28] баллов, а после 2-го года лечения – 28 [27; 28] баллов. Достигнутый результат сохранялся и в последующие годы. После 3-го и 4-го года применения подкожной аллерген-специфической иммунотерапии средняя оценка по опроснику CARAT10 составила 29 [28; 29] и 29 [29; 29] баллов соответственно, а после 5-го года – 30 [29; 30] баллов. Кроме того, зафиксирована достоверность различий результатов опросника CARAT10 по годам (рис. 2, а).

В целом сопоставимые результаты мы наблюдали и у детей с сочетанной патологией, находящихся на сублингвальной варианте аллерген-специфической иммунотерапии. В этой группе исходно средняя оценка по опроснику CARAT10 составила 20 [17; 24] баллов. Через год лечения она увеличилась до 28 [24; 30] баллов. По окончании 2-го года лечения у детей наблюдалась еще более значимая динамика клинических симптомов: оценка по опроснику CARAT10 достигла 28 [26; 30] баллов, а по окончании 3, 4 и 5-го годов применения сублингвальной иммунотерапии симптомы практически полностью регрессировали и оценки по опроснику CARAT10

составили 29 [29; 30], 29 [29; 30] и 29 [29; 30] баллов соответственно (рис. 2, б).

Таким образом, и подкожный и сублингвальный варианты иммунотерапии имеют высокую клиническую эффективность как у детей с изолированным аллергическим ринитом, так и в случае сочетания бронхиальной астмы и аллергического ринита. При этом отмечается хорошая переносимость терапии. В нашем исследовании при проведении подкожной иммунотерапии локальные реакции в форме гиперемии, отека или зуда в месте инъекции отмечались только у 6 (1,3%) детей. Локальные реакции в случае применения сублингвального варианта аллерген-специфической иммунотерапии, проявляющиеся зудом, жжением в полости рта, чувством першения, а также отека слизистой оболочки ротовой полости или языка, выявлены у 5 (1%) детей. Системных реакций у пациентов обеих групп не зафиксировано.

Одновременно с оценкой динамики клинической симптоматики на фоне аллерген-специфической иммунотерапии в сыворотке крови пациентов исходно и через 1 год от начала лечения определяли цитокины лимфоцитов Th1 (IFN- γ , IL-12), лимфоцитов Th2 (IL-4 и IL-13), а также противовоспалительные супрессорные цитокины IL-10, TGF- β в качестве лабораторных биомаркеров терапевтической эффективности иммунотерапии. Согласно данным литературы именно в этот период происходит достоверное изменение уровня цитокинов, которые косвенно могут отражать функциональную активность иммунокомпетентных клеток [16]. Исследования показали, что уровень IL-4 и IL-13 исходно составил $3,44 \pm 2,78$ и $10,97 \pm 19,2$ пг/мл соответственно. После 1-го года аллерген-специфиче-

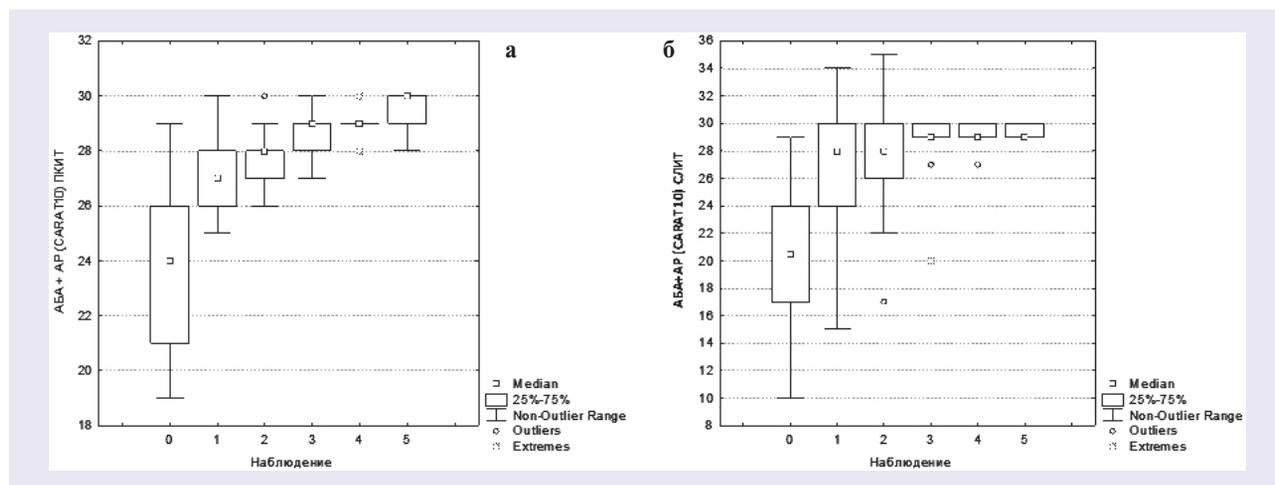


Рис. 2. Среднее арифметическое балльной оценки по опроснику CARAT-10 у детей с сочетанием бронхиальной астмы (АБА) и аллергического ринита (АР), находящихся на подкожной (а) и сублингвальной (б) иммунотерапии в течение 5 лет.

ПКИТ – подкожная иммунотерапия; СЛИТ – сублингвальная иммунотерапия.

Fig. 2. Estimation of the mean arithmetic CARAT-10 score in children with a combination of atopic asthma and allergic rhinitis, who have been on subcutaneous immunotherapy (a) and on sublingual immunotherapy (б) for 5 years.

ПКИТ – subcutaneous immunotherapy; СЛИТ – sublingual immunotherapy.

ской иммунотерапии нами отмечено статистически значимое снижение уровня IL-4 до $0,53 \pm 0,88$ пг/мл ($p=0,07$) при этом отмечалась тенденция к повышению уровня IFN- γ . Так, если исходно уровень IFN- γ составил $0,35 \pm 0,1$ пг/мл, то через год от начала терапии его он повысился до $2,3 \pm 0,9$ пг/мл, хотя достоверности полученных изменений не выявлено. В то же время уровень IL-13 и IL-12 на фоне лечения практически не изменялся: исходные уровни IL-13 составляли $13,75 \pm 19,2$ пг/мл, а через год от начала иммунотерапии — $13,75 \pm 20$ пг/мл. Аналогичные данные получены и в отношении IL-12, уровни которого исходно и через год после начала лечения были практически одинаковыми: $11,94 \pm 24,3$ и $11,47 \pm 17,39$ пг/мл соответственно. Исходные уровни противовоспалительных цитокинов IL-10 соответствовали $7,42 \pm 3,2$ пг/мл, а TGF- β — $89,2 \pm 7,3$ пг/мл, при этом после 1-го года аллерген-специфической иммунотерапии отмечалось достоверное увеличение уровня указанных цитокинов

до $12,77 \pm 4,7$ и $91,2 \pm 18,4$ пг/мл соответственно ($p=0,07$), что косвенно может свидетельствовать об активации аллерген-специфических T- и B-регуляторных клеток T-reg и B-reg.

Заключение

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать вывод, что аллерген-специфическая иммунотерапия — высокоэффективный метод лечения детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, позволяющий добиться контроля заболевания при сокращении объема медикаментозной терапии. Полученная динамика уровня исследованных цитокинов на фоне иммунотерапии косвенно свидетельствует о повышении функциональной активности T- и B-регуляторных клеток T-reg и B-reg при снижении активности Th2-лимфоцитов. Это может указывать на реконструкцию иммунного ответа и возможность обеспечения болезнь-модифицирующего эффекта.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Akdis C.A., Agache I. Global atlas of allergy. Published by EAACI, 2014; 388
2. Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., Lockey R.F., Blaiss M. The WAO White book on allergy. 2013; 20
3. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Клинические рекомендации. Аллергология и клиническая иммунология. М.: издательство ГЕОТАР-Медиа, 2019; 302–316. [Haïtov R.M., I'ina N.I. Clinical guidelines. Allergology and Clinical Immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; 302–316. (in Russ.)]
4. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. J Allergy Clin Immunol 2017; 140(4): 950–958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
5. Agache I., Akdis C.A., Chivato T., Hellings P., Hoffman-Sommergruber K., Jutel M. EAACI White paper on Research, Innovation and Quality Care. Published by EAACI, 2018; 166
6. GINA. Global Initiative for Asthma/Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 20.06.2021.URL: <https://ginasthma.org>
7. Bousquet J., Schunemann H.J., Akdis T., Bachert C., Erhola M., Hellings P.W. et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. J Allergy Clin Immunol 2020; 145(1): 70–80. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.049
8. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. 2020. [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 20.06.2021. URL: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis [Allergic rhinitis. Clinical guidelines. 2020. (in Russ.)]
9. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество МЗ РФ, 2019. [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 20.06.2021.URL: https://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf. [Bronchial asthma. Clinical guidelines. Russian Respiratory Society Ministry of Health of the Russian Federation, 2019. (in Russ.)]
10. Arasi S., Corsello G., Villani A., Pajno G.B. The future outlook on allergen immunotherapy in children: 2018 and beyond. Ital J Pediatr 2018; 44(1): 80. DOI: 10.1186/s13052-018-0519-4
11. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A., Ansotegui I.J., Durham S.R., Gerth van Wijk R. et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. Allergy 2018; 73(4):765–798. DOI: 10.1111/all.13317
12. Halken S., Larenas-Linnemann D., Roberts G., Calderón M.A., Angier E., Pfaar O. et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: prevention of allergy. Pediatr Allergy Immunol 2017; 28(8): 728–745. DOI: 10.1111/pai.12807
13. Rudman Spergel A.K., Minnicozzi M., Wheatley L.M., Toggias A. Is Allergen Immunotherapy in Children Disease Modifying? A Review of the Evidence. Curr Allergy Asthma Rep 2018; 18(9): 47. DOI: 10.1007/s11882-018-0801-y
14. Shamji M.H., Layhadi J.A., Sharif H., Penagos M., Durham S.R. Immunological Responses and Biomarkers for Allergen-Specific Immunotherapy Against Inhaled Allergens. J Allergy Clin Immunol 2021; 9(5): 2213–2198. DOI: 10.1016/J.JAIP.2021.03.029
15. Shamji M.H., Kappen M., Akdis E., Jensen-Jarolim E.K., Knol E.F., Kleine-Tebbe J. et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. Allergy 2017; 72(8): 1156–1173. DOI: 10.1111/all.13138
16. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. World Allergy Organ J 2015; 8: 1–12. DOI: 10.1186/s40413-015-0063-2
17. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R., Bonini S., Bousquet J., Canonica G.W. et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. Allergy 2014; 69: 854–867. DOI: 10.1111/all.12383
18. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998; 459. [Glanc S. Biomedical statistics. Moscow: Praktika, 1998; 459. (in Russ.)]
19. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М.: МедиаСфера, 2002; 312. [Rebrova O.Yu. Statistical

analysis of medical data. Application Package Application Statistics. Meditsina: MediaSfera, 2002; 312. (in Russ.)]

20. Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клини-

ческой фармакологии. Казань: Медицина, 2006; 373. [Hafiz'yanova R.H., Burykin I.M., Aleeva G.N. Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology. Kazan': Meditsina, 2006; 373. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

Источник финансирования:

Работа выполнена при поддержке гранта Международного научного совета для молодых ученых Казанского государственного медицинского университета.

*Source of financing:
This work was supported by a grant from the International Scientific Council for young scientists of Kazan State Medical University.*

Конфликт интересов:

Авторы подтверждают отсутствие иных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

*Conflict of interest:
The authors confirm that they have no other conflicts of interest, which should be reported.*

Варикозное расширение вен у подростков: проспективное когортное исследование

Л.М. Миролюбов^{1,2}, И.Н. Нурмеев^{1,2}, В.И. Морозов^{1,2}, М.А. Зыкова², А.Л. Миролюбов³

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

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

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

Varicose veins in adolescents: a prospective cohort study

L.M. Mirolyubov^{1,2}, I.N. Nurmeev^{1,2}, V.I. Morozov^{1,2}, M.A. Zyкова², A.L. Mirolyubov³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

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

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

В статье изложен опыт диагностики и лечения хронических заболеваний вен нижних конечностей у 164 пациенток женского пола. Цель исследования. Изучение результатов диагностики и лечения варикозного расширения вен в группе лиц женского пола подросткового и взрослого возраста.

Характеристика пациентов и методы исследования. Проведено проспективное исследование с анализом состояния группы детей подросткового возраста и результатами обследования лиц той же группы спустя 5 лет (взрослая часть исследования). В диагностике применены клинический осмотр (оценка заболевания по классификации CEAP), ультразвуковые исследования, телефонные опросы. При повторном обследовании пациенток отмечены хорошие отдаленные результаты лечения. Повторных операций не было.

Результаты. Согласно данным пятилетнего наблюдения вмешательства в изучаемой группе были выполнены в 4 (4%) случаях. Доля вылеченных пациенток осталась без достоверных изменений.

Выводы. 1. Для флебологии детского возраста характерно преобладание неосложненных форм варикозного расширения вен при одновременной высокой озабоченности заболеванием пациента и родителей. 2. Своевременно выполненные хирургические и лазерные вмешательства и назначенная программа нехирургического лечения позволяют добиться стойкого улучшения у большинства пациенток с хорошими отдаленными результатами. 3. Наблюдение за пациентками с хроническими заболеваниями вен при переходе их во взрослую возрастную группу показывает сохранение хороших результатов у большинства обследованных.

Ключевые слова: дети, подростки, варикоз, расширение вен, лазерная коагуляция, склеротерапия, склерозирование, качество жизни.

Для цитирования: Миролюбов Л.М., Нурмеев И.Н., Морозов В.И., Зыкова М.А., Миролюбов А.Л. Варикозное расширение вен у подростков: проспективное когортное исследование. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 183–187. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-183-187

The article describes the experience of diagnostics and treatment of chronic diseases of the veins of the lower extremities in 164 female patients.

Objective. To study the results of diagnosis and treatment of varicose veins in adolescent and adult females.

Patient characteristics and research methods. The authors carried out a prospective study, they analyzed health condition of a group of adolescents and examined this group in 5 years later (the adult part of the study). The authors used clinical examination for diagnostics (disease assessment according to CEAP classification), ultrasound examinations, telephone interviews. Re-examination of the patients showed good long-term results of treatment. There were no re-operations.

Results. According to the data of a five-year follow-up, interventions were performed in 4 (4%) cases in the study group. The proportion of cured patients remained without significant changes.

Conclusion. 1. Phlebology of childhood is characterized by the predominance of uncomplicated forms of varicose veins, with a simultaneous high concern about the disease of the patient and parents. 2. Timely surgical and laser interventions and the prescribed non-surgical treatment program allow achieving a lasting improvement in the majority of patients with good long-term results. 3. Observation of patients with chronic venous diseases during their transition to the adult age group shows the preservation of good results in the majority of cases.

Key words: children, adolescents, varicose veins, laser coagulation, sclerotherapy, quality of life.

For citation: Mirolyubov L.M., Nurmeev I.N., Morozov V.I., Zyкова M.A., Mirolyubov A.L. Varicose veins in adolescents: a prospective cohort study. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 183–187 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-183-187

© Коллектив авторов, 2021

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

Нурмеев Ильдар Наилевич — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Казанского государственного медицинского университета, врач-хирург Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-1023-1158
e-mail: nurmeev@gmail.com

Морозов Валерий Иванович — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии

Казанского государственного медицинского университета, врач-хирург Детской республиканской клинической больницы,
ORCID: 0000-0001-5020-1343

Зыкова Мария Александровна — врач-детский хирург Детской республиканской клинической больницы,
ORCID: 0000-0002-1237-3547

420138 Казань, ул. Оренбургский тракт, д.140

Миролюбов Алексей Леонидович — врач-акушер-гинеколог Университетской клиники Казанского (Приволжского) федерального университета
420043 Казань, ул. Чехова, д. 1 А

Хронические заболевания вен в современном мире – серьезная социальная, мультидисциплинарная медицинская и экономическая проблема. Опубликованные в последних годы данные свидетельствуют о росте числа случаев заболевания, в том числе среди детского населения [1–4]. Необходимость хирургического лечения общепризнана [5, 6]. Отмечается тенденция к широкому внедрению малоинвазивных способов вмешательств (лазерные и химические способы устранения вен) [7, 8]. В том числе в детскую практику внедряется склерозирующее лечение вен и эндоваскулярная лазерная коагуляция [9–11]. Как и среди взрослых пациентов, среди детей преобладают лица женского пола [2]. Генетическая предрасположенность к возникновению патологии вен обуславливает преобладание в развитии болезни в различных возрастных группах [12]. Исследований катанеза педиатрических пациентов женского пола с варикозным расширением вен не проводилось. Внимание изучению детского анамнеза у взрослых пациентов традиционно не уделяется. Следовательно, в проблеме диагностики и хирургического лечения хронических заболеваний вен в детском и подростковом возрасте есть ряд нерешенных вопросов, указывающих на необходимость проведения специальных исследований.

Цель исследования: проспективное изучение результатов диагностики и лечения варикозного расширения вен в группе лиц женского пола подросткового и взрослого возраста.

Характеристика пациентов и методы исследования

В исследование включили 164 девочек, находившихся на обследовании и лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии Детской республиканской клинической больницы МЗ РТ за период с 2005 по 2015 г. Возраст пациентов на этапе педиатрического обследования составлял $14,3 \pm 3$ года (от 13 лет до 17 лет 11 мес). В последующем пациенты этой группы были под наблюдением авторов статьи вплоть до взрослого этапа обследования в 2018–2020 гг.

Дизайн исследования. В настоящем исследовании оценены результаты диагностики в двух условных временных точках в одной и той же группе пациентов. Первое (педиатрическое) было выполнено в рамках программы лечения детей и подростков с заболеваниями вен (Грант президента РФ 2013–2014 гг.). Второе (взрослое) было проведено в той же группе спустя 5 лет (2018–2020 гг.).

Критериями включения в исследование были женский пол, наличие видимого расширения вен нижних конечностей.

Критерии исключения: пороки развития венозной системы с обструктивным поражением глубоких вен; посттромботический синдром с вторично измененными поверхностными венами.

Основные жалобы пациентов при первичном (педиатрическом) обследовании больных представлены в табл. 1. В детском возрасте пациенты чаще отмечали жалобы на расширение вен на ногах, несколько реже – на онемение и отечность. Во всех случаях выраженность и распространенность хронических заболеваний вен оценивали согласно международной классификации CEAP (Clinical Etiological Anatomical Pathophysiological) от 1994 г. Для оценки качества жизни был применен модифицированный опросник, представляющий собой адаптацию «взрослого» теста CIVIQ 20 для получения достоверных показателей при работе с детским контингентом [10].

Результаты

Распределение пациентов согласно классификации CEAP при первичном обследовании отражено в табл. 2. У 17 (10,4%) пациентов отмечали врожденный характер хронического заболевания вен (Ec), что подтверждалось сроками появления первых симптомов и соответствующим анамнезом.

Всем 164 больным проводилось лечение, из них 56 (34,1%) выполнены хирургические вмешательства и/или малоинвазивные лечебные процедуры. Необходимо отметить, что у всех пациенток в качестве начальной тактики лечения была амбулаторно применена консервативная программа: флеботони-

Таблица 1. Распределение больных по жалобам при первичном обращении (n=164)

Table 1. Distribution of patients by complaints at the initial visit (n=164)

Жалоба	Число обследованных	
	абс.*	%
Видимое расширение вен на ногах	164	100,0
Боль в ногах	23	14,0
Отечность нижних конечностей	30	18,3
Судороги в ногах	22	13,4
Онемение	59	36,0

Примечание. * – в ряде случаев отмечали 2 различные жалобы и более.

Таблица 2. Распределение больных согласно классификации CEAP, 1994 (n=164)

Table 2. Distribution of patients according to the CEAP classification, 1994 (n=164)

Степень	Число обследованных	
	абс.	%
C ₁ EpAsPr	123	75,0
C ₂ EpAsPr	25	15,2
C ₂ EcAsPr	5	3,1
C ₁ EcAsPr	11	6,7
Всего	164	100

ческий препарат внутрь (диосмин), местное лечение (троксерутин) и компрессионная терапия (колготы/чулки и/или эластичный бинт). Распределение пациентов по видам лечения дано в табл. 3.

Среди выполненных вмешательств впервые в отечественной детской хирургической практике применена эхо-склеротерапия. У некоторых пациенток применяли комбинацию двух и более различных вариантов вмешательств. Показанием к выполнению флебэктомии и эндовазальной лазерной коагуляции (ЭВЛК) считали хронические заболевания вен типа C₂ErAsPr при выявленном по данным ультразвукового исследования патологическом рефлюксе; чрескожную лазерную коагуляцию Nd:YAG-лазером и микропенную склеротерапию выполняли при C₁ErAsPr в случае, если заболевание вен представляет собой косметический дефект (рис. 1). К завершению исследования в 2013–2014 гг. у 78 (47,6%) пациентов отмечено отсутствие видимых патологических вен на нижних конечностях в сочетании с купированием симптомов венозной недостаточности.

Согласно данным катамнеза консервативной программы профилактики и лечения придерживались все пациенты. Оперированы в последующие 5 лет 4 (4%) пациента (табл. 4). Как следует из таблицы,

в последующие годы всем пациенткам было проведено профилактическое лечение (компрессионная терапия, флеботоники и местное мазевое лечение). Оперированные пациентки получали консервативное лечение в рамках комплексной программы.

В 2 (2%) случаях пациентки перенесли беременность. У одной из них отмечено прогрессирующее симптоматики хронического заболевания вен (тяжесть в ногах, расширение подкожных вен).

В табл. 5 отражены результаты обследования пациенток при повторном (взрослом) обследовании. Согласно полученным данным удовлетворенность своим внешним видом и самочувствием высказала 41 (40,6%) обследованная (рис. 2). Все пациентки продолжают находиться под наблюдением сосудистого хирурга.

Первое (педиатрическое) обследование показало, что чаще всего пациенты обращались с просьбой устранить косметический дефект типа C₁ErAsPr (CEAP) – ретикулярные расширенные вены подкожной системы, первичного характера. Родители пациентов были озабочены наличием «любого» вида расширения вен, обращения сопровождалась требованием «полного» излечения.

Таблица 3. Распределение больных по видам и технологиям проведенного лечения (n=164)

Table 3. Distribution of patients by type and technology of treatment (n=164)

Вид лечения	Число обследованных	
	абс.*	%
Консервативная программа лечения	164	100
Традиционная флебэктомия (перевязка, пересечение устья + стриппинг вены)	22	13,4
Минифлебэктомия	8	4,9
Nd:YAG лазер 1064 нм, чрескожный доступ	18	11
Nd:YAG лазер 1064 нм, эндоваскулярный доступ	1	0,6
Nd:YAG лазер, эндоваскулярный доступ + перевязка устья большой подкожной вены	3	1,8
Компрессионная склеротерапия	2	1,2
Компрессионная эхо-склеротерапия	1	0,6
Компрессионная склеротерапия, стволовая	1	0,6
Источник широкополосного света IPL, 560 нм	3	1,8

Примечание. * – в ряде случаев сочетали два и более различных вида лечения.

Таблица 4. Распределение больных по видам и технологиям проведенного лечения (n=101)

Table 4. Distribution of patients by types and technologies of treatment (n=101)

Вид лечения	Число пролеченных	
	абс.	%
Консервативная программа лечения, без комбинации с хирургическими вмешательствами	97	96
Традиционная флебэктомия (перевязка, пересечение устья + стриппинг вены)	1	1
Традиционная флебэктомия + минифлебэктомия	1	1
Эндовазальная лазерная облитерация вен, эндоваскулярный доступ	1	1
Компрессионная склеротерапия	1	1



Рис. 1. Варикозно трансформированная подкожная вена нижней конечности у подростка, C_2 EpAsPr по CEAP. Показано удаление/лазерная коагуляция.

Fig. 1. Varicose transformed saphenous vein of the lower limb in a teenager, C_2 EpAsPr according to CEAP. Removal / laser coagulation is indicated.

Последующие 5 лет характеризовались тем, что у пациенток завершался период активного роста организма. Изменение относительно исходного числа 78(47,6%) здоровых пациентов на момент завершения педиатрического этапа носит недостоверный характер ($p=0,309$). В целом при переходе во взрослый возрастной контингент у обследованных пациентов отмечалась стабильность состояния.

В связи с этим качество жизни пациентов не претерпело ухудшения. Тактика избирательных хирургических вмешательств и всеобщего консервативного лечения позволила улучшить качество жизни во всех группах пациентов. Оценка качества жизни CIVIQ20 в виде теста самооценки при детском и взрослом обследованиях выявила отсутствие достоверных различий по результатам ($p>0,05$).

Показательна динамика жалоб пролеченных пациентов. Во всех случаях выполнения хирургических вмешательств и инвазивных процедур пациенты были переведены в класс C_0 и полученные результаты можно оценить как хорошие. Эти результаты сохранились у всех. Повторные вмешательства в связи с рецидивным течением заболевания не выполнялись. Осложнений лечения не отмечено.

У 7 (6,9%) пациентов сохраняются боли в ногах и отечность нижних конечностей. Все пациенты продолжают получать консервативную программу лечения и находятся под наблюдением. Необходимо отметить, что при «взрослом» обследовании констатирован более прагматичный подход пациенток к заболеванию с осознанием перманентности болезненного состоя-

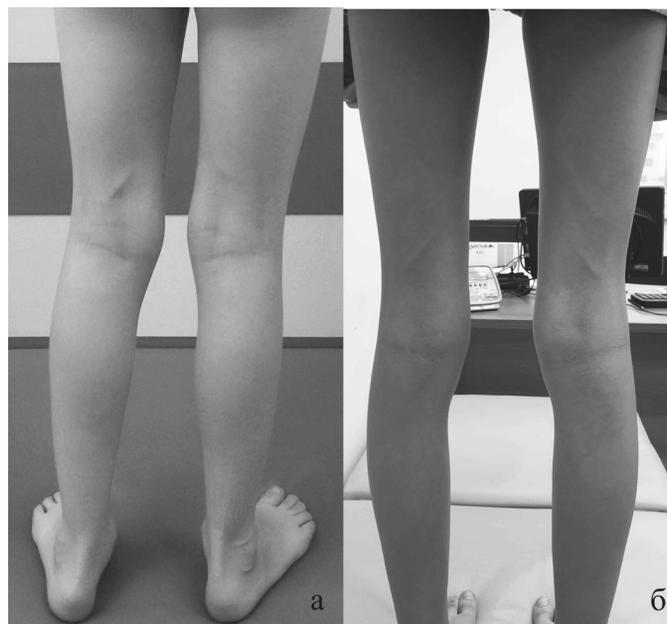


Рис. 2. Единичная подкожная вена задней поверхности бедра у ребенка (а) и в подростковом возрасте (б). Ведется наблюдение в динамике.

Fig. 2. A single subcutaneous vein of the posterior surface of the thigh in a child (a) and in adolescence (b). The observation is carried out.

Таблица 5. Распределение больных согласно классификации CEAP, 1994 ($n=101$)

Table 5. Distribution of patients according to the CEAP classification, 1994 ($n=101$)

Степень	Число обследованных	
	абс.	%
Жалоб/симптомов нет	41	40,6
C_1 EpAsPr	45	44,6
C_2 EpAsPr	9	8,9
C_2 EcAsPr	2	2,0
C_1 EcAsPr	4	4,0
Всего	164	100

ния и отсутствием необходимости полного устранения незначительно расширенных вен.

Обсуждение

Результаты проведенного лечения показали тенденции в развитии варикозной болезни в группе пациентов женского пола на протяжении перехода во взрослую жизнь. Сходством при проведенных обследованиях оказалось преобладание начальных стадий заболевания. Не выявлено осложнений в виде варикозного дерматита или язв нижних конечностей. Полагаем, что стабильное течение заболевания связано с проводимым наблюдением за пациентами, соблюдением требований консервативной тактики ведения.

Выполненные в детском возрасте операции по поводу варикозного расширения вен нижних конечностей имели высокую эффективность, реопераций не было. Во время «взрослого» обследования незначительно возросла доля пациентов с клиническими проявлениями данной патологии (без достоверного различия). Для специалистов важно, что консервативная программа лечения позволила добиться стабилизации процесса, и у 40,6% сохраняется «венозное» здоровье.

Таким образом, своевременная индивидуально подобранная тактика ведения пациента-подростка с патологией вен нижних конечностей позволяет получить хорошие отдаленные результаты как в группе хирургического лечения, так и среди получавших нехирургическое лечение.

Выводы

1. Для флебологии детского возраста характерно преобладание неосложненных форм варикозного расширения вен при одновременной высокой озабоченности заболеванием пациента и родителей.

2. Своевременно выполненные хирургические и лазерные вмешательства и использованная программа нехирургического лечения позволяют добиться стойкого улучшения у большинства пациентов с хорошими отдаленными результатами.

3. Наблюдение за пациентами с хроническими заболеваниями вен при переходе их во взрослую возрастную группу показывает сохранение хороших результатов у большинства обследованных.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Бурлева Е.П., Бурлева Н.А. Российская обсервационная программа СПЕКТР: анализ возрастной структуры пациентов с хроническими заболеваниями вен. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2013; 19(2): 67–71. [Burleva E.P., Burleva N.A. Russian observational programme SPEKTR: analysis of age-specific structure of patients with chronic venous diseases. *Angiol Sosud Khir* 2013; 19(2): 67–71. (in Russ.)]
2. Нурмеев И.Н., Миролюбов Л.М., Миролюбов А.Л., Нурмеев Н.Н., Осипов А.Ю., Нурмеева А.Р., Рашитов Л.Ф. Лечение хронических заболеваний вен у детей и подростков. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2016; 22(1): 105–108. [Nurmeev I.N., Mirolyubov L.M., Mirolyubov A.L., Nurmeev N.N., Osipov A.Y., Nurmeeva A.R., Rashitov L.F. Treatment of chronic venous diseases in children and adolescents. *Angiol Sosud Khir* 2016; 22(1): 105–108. (in Russ.)]
3. Callejas J.M., Manasanch J., ETIC Group. Epidemiology of chronic venous insufficiency of the lower limbs in the primary care setting. *Int Angiol* 2004; 23(2): 154–163
4. Константинова Г.Д., Воскресенский П.К., Гордина О.В. Практикум по лечению варикозной болезни. Москва: Профиль, 2006; 188. [Konstantinova G.D., Voskresenskij P.K., Gordina O.V. Workshop on the treatment of varicose veins. Moscow: Profil, 2006; 188. (in Russ.)]
5. Кириенко А.И. Новые технологии лечения ХВН – что об этом думают специалисты? *Флебологическая* 2006; 27: 15. [Kirienko A.I. New technologies for chronic venous insufficiency treatment – what experts think about it. *Flebolimfologiya* 2006; 27: 15. (in Russ.)]
6. Савельев В.С. Флебология. Руководство для врачей. Москва: Медицина, 2001; 664. [Savel'ev V.S. Phlebology. A guide for doctors. Moscow: Meditsina, 2001; 664. (in Russ.)]
7. Schadeck M. Sclerotherapy in children. *Phlebologie* 1992; 45(4): 509–512
8. Raetz J., Wilson M., Collins K. Varicose Veins: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2019; 99(11): 682–688
9. Cavallini A., Marcer D., Bernardini G., Ruffino S.F. Endovenous laser ablation of great saphenous veins performed using tumescent cold saline solution without local anesthesia. *Ann Vasc Surg* 2014; 28(4): 5: 951–956. DOI: 10.1016/j.avsg.2013.11.015
10. Ибрагимов С.В., Нурмеев И.Н., Миролюбов Л.М., Миролюбов А.Л., Нурмеев Н.Н. Качество жизни пациентов при лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей с применением малоинвазивных технологий. *Фундаментальные исследования* 2014; 2: 69–72. [Ibragimov S.V., Nurmeev I.N., Mirolyubov L.M., Mirolyubov A.L., Nurmeev N.N. Quality of life of patients in the treatment of chronic venous insufficiency of the lower extremities using minimally invasive technologies. *Fundamental'nye issledovaniya* 2014; 2: 69–72. (in Russ.)]
11. Rass K., Frings N., Glowacki P., Hamsch C., Gräber S., Vogte T. et al. Comparable effectiveness of endovenous laser ablation and high ligation with stripping of the great saphenous vein: two-year results of a randomized clinical trial (RELACS study). *Arch Dermatol* 2012; 148(1): 49–58. DOI: 10.1001/archdermatol.2011.272
12. Cornu-Thenard A., Boivin P., Baud J.M., De Vincenzi I., Carpentier P.H. et al. Importance of the familial factor in varicose disease. Clinical study of 134 families. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20: 318–326

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Источник финансирования:

Исследование проведено при поддержке гранта Президента Российской Федерации МД-809.2013.7 (исполнители – Нурмеев И.Н., Миролюбов А.Л.).

Source of financing:

The study was supported by the grant of the President of the Russian Federation MD-809.2013.7 (executors – Nurmeev I.N., Mirolyubov A.L.).

Постковидный синдром у детей

С.В. Халиуллина¹, В.А. Анохин¹, Д.И. Садыкова¹, Т.П. Макарова¹, Н.В. Самойлова¹,
Ю.С. Мельникова¹, О.А. Назарова¹, Т.В. Гумарова², Е.Ю. Алатырев², А.М. Винников²,
Л.М. Зиятдинова³

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

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

³ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Post-covid syndrome in children

S.V. Khaliullina¹, V.A. Anokhin¹, D.I. Sadykova¹, T.P. Makarova¹, N.V. Samoylova¹,
Yu.S. Melnikova¹, O.A. Nazarova¹, T.V. Gumarova², E.Yu. Alatyrev², A.M. Vinnikov²,
L.M. Ziyatdinova³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

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

³Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с COVID-19, новое заболевание, информация о котором впервые появилась в апреле 2020 г. Педиатры Великобритании и других стран во время пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) сообщили о случаях госпитализации детей с необычной симптоматикой, проявляющейся прежде всего лихорадкой и мультисистемным воспалением. Некоторые из этих детей были в критическом состоянии с явлениями шока и полиорганной недостаточности, а некоторые имели проявления, похожие на болезнь Кавасаки. Несмотря на то что COVID-19 у детей протекает сравнительно легко, у отдельных «реконвалесцентов» через 2–6 нед появляются симптомы, во многом идентичные проявлениям тяжелых форм новой коронавирусной инфекции у взрослых. В сообщении из собственной практики представлены клинические случаи мультисистемного воспалительного синдрома, развившегося у детей, перенесших острую форму новой коронавирусной инфекции. Авторы обсуждают возможные клинические варианты синдрома, его происхождение и исходы.

Ключевые слова: дети, мультисистемный воспалительный синдром, COVID-19.

Для цитирования: Халиуллина С.В., Анохин В.А., Садыкова Д.И., Макарова Т.П., Самойлова Н.В., Мельникова Ю.С., Назарова О.А., Гумарова Т.В., Алатырев Е.Ю., Винников А.М., Зиятдинова Л.М. Постковидный синдром у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 188–193. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-188-193

Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 is a new disease, information first appeared in April 2020. There were reported cases of hospitalized children with unusual symptoms, manifested primarily by fever and multisystem inflammation from the pediatricians in the UK and other countries during the coronavirus infection pandemic (COVID-19). Some of these children were in critical condition with symptoms of shock and multiple organ failure, and some children had manifestations similar to Kawasaki disease. Despite the fact that COVID-19 in children is relatively easy, some of the «convalescents» after 2–6 weeks develop symptoms largely identical to the manifestations of severe forms of new coronavirus infection in adults. The report presents own clinical cases of multisystem inflammatory syndrome that developed in children after acute form of a new coronavirus infection. The authors discuss the possible clinical variants of the syndrome, its origin and outcomes.

Key words: children, multisystem inflammatory syndrome, COVID-19.

For citation: Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Sadykova D.I., Makarova T.P., Samoylova N.V., Melnikova Yu.S., Nazarova O.A., Gumarova T.V., Alatyrev E.Yu., Vinnikov A.M., Ziyatdinova L.M. Post-covid syndrome in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 188–193 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-188-193

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Халиуллина Светлана Викторовна – д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-7763-5512

e-mail: svekhal@mail.ru

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

ORCID: 0000-0003-1050-9081

Садыкова Динара Ильгизаровна – д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-6662-3548

Макарова Тамара Петровна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-5722-8490

Самойлова Наталья Валерьевна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-3591-1301

Мельникова Юлия Сергеевна – асс. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0001-6633-6381

Назарова Ольга Александровна – к.м.н., доц. кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Казанского государственного медицинского университета, ORCID 0000-0001-9655-9316

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Гумарова Татьяна Васильевна – зав. отделением №8 Республиканской клинической инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова

Алатырев Евгений Юрьевич – зав. отделением анестезиологии-реанимации №2 Республиканской клинической инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова

Винников Александр Михайлович – врач-реаниматолог Республиканской клинической инфекционной больницы им. проф. А.Ф. Агафонова

420033 Казань, ул. Окольная, д. 10

Зиятдинова Лилия Масгутовна – зав. изоляционно-диагностическим отделением Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

В конце апреля 2020 г. специалисты ряда стран Европы и Северной Америки сообщили о тяжелых заболеваниях у детей, проявляющихся лихорадкой и полиорганными изменениями с характерными лабораторными признаками выраженного воспаления [1–3]. Была обнаружена и связь наблюдаемой болезни с перенесенной ранее новой коронавирусной инфекцией, что во всех случаях подтверждалось наличием специфических антител (IgG) в крови пациентов. Острая фаза COVID-19, как показывает практика, у большинства детей протекает достаточно легко, в стертой или даже в субклинической форме. Однако через 2–6 нед у отдельных «реконвалесцентов» появляются симптомы, наблюдаемые в развернутой фазе тяжелых форм (!) новой коронавирусной инфекции у взрослых [1, 3]. Речь в данном случае идет о динамично развивающейся воспалительной реакции с активным вовлечением внутренних органов, в первую очередь сердца. Сложность диагностики такого рода процессов связана, во-первых, с отсутствием опыта работы с подобными пациентами и, во-вторых, с большим разнообразием клинических проявлений, в ряде случаев совпадавших как с признаками болезни Кавасаки, так и с синдромом токсического шока [2].

Мультисистемный воспалительный синдром (в английской аббревиатуре – MIS-C) – манифестный, достаточно яркий в клиническом отношении воспалительный процесс у детей и подростков. ВОЗ 15 мая 2020 г. сформулировала предварительное определение такой формы болезни [4]: лихорадка на протяжении 3 дней или более у ребенка или подростка в возрасте от 0 до 19 лет; а также два симптома из следующих:

- сыпь или двусторонний негнойный конъюнктивит либо признаки воспалительного поражения кожи и слизистых оболочек (полость рта, кисти рук, стопы);
- гипотония или шок;
- признаки дисфункции миокарда, перикардита, вальвулита или другой патологии сердца, в том числе эхокардиографические признаки либо повышение уровня тропонина или NT-proBNP (N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида);
- признаки коагулопатии (уменьшение протромбинового времени, частичного тромбопластинового времени, повышение уровня D-димера);
- острые нарушения функции желудочно-кишечного тракта (диарея, рвота или абдоминальная боль);
- а также:
 - повышение уровня маркеров воспаления, таких как СОЭ, С-реактивный белок или прокальцитонин;
 - а также:
 - отсутствие иных явных причин для возникновения воспаления микробной этиологии, включая бактериальный сепсис, синдром токсического шока,

синдром стрептококкового токсического шока; а также:

- данные, указывающие на COVID-19 (положительный результат ОТ-ПЦР*, теста на определение антигенов либо серологического исследования) либо вероятность контакта с заболевшими COVID-19.

К лабораторным маркерам мультисистемного воспалительного синдрома, позволяющим подтвердить диагноз, эксперты относят также следующие [2, 3]:

- повышение уровня воспалительных маркеров в крови, включая СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), ферритин, лактатдегидрогеназу;
- лимфопению <1000 в 1 мкл, тромбоцитопению <150 тыс. в 1 мкл, нейтрофилию в общем анализе крови;
- повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) или NT-proBNP (pro-BNP), гипонатриемия, повышенные уровни D-димера.

Эксперты рекомендуют госпитализировать и обследовать любого ребенка с подозрением на мультисистемный воспалительный синдром для выявления инфекционной [2] или неинфекционной [1] причины заболевания. Представляем описание двух клинических случаев у пациентов со сходной клинической симптоматикой, перенесших ранее COVID-19.

Клинический случай 1. Мальчик 1 год 8 мес. Ребенок заболел остро с подъема температуры тела до 39,6 °С, «покашливания», появления на туловище, конечностях и лице пятнисто-папулезной и уртикарной сыпи, сопровождающейся зудом (рис. 1). На 3-й день болезни на фоне сохраняющейся высокой лихорадки появились и стали нарастать отеки лица, кистей и стоп, отмечалась яркая гиперемия век, инъекция сосудов склер. Сыпь стала обильной по типу яркой крапивницы (рис. 2). На 4-й день болезни присоединились выраженный отек, сухость и трещины красной каймы губ, появилась кровоточивость слизистой оболочки полости рта, рвота, жидкий стул до 7 раз за сутки. Ребенок стал вялым, капризным, перестал вставать на ноги, жаловался на боли в животе, в связи с чем на 9-й день болезни госпитализирован в Республиканскую клиническую инфекционную больницу Казани.

Состояние при поступлении тяжелое за счет проявлений интоксикации. Ребенок в сознании, вялый, на осмотр реагирует плачем. Менингеальные знаки отрицательные. Очаговой неврологической симптоматики нет. По всему телу обильная сыпь. Лицо, кисти и стопы отечны, кожа дистальных отделов рук и ног гиперемирована. Выраженная гиперемия и отечность обоих век. Температура тела 36,8 °С (на фоне жаропонижающих), частота дыхания 30 в минуту, частота сердечных сокращений 136 уд/мин, насыщение (сатурация) крови кислородом 97%, артериальное

* Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией.

давление 97/58 мм рт.ст. Признаков обезвоживания, дыхательной недостаточности нет. Кашель нечастый, малопродуктивный. Носовое дыхание свободное. При заборе материала для исследования (смыв для определения РНК SARS-CoV-2) появилась умеренная кровоточивость слизистой оболочки носа. Экхимозы в местах инъекций. В зеве яркая разлитая гиперемия, есть участок кровоизлияния в слизистую оболочку твердого неба слева размером 5×5 мм. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. Микрополиадения шейной группы лимфатических узлов. Аускультативно дыхание в легких жесткое, проводится по всем полям, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, негрубый систолический

шум на верхушке. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень +0,5 из-под края реберной дуги, селезенка пальпируется краем. Стул кашицеобразный. Диурез сохранен.

Проведено обследование: в анализах крови: лейкоцитоз до $29,5 \cdot 10^9$ /л, повышение уровня С-реактивного белка до 218,3 мг/л, NT pro-BNP до 513,9 пг/мл и ферритина до 183,21 нг/мл. В то же время концентрация прокальцитонина 0,5 нг/мл, уровень лактата не превышает 1,45 ммоль/л, тропонины, миоглобин, глюкоза, мочевины, креатинина, функциональные пробы печени в пределах возрастной нормы. Среди электролитных нарушений – стойкая гипонатриемия. В коагулограмме на 10-й день болезни обнаружены



Рис. 1. Сыпь у пациента 1 года 8 мес в первые 2 дня заболевания.
Fig. 1. Patient rash in the first two days of illness.

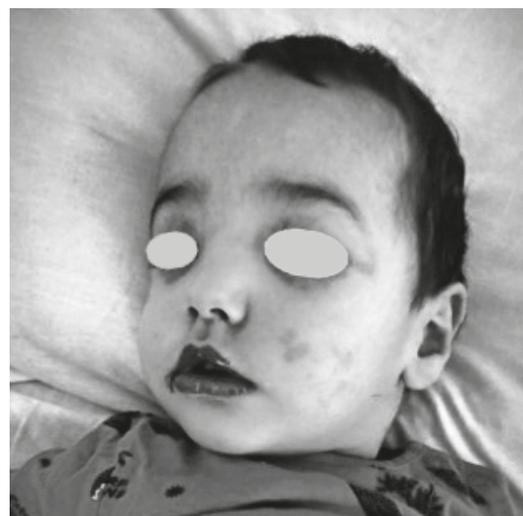


Рис. 2. Изменения на коже на 3–5-й дни болезни.
Fig. 2. Changes in the skin on the third to fifth days of illness.

признаки нарушения свертывающей системы крови, в том числе не характерные для острых фаз COVID-19: протромбиновое время (ПТВ) 31,3 с (норма 9,7–11,8 с), протромбиновый индекс (ПТИ) 35,1% (78,1–123,3%), протромбин по Квику 19,3% (70–120%), международное нормализованное отношение (МНО) 3,14 (0,9–1,27), фибриноген 2,4 г/л (2,2–5,0 г/л), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 28,9 с (21,6–28,7 с), АЧТВ отношение 1,2 (0,8–1,3), тромбиновое время (ТВ) 16,3 с (15,5–19,4 с), D-димер 3202 мкг/л (до 440 мкг/л). В динамике показатели коагулограммы демонстрировали «разнонаправленные» нарушения, но уровень D-димера начал постепенно снижаться и к 20-му дню болезни достиг 544 мкг/л. Исследования крови и мочи роста микрофлоры не выявили.

С учетом эпидемиологической обстановки и клинических особенностей заболевания (лихорадка выше 38 °С более суток) мы протестировали пациента на возможность развития у него мультисистемного воспалительного синдрома. РНК коронавируса в смыве из носоглотки не обнаружена; исследование крови на определение антител к SARS-CoV-2 дало положительный результат – выявлены IgG к нуклеокапсиду вируса, что позволило расценить проявления заболевания как развивающийся Kawasaki-подобный синдром, ассоциированный с COVID-19 [5].

Для дальнейшего наблюдения и лечения пациент был переведен в Детскую республиканскую клиническую больницу, где по результатам эхокардиографического исследования у пациента было выявлено расширение левой коронарной артерии (на расстоянии 4,6 мм от устья) до 3,2 мм (диаметр левой коронарной артерии у устья 1,8 мм). Правая коронарная артерия 2,1 мм, не расширена. Обнаружена жидкость в полости перикарда. При повторном исследовании через 7 дней: расширен основной ствол левой коронарной артерии, в области бифуркации выявлена аневризма, размером 6×6 мм с переходом на устья обеих веток. Дополнительных включений в аневризме нет. Установлен диагноз: Kawasaki-подобный синдром, COVID-ассоциированный. Аневризма левой коронарной артерии. Реактивный перикардит.

Проведено лечение: антикоагулянты (гепарин), дексаметазон, иммуноглобулин, антибиотики, препараты патогенетической и симптоматической терапии. На фоне лечения состояние ребенка с положительной динамикой. Лихорадка и сыпь купированы. Проявлений геморрагического синдрома нет. Ребенок в удовлетворительном состоянии выписан на 35-й день госпитализации.

Клинический случай 2. Мальчик, 4 мес 13 дней. Заболел остро с повышением температуры тела до 39,9 °С, появления заложенности носа, высыпаний на теле, жидкого стула до 4 раз за сутки. Ребенок госпитализирован в Республиканскую клиническую инфекционную больницу Казани. При поступлении

состояние средней тяжести за счет интоксикационного, кишечного и кожного синдромов. В сознании, вялый, плачет. Гемодинамика устойчивая. Менингеальные знаки отрицательные. Очаговой неврологической симптоматики нет. Температура тела 36,8 °С (на фоне жаропонижающих), частота дыхания 34 в минуту, частота сердечных сокращений 120 уд/мин, сатурация кислорода 98%, артериальное давление 95/52 мм рт. ст. Время капиллярной реперфузии < 4 с. Признаков обезвоживания нет. Кожные покровы бледные, на ногах, лице пятнисто-папулезная сыпь, местами сливная. В зеве разлитая гиперемия, миндалины увеличены до I степени, наложений нет. Язык сухой, обложен белым налетом. Губы сухие, потрескавшиеся. Носовое дыхание затруднено, имеется отделяемое серозного характера. Пальпируется шейная группа лимфатических узлов: мелкие, множественные, «цепочкой», эластичные, подвижные, безболезненные. Аускультативно в легких дыхание жесткое, проводится по всем полям, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены. Живот мягкий, умеренно вздут, болезненный в параумбиликальной области. Печень выступает на 1,5–2 см из-под края реберной дуги, край ровный, эластичный. Селезенка не увеличена. Диурез снижен, стул оформлен.

На 7-й день болезни у ребенка сохраняется высокая температура (38–39,6 °С), нарастает сыпь. Наблюдается пятнисто-папулезная сыпь по всему телу, местами сливная, появилась отечность кистей и стоп (рис. 3). Мальчик отказывается от еды, жидкость не пьет. В анализе крови нарастает лейкоцитоз, повышение СОЭ до 48 мм/ч. Установлен предварительный диагноз: острая респираторная вирусная инфекция, тяжелая форма. Вирусная диарея. Болезнь Kawasaki?

На 10-й день болезни у ребенка появилось носовое кровотечение, объемом 140 мл, которое потребовало проведения передней тампонады носа. Отмечена геморрагическая сыпь на теле в виде необильных петехий. В коагулограмме регистрировали следующие показатели: ПТИ 62,7% (78,1–123,3%), МНО 1,25 (0,9–1,27), фибриноген С 1,1 г/л (2,2–5,0 г/л), АЧТВ 27,5 с (21,6–28,7 с), ТВ 18 с (15,5–19,4 с), D-димер 656 мкг/л (до 440 мкг/л). В общем анализе крови гиперлейкоцитоз до $38,4 \cdot 10^9$ /л без значимого нейтрофильного сдвига, тромбоцитоз до 850 тыс., в биохимическом анализе – снижение уровня общего белка до 49,9 г/л, однократный подъем уровня лактатдегидрогеназы до 793 ед/л, рост уровня С-реактивного белка до 66,6 мг/л, при этом уровень ферритина не превышал возрастных значений – 64,8 нг/мл (7–140 нг/мл). Уровень лактата составил 3,97 ммоль/л, прокальцитонин отрицательный.

Определение ДНК/РНК возбудителей острых респираторных вирусных инфекций и энтеровирусов методом ПЦР в смыве из носоглотки дало отрицательный результат; РНК энтеровирусов в кале

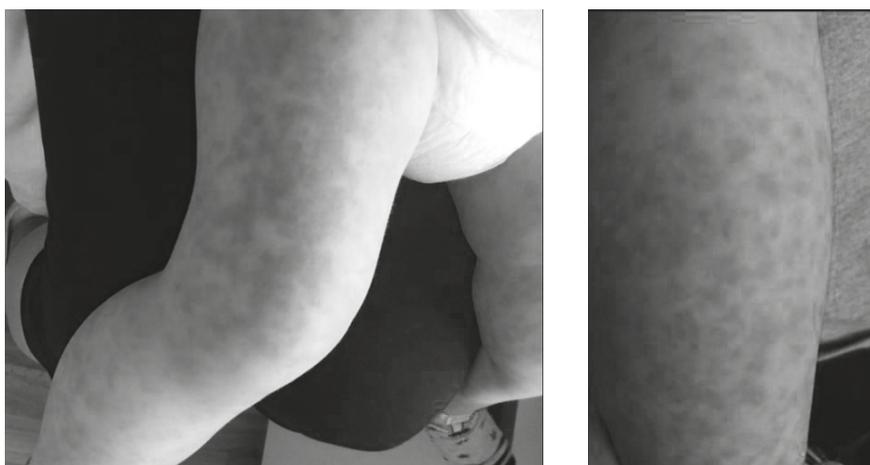


Рис. 3 Сыпь у пациента 4,5 мес в момент поступления в стационар.

Fig. 3. Rash in patient 2 at the time of admission to the hospital.

также не обнаружена; антиген ротавируса методом иммунохроматографического анализа (ИХА) в кале не найден. Отрицательными были результаты исследования кала на патогенную кишечную микрофлору и крови на стерильность. Результат определения РНК SARS-CoV-2 в смывах из носоглотки отрицательный. В крови ребенка обнаружены IgG к SARS-CoV-2.

Полученные клиничко-лабораторные данные пациента соответствуют мультисистемному воспалительному синдрому. Кавасаки-подобный фенотип постковидного синдрома в данном случае исключить невозможно, поэтому ребенок для дальнейшего обследования и лечения переведен в Детскую республиканскую клиническую больницу. При нейросонографии выявлены эхо-признаки расширения наружных ликворных пространств; незначительная асимметрия боковых желудочков. Данные компьютерной томографии головного мозга: очаги патологической плотности, патологического накопления контрастного препарата в веществе головного мозга не обнаружены. Рентгенография органов грудной клетки: легочной рисунок выражен в медиобазальной зоне правого легкого за счет перибронховаскулярных изменений. Электрокардиография: ритм синусовый, частота сердечных сокращений 131 уд/мин; нормальное положение электрической оси сердца; нарушение внутрипредсердной проводимости; повышена электрическая активность миокарда левого желудочка. Эхокардиография: гидроперикард, открытое овальное окно, небольшая митральная и трикуспидальная регургитация.

Проведенное обследование позволило установить клинический диагноз: состояние после COVID-19. Постковидный синдром. Поздняя геморрагическая болезнь новорожденных.

Ребенок получил дезинтоксикационную терапию глюкозо-солевыми растворами, дексаметазон, внутривенный иммуноглобулин, трансфузию свежезамороженной плазмы, антибактериальные препараты

(меропенем), препараты симптоматической терапии. Ребенок был выписан в относительно удовлетворительном состоянии на 26-й день госпитализации.

Обсуждение

Современный опыт работы с детьми, больными COVID-19, показал, что острая фаза болезни, в немалой мере соответствующая вирусному катаральному воспалению дыхательных путей, протекает сравнительно нетяжело. В ряде случаев бессимптомно. Так было и в наших наблюдениях. Мы не смогли установить даты появления первых симптомов и особенности ранних клинических признаков коронавирусной инфекции.

Более драматичная картина наблюдается в последующем. Большинство таких «вновь заболевших», как показывает практика, приходится госпитализировать. У отдельных пациентов наблюдаются полиорганные изменения. Именно это обстоятельство и дало основание описать указанное состояние как мультисистемный воспалительный синдром у детей. В последующем было предложено выделить или, точнее, разделить его на два фенотипа: кавасаки-подобный и неспецифический синдром. Последний, в частности, характеризуется развернутой симптоматикой поражения ряда органов и систем (вовлечение желудочно-кишечного тракта, респираторные и/или неврологические изменения, не укладывающиеся в симптомокомплекс первого варианта — болезни Кавасаки). Исходно оба фенотипа обозначали как единый, моноэтиологичный процесс, связанный только с SARS-CoV-2. Второй обязательной составляющей синдрома стала выраженность системной воспалительной реакции и полиорганность, вовлеченность в процесс нескольких органов, а то и систем. Насколько все перечисленное обязательные составляющие постковидного синдрома? В данном контексте есть смысл обратиться к ряду последних публикаций на эту тему в частности о формировании сходного

с мультисистемным воспалительным синдромом клинического варианта кожно-слизистых поражений при так называемой реактивной кожно-слизистой экзантеме, или, в английской аббревиатуре, *RIME*. Z.E. Holcomb и соавт. [5] сообщили о смешанном варианте поражения всех открытых слизистых оболочек вследствие сочетания новой коронавирусной инфекции и респираторного микоплазмоза. Комбинация анемии и дисгевзии у подростка с многочисленными положительными результатами ПЦР-теста на SARS-CoV-2 и серопозитивностью на микоплазмоз (повышенный титр IgG *M. pneumoniae*) показала, что коронавирус является одной из составляющих смешанной инфекции.

В отечественной и зарубежной литературе поражения кожи и слизистых оболочек микоплазмами описаны ранее [6, 7]. Сравнительно малое по тяжести и распространенности поражение кожи отличаются упомянутый *RIME* от синдромов Стивенса–Джонсона и Лайела (которые также были описаны в связи с инфекцией SARS-CoV-2) [8, 9]. Кроме того, при *RIME* отсутствует (!) выраженная системная симптоматика и воспалительная активность.

Заключение

Таким образом, мультисистемный воспалительный синдром в своем классическом описании

представляет собой всего лишь один из частных вариантов развития post-COVID-19. Состояний в различной мере схожих с мультисистемным воспалительным синдромом мы в ближайшее время будем видеть немало. Сочетанные с герпесвирусными инфекциями, микоплазмозом формы инфекции как в нашем наблюдении, так и по данным литературы, служат, по-видимому, своеобразным базисом, основой формирования всего разнообразия постковидного синдрома.

Очевидно также и то, что любая симптоматика кожно-слизистых поражений в наше время должна рассматриваться в первую очередь как вариант коронавирусной инфекции (даже с учетом ранее описанных и ассоциированных с другими процессами форм). Больные должны получать лечение именно с учетом этого явления. Многочисленные собственные наблюдения и описания в литературе лишней раз демонстрируют, что постковидный синдром стал своего рода паттерном экзантемных заболеваний у ребенка.

Конечно, подобные ситуации должны всегда оцениваться с позиций характерного течения (т.е. возможного рецидива, как это может быть при Эпштейна–Барр вирусной инфекции или микоплазменном мукозите) и потенциальных осложнений (например, аневризмы коронарных сосудов при болезни Kawasaki).

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Henderson L.A., Cannan S.W., Friedman K.G. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72(11): 1791–1805. DOI: 10.1002/art.41454
- Hoste L., Van Paemel R., Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2021; 180: 2019–2034. DOI: 10.1007/s00431-021-03993-5
- Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Interim Guidance. <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/> Ссылка активна на 19.06.2021
- Синдром мультисистемного воспаления у детей и подростков с COVID-19. Научная справка. 15 мая 2020 г. ВОЗ. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332095/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Multisystem_Syndrome_Children-2020.1-rus.pdf?sequence=21&isAllowed=y/ Ссылка активна на 19.06.2021
- Holcomb Z.E., Hussain S., Huang J.T., Delano S. Reactive Infectious Mucocutaneous Eruption Associated With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Dermatol* 2021; 157(5): 603–605. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.0385
- Ramien M.L., Bruckner A.L. Mucocutaneous Eruptions in Acutely Ill Pediatric Patients—Think of Mycoplasma pneumoniae (and Other Infections) First. *JAMA Dermatol* 2020; 156(2): 124–125. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.3589
- Кувардина Н.О., Харламова Ф.С., Полеско И.В., Шамшева О.В., Остапущенко О.С. Роль сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции при поражениях кожи у детей. *Детские инфекции* 2019; 18(3): 5–10. [Кувардина Н.О., Харламова Ф.С., Полеско И.В., Шамшева О.В., Остапущенко О.С. The role of combined mycoplasma and herpesvirus infection in skin lesions in children. *Detskiye infektsii* 2019; 18(3): 5–10. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-3-5-10
- Shahidi-Dadras M., Araghi F., Ahmadzadeh A., Rakhshan A., Tabary M., Dadkhahfar S. TEN/SJS-like lupus erythematosus presentation complicated by COVID-19. *Dermatol Ther* 2021; 34(1): e14612. DOI: 10.1111/dth.14612
- Rossi C.M., Beretta F.N., Traverso G., Mancarella S., Zenoni D. A case report of toxic epidermal necrolysis (TEN) in a patient with COVID-19 treated with hydroxychloroquine: are these two partners in crime? *Clin Mol Allergy* 2020; 18: 19. DOI: 10.1186/s12948-020-00133-6

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Успешное лечение нейробластомы у новорожденного ребенка

Н.Х. Габитова¹, И.Н. Черезова¹, И.В. Осипова²¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Successful treatment of neuroblastoma in a newborn baby

N.Kh. Gabitova¹, I.N. Cherezova¹, I.V. Osipova²¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Нейробластома — злокачественная эмбриональная опухоль детского возраста, происходящая из клеток — предшественников симпатической нервной системы. Нейробластома составляет 50% от всех опухолей первого года жизни, отличается высокой смертностью. В основе развития опухолевого процесса при данной нозологии лежат генетические нарушения, которые могут быть связаны с сегментарными поломками в хромосомах либо изменением их числа. Наличие aberrаций локусов 1p и 11q служит критерием определения группы риска, а амплификация *NMYC* онкогена — показателем агрессивности заболевания. Основной причиной смерти при нейробластоме является гепатомегалия в результате метастазирования в печень и развития тяжелых угрожающих жизни осложнений. Представленный случай демонстрирует положительный исход заболевания у новорожденного ребенка, имеющего прогностически неблагоприятные факторы, при рано начатом комплексном лечении, включающем полихимиотерапию, хирургическое удаление опухоли и трансплантацию костного мозга.

Ключевые слова: новорожденные, нейробластома, лечение, исход.

Для цитирования: Габитова Н.Х., Черезова И.Н., Осипова И.В. Успешное лечение нейробластомы у новорожденного ребенка. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 194–197. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-194-197

Neuroblastoma is a malignant embryonic tumor of childhood originating from progenitor cells of the sympathetic nervous system. It accounts for 50% of all tumors in the first year of life with a high mortality rate. The development of the tumor process in this nosology is based on genetic disorders that may be associated with segmental breakdowns in chromosomes or a change in their number. The presence of aberrations of 1p and 11q loci serves as a criterion for determining the risk group, and amplification of the *NMYC* oncogene is an indicator of the aggressiveness of the disease. The main cause of death in neuroblastoma is hepatomegaly as a result of liver metastasis and the development of severe life-threatening complications. The presented case demonstrates a positive outcome of the disease in a newborn child with prognostically unfavorable factors, with early complex treatment, including polychemotherapy, surgical removal of the tumor and bone marrow transplantation.

Key words: newborns, neuroblastoma, treatment, outcome

For citation: Gabitova N.Kh., Cherezova I.N., Osipova I.V. Successful treatment of neuroblastoma in a newborn baby. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 194–197 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-194-197

Нейробластома — злокачественная опухоль эмбрионального типа, развивающаяся из клеток — предшественников симпатической нервной системы. Нейробластома составляет 7–10% от всех опухолей детского возраста, включая лейкозы, занимает третье место в структуре смертности детского населения от злокачественных новообразований [1–3]. Встречается только у детей, так как формирование симпатических ганглиев продолжается после рождения ребенка и заканчивается к 5 годам. Нейробластома — самая частая опухоль у детей первого года

жизни. Дебют заболевания чаще отмечается в возрасте 18 мес.

Причины образования нейробластомы не выяснены. Отсутствуют доказательства влияния на развитие болезни неблагоприятных факторов внешней среды, наличия профессиональных вредных факторов у родителей, приема лекарственных препаратов, курения и употребления алкоголя во время беременности [1, 4, 5]. Болезнь начинается при возникновении мутации в эмбриональных нейробластах, которые не могут перейти в зрелые нервные клетки симпатических ганглиев или клетки надпочечников, и продолжают деление в отсутствие дифференцировки. По мере роста ребенка вероятность созревания мутировавших нейробластов уменьшается, риск формирования опухоли увеличивается. Имеется предположение, что эмбриональные нервные клетки начинают мутировать еще до рождения ребенка. Характерными генетическими дефектами при нейробластоме служат потеря участка короткого плеча хромосомы 1 (1p36), длинного плеча хромосомы 11 (11q) или увеличение длинного плеча хромосомы

© Коллектив авторов, 2021

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

Borismk1@rambler.ru

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

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Осипова Ильяса Вагизовна — зав. отделением онкогематологии Детской республиканской клинической больницы

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 138

17 (+17q). У 30% больных в клетках опухоли обнаруживаются амплификация или экспрессия онкогена *NMYC*. Наличие этой аномалии имеет неблагоприятное прогностическое значение [6–9].

Основными источниками опухолевого роста служат симпатический нервный ствол и нервная ткань надпочечников. В 40% случаев опухоль локализуется в надпочечниках, в 30% – в забрюшинном пространстве, в 20% – в области груди и шеи. Клинические проявления нейробластомы неспецифичны, зависят от локализации опухоли, степени поражения прилежащих органов и тканей, наличия метастазов, заболевание способно протекать под «масками» других форм патологии. Расположение опухоли в шейно-грудном отделе характеризуется синдромом Горнера и уплотнениями на шее и груди. Наличие новообразования в заднем средостении сопровождается кашлем, одышкой, синдромом верхней полой вены, дисфагией, срыгиванием. Плотная, малоподвижная опухоль с характерными клиническими проявлениями – боль в животе, нарушение акта дефекации и мочеиспускания – характерна для забрюшинной локализации. Прорастание опухоли в межпозвоночные отверстия формирует вялые параличи нижних конечностей.

В 80% наблюдений опухоль находят случайно, при профилактическом осмотре у врача или во время рентгенологического, сонографического исследования по другой причине. Жалобы у больных появляются при значительных размерах опухоли, ее метастазировании, когда нарушается работа окружающих органов и тканей. Более 50% пациентов к моменту диагностики нейробластомы имеют метастазы [10, 11]. Наличие последних характеризуется быстрым увеличением печени, образованием узлов на коже голубоватого цвета, болями в костях, увеличением лимфатических узлов, кровоизлияниями на слизистых оболочках и коже, панцитопенией. Наиболее важный клинический симптом при нейробластоме – боль, которая встречается у 35% пациентов [12]. Бессимптомное течение, спонтанная регрессия опухоли, способность к созреванию в ганглионеврому или стремительному, агрессивному течению с метастазированием составляют особенность нейробластомы [1, 11].

Для диагностики нейробластомы используют рентгенографическое исследование, рентгеновскую компьютерную томографию (РКТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) [12]. Для уточнения распространения опухоли и поиска очагов в других областях тела проводят сцинтиграфию, исследование костного мозга. Одним из маркеров нейробластомы служит определение нейроспецифической энolahзы (NSE). Фермент NSE указывает не только на развитие опухолевого процесса, а имеет прогностическое значение:

чем ниже уровень этого маркера, тем благоприятнее прогноз. Окончательный диагноз устанавливается только гистологически при биопсии или удалении опухоли. Иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования признаны обязательными диагностическими тестами. На современном этапе лечение нейробластом проводится в соответствии с группой риска, которая определяется сочетанием прогностических факторов. К прогностическим факторам относят возраст ребенка на момент постановки диагноза, стадию заболевания, молекулярно-генетическую характеристику опухоли, включающую статус гена *NMYC* и наличие делеции 1p36 [13].

Клинический случай. Мальчик Г., родился от первой беременности, осложненной угрозой преждевременных родов, железодефицитной анемией, ангиопатией сетчатки. Роды первые на сроке 41–42 нед, масса тела при рождении 3700 г, длина 54 см, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов. Период ранней адаптации протекал без осложнений, находился на грудном вскармливании. Из роддома ребенок выписан на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии. При активном патронаже в возрасте 15 дней жизни у ребенка было отмечены беспокойство, резкое увеличение размеров живота, печени, нижний край которой пальпировался ниже уровня пупка. При УЗИ обнаружено объемное образование в брюшной полости, увеличение печени и селезенки. Мальчик по неотложным показаниям госпитализирован в ДРКБ Казани.

При осмотре состояние ребенка оценивалось как тяжелое за счет опухолевой интоксикации, выраженного болевого синдрома. Кожные покровы бледные, сухие, двигательная активность достаточная, мышечный тонус умеренно снижен, видимые слизистые оболочки чистые. В легких выслушивалось пуэрильное дыхание. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот увеличен, напряжен, окружность его составляла 45 см вследствие гепатоспленомегалии. По передней поверхности живота отмечался выраженный сосудистый рисунок, кожа над животом блестящая. Стул и мочеиспускание нарушены не были. В общем анализе крови выявлены анемия средней степени тяжести (эритроциты $2,62 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 86 г/л, гематокрит 26,2%), тромбоцитопения ($34 \cdot 10^9/л$). Биохимическое исследование крови характеризовалось повышением уровня щелочной фосфатазы до 359 ед/л и трансаминаз (аланинаминная – 11,8 ед/л; аспартатаминная – 124,2 ед/л). Определялись высокие уровни маркеров опухолевого процесса: альфа-фетопротеин 6267 МЕ/мл, NSE >200 мкг/л. В миелограмме опухолевые клетки не обнаружены.

УЗИ органов брюшной полости выявляло значительное увеличение печени крупнозернистой, диффузно-негетерогенной структуры, с включениями множественных узловых образований от 10 до 50 мм,

эхогенность печени была неоднородно повышена. Селезенка увеличена и составляла 75×33 мм. Левая почка визуализировалась частично нижним полюсом и средней третью, на область верхнего полюса наслаивалось эхогенное образование 54×51 мм с мелкими гиперэхогенными включениями. При РКТ брюшной полости визуализировалось объемное образование левой почки больших размеров 55×57×55 мм. Четкой визуализации левого надпочечника не было. Определялись диффузно-очаговое поражение обеих долей печени, увеличенные парастеральные, диафрагмальные лимфатические узлы справа. В нижних отделах брюшной полости и полости малого таза отмечен выпот. Томография грудной полости выявляла признаки легочной гипертензии, сужение просвета правого главного бронха, множественные метастазы на диафрагме с обеих сторон и увеличенные лимфатические узлы. Метастазы в головном мозге не обнаруживались.

Согласно Международной системе определения стадий нейробластом (International neuroblastoma staging system, INSS, 1986), различают четыре клинические стадии. С учетом выявленных изменений при РКТ была проведена пункционная биопсия опухолевого образования в области левой почки. Гистологическое исследование биоптата опухоли дало заключение: низкодифференцированная нейробластома с низким индексом митотической активности. На основании результатов исследований ребенку был выставлен клинический диагноз: *низкодифференцированная нейробластома левого надпочечника, IV стадия, метастатическое поражение печени, наддиафрагмальных лимфоузлов. Группа высокого риска.*

На 5-й день пребывания в стационаре состояние ребенка ухудшилось за счет нарастания пролиферативного синдрома, появления респираторных и гемодинамических нарушений, усилился болевой синдром, ребенок начал стонать, присоединились симптомы нижней полой вены, нарастали анемический и тромбоцитопенический синдромы (эритроциты $1,9 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 60 г/л, тромбоциты $18 \cdot 10^9/л$). Кожные покровы приобрели бледно-цианотичный оттенок, мраморный рисунок, появились отеки и одутловатость лица. При аускультации легких выслушивались влажные хрипы по всем полям, дыхание было ослабленно, насыщение крови кислородом колебалось в пределах 93–98%. Прогрессирование дыхательных нарушений обусловили необходимость перевода ребенка на искусственную вентиляцию легких. Над областью сердца выслушивался систолический шум, артериальное давление поддерживалось кардиотоническими препаратами на уровне 80/55 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 128–150 уд/мин. Окружность живота к этому времени увеличилась до 54 см, появились отеки на нижних конечностях до бедер, отек и напряжение увеличенной мошонки, наруше-

ние мочевого выделения. Учитывая тяжесть состояния ребенка, хирургическое удаление опухоли было отложено до стабилизации состояния пациента.

При нахождении в отделении реанимации и интенсивной терапии получал кардиотоническую, гемостатическую, гормональную терапию, заместительную терапию эритроцитарной массой и плазмой, антибактериальные препараты. В возрасте 1 мес по жизненным показаниям была начата полихимиотерапия по протоколу NB2004. После двух курсов полихимиотерапии купировались болевой и отечный синдромы, респираторные нарушения. Через 20 дней лечения значительно сократились размеры опухолевого образования и печени, уровень NSE снизился до 18,9 мкг/л. Повторное РКТ грудной клетки признаков опухолевых очагов в легких, метастаз и увеличенных лимфатических узлов не выявляло. Просвет трахеи и главных бронхов были свободными. Сохранялись патологическое образование в проекции левого надпочечника размером 43×50×50 мм с деформацией верхнего полюса левой почки, гепатоспленомегалия с множественными патологическими очагами в паренхиме печени и селезенки.

При повторном цитогенетическом исследовании опухоли методом FISH (fluorescence in situ hybridization) обнаружены амплификация гена *NMYC*, делеция 1p, что служит одним из главных показателей агрессивности заболевания и ранней устойчивости к химиотерапии. Низкий митотический индекс, выявленный у ребенка, и отсутствие делеции 11(q23) давали надежду на благоприятный исход терапии [9].

Проведение полихимиотерапии сопровождалось гематологической токсичностью со снижением уровня лейкоцитов до 100 в 1 мкл, тромбоцитов — до 7000 в 1 мкл, тяжелым стоматитом, гастроинтестинальной токсичностью IV степени, синдромом срыгиваний и рвоты. После 5 курсов лечения ребенку в возрасте 5 мес было проведено оперативное удаление нейробластомы левого надпочечника. Гистологическое исследование удаленной опухоли выявляло выраженный терапевтический патоморфоз с массивным некрозом опухоли, наличием в ней кальцинатов.

Ребенок относился к группе высокого риска по следующим признакам: IV стадия заболевания, амплификация гена *NMYC* и ранний возраст. Лечение больных данной группы включает интенсивную полихимиотерапию, хирургическое удаление опухоли и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. В возрасте 7 мес мальчику проведена трансплантация костного мозга в НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева (Москва). Посттрансплантационный период протекал с осложнениями. Ребенок перенес сепсис, энтеропатию, миокардит. В настоящее время мальчику 11 мес. Родители жалоб не предъявляют. Физическое развитие соответствует возрасту (масса тела ребенка 10 300 г). УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства патологических

образований достоверно не определяет, показатель NSE 0021,1 мкг/л. Показатели гемограммы и биохимические константы в пределах возрастной нормы.

Заключение

Терапия нейробластомы у детей из группы высокого риска сопряжена со значительными трудностями. Нейробластомы с амплификацией гена *MYC*, делецией в коротком плече хромосомы 1p классифицируются как неблагоприятная гистологи-

ческая группа с низкой выживаемостью пациентов. Данное сочетание редко встречается у детей первого года жизни. Представленный случай демонстрирует благоприятный исход болезни в результате комплексного лечения пациента, имеющего прогностически неблагоприятные факторы: рано начата полихимиотерапия с последующим хирургическим удалением нейробластомы, своевременно проведена трансплантация костного мозга.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Качанов Д.Ю., Тамазян Г.В., Крючко Н.В., Добрынина Ю.В. Злокачественные новообразования у детей первого года жизни. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2010; 1(9): 14–22. [Kachanov D.Yu., Tamazyan G.V., Kryuchko N.V., Dobrynina Yu.V. Malignant neoplasms in children of the first year of life. *Voprosi gematologii/oncologii i immunopatologii v pediatrii* 2010; 1(9): 14–22. (in Russ.)]
2. Park J.R., Eggert A., Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24: 65–86
3. Park J.R., Bagatell R., London W.B., Maris J.M., Cohn S.L., Mattay K.K., Hogarty M.; COG Neuroblastoma Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(6): 985–993. DOI: 10.1002/pbc.24433
4. Tulla M., Berthold F., Graf N., Rutkowski S., von Schweinitz D., Spix C., Kaatsch P. Incidence, trends, and survival of children with embryonal tumors. *Pediatrics* 2015; 3(136): 623–632. DOI: 10.1542/peds.2015-1224
5. Hero B., Berthold F. Neuroblastom. Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. 2019. <http://kinderkrebsinfo.de>
6. Schleiermacher G., Mosseri V., London W.B., Maris J.M., Brodeur G.M. et al. Segmental chromosomal changes have a predictive effect on neuroblastoma: a report from the INRG project. *Br J Cancer* 2012; 107(8): 1418–1422. DOI: 10.1038/bjc.2012.375
7. Depuydt P., Boeva V., Hocking T.D., Kannudt R., Ambros I.M., Ambros P.F. et al. Genomic Amplifications and Distal 6p Loss: New Markers of Poor Survival in High-Risk Neuroblastoma Patients. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110(10): 1084–1093. DOI: 10.1093/jnci/djy 022
8. Yue Z.X., Xing T.Y., Gao C., Liu S.G., Zhao W., Zhao Q. et al. MYCN Amplification Predicts Poor Prognosis Based on In Situ Interphase Fluorescence Hybridization Analysis of Bone Marrow Cells in Neuroblastoma Metastases to the Bone Marrow. *Cancer Cell Int* 2017; 17: 43. DOI: 10.1186/s12935-017-0412-z
9. Yue Z.X., Xing T.Y., Gao C., Liu S.G., Zhao W., Zhao Q. et al. Deletion of chromosome 11q23 band predicts poor prognosis in patients with metastatic neuroblastoma in the bone marrow without MYCN amplification. *Cancer Commune (London)* 2019; 39(1): 68. DOI: 10.1186/s40880-019-0409-1
10. Кугейко Т.Б., Зборовская А.А., Бегун И.В., Пролесковская И.В., Алейникова О.В., Быданов О.И. Эпидемиология и результаты лечения нейробластомы у детей в республике Беларусь за период 2002–2011 гг. Вопросы гематологии и иммунопатологии в педиатрии 2013; 3(12): 15–22. [Kugeiko T.B., Zborovskaya A.A., Begun I.V., Proleskovskaya I.V., Aleinikova O.V., Bydanov O.I. Epidemiology and treatment results for neuroblastoma in children in the Republic of Belarus for the period 2002–2011. *Voprosi gematologii i immunopatologii v pediatrii* 2013; 3(12): 15–22. (in Russ.)]
11. Morgenstern D., London W.B., Stevens D., Volchenbum S.L., Simon T., Nakagavara A. et al. Prognostic value of nature and the burden of metastatic disease in patients with neuroblastoma stage 4: A study from the database of the International Neuroblastoma Risk Group. *Eur J Cancer* 2016; 65: 1–10. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.06.005
12. Кирилова О.А., Волкова Л.Д., Михайлова Е.В., Захарова Е.В., Поляков В.Г., Казанцев А.П. Клинические особенности и лучевая диагностика интрапаравертебральной нейробластомы у детей. *Онкопедиатрия* 2015; 2(2): 121–130. [Kirilova O.A., Volkova L.D., Mikhailova E.V., Zakharova E.V., Polyakov V.G., Kazantsev A.P. Clinical features and radiation diagnostics of intraparavertebral neuroblastoma in children. *Onkopediatriya (Oncopediatrics)* 2015; 2(2): 121–130. DOI: 10.15690/onco.v2i2.1343. (in Russ.)]
13. Berthold F. NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma Principal investigator [Electronic resource]. 2004. URL: http://nodgo.org/sites/default/files/protokol_neuroblastoma-1.pdf (accessed: 12.12.2019.)

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Трепетание предсердий у новорожденных

Е.А. Курмаева, С.Я. Волгина, Н.А. Соловьева, Г.А. Кулакова, Б.И. Салахов, Р.Р. Калимуллин, К.Р. Салахова

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

Atrial flutter in newborns

Е.А. Kurmaeva, S.Ya. Volgina, N.A. Solovyeva, G.A. Kulakova, B.I. Salahov, R.R. Kalimullin, K.R. Salakhova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Цель исследования. Описание случая трепетания предсердий у новорожденного.

Результаты. У ребенка в родильном доме было выявлено нарушение ритма сердца по типу: трепетание предсердий, постоянная форма. При обследовании обнаружены дефект межпредсердной перегородки и повышение уровня натрийуретического пептида. Впоследствии был выставлен диагноз: трепетание предсердий, постоянная форма. НК 0–1. Открытое овальное окно. Назначение пациенту терапии препаратами из группы антиаритмиков, антиоксидантов и сердечных гликозидов позволило избежать выраженных гемодинамических нарушений.

Заключение. Представленный случай демонстрирует, что своевременная диагностика и медикаментозная коррекция предотвращают возможные осложнения.

Ключевые слова: новорожденные, нарушение ритма сердца, трепетание предсердий, лечение.

Для цитирования: Курмаева Е.А., Волгина С.Я., Соловьева Н.А., Кулакова Г.А., Салахов Б.И., Калимуллин Р.Р., Салахова К.Р. Трепетание предсердий у новорожденных. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 198–201. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-198-201

Objective. To describe a case of atrial flutter in a newborn.

Results. The child in the maternity hospital was found to have a heart rhythm disorder of the type: atrial flutter, constant form. Examination revealed an atrial septal defect and an increase in the level of natriuretic peptide. Subsequently, the child was diagnosed with atrial flutter, constant form. NK 0-1. Open oval window. Treatment with drugs from the group of antiarrhythmics, antioxidants and cardiac glycosides made it possible to avoid pronounced hemodynamic disorders.

Conclusion. The presented case demonstrates that timely diagnosis and medical correction prevent possible complications.

Key words: newborns, heart rhythm disturbances, atrial flutter, treatment.

For citation: Kurmaeva E.A., Volgina S.Ya., Solovyeva N.A., Kulakova G.A., Salahov B.I., Kalimullin R.R., Salakhova K.R. Atrial flutter in newborns. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(5): 198–201 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-198-201

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Курмаева Елена Анатольевна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000-0003-0873-8037
e-mail: kurmaelena@rambler.ru

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

Соловьева Наиля Анасовна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000-0002-9687-4583

Кулакова Галина Александровна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000-0003-1741-2629

Салахов Булат Ильгамович – студент VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000-0001-8603-0128

Калимуллин Роман Рафаилович – студент VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000-0001-5152-4531

Салахова Карина Равилевна – студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета,
ORCID: 0000-0001-7327-7025

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Нарушения ритма сердца, как и врожденные пороки сердца, занимают одно из первых мест в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости у детей и встречаются как в антенатальном периоде, так и в неонатальном периоде. Аритмии могут носить наследственный, врожденный и приобретенный характер [1, 2]. Тяжелые формы аритмий встречаются с частотой 1:5000 детского населения, из них на трепетание предсердий приходится около 2% от всех аритмий и почти 25% от всех персистирующих тахикардий перинатального периода. Трепетание предсердий – правильный, регулярный, скоординированный предсердный ритм, обусловленный механизмом масго re-entry и превышающий частотной характеристикой предсердную или внутрисердечную тахикардию (более 200–250 в минуту). Причиной возникновения трепетаний предсердий могут быть органическое поражение сердца – врожденные пороки сердца, кардиомиопатии, миокардиты, опухоли сердца и др. [3, 4]. Однако в 50% случаев встречаются и так называемые идиопатические формы тре-

петаний предсердий, которые возникают у пациентов без органических нарушений миокарда [4]. Вследствие отсутствия адекватного лечебно-диагностического алгоритма и высокой частоты осложнений в виде сердечной недостаточности, тромбоэмболии, остановки сердца данная проблема остается актуальной.

Клиническая картина трепетания предсердий зависит от реакции желудочков на предсердную тахикардию. Основные жалобы – это беспокойство и отказ от приема пищи. У новорожденных частота сердечных сокращений равна 400 в минуту, а коэффициент атриовентрикулярной проводимости составляет 2:1, в результате чего частота желудочковых сокращений – приблизительно 200 в минуту. Следует обратить внимание на наличие нарушений предсердной гемодинамики, так как предсердия находятся в постоянном возбуждении, в связи с чем нарушается предсердный выброс. Возбуждение желудочков происходит обычным путем, поэтому комплексы QRS на электрокардиограмме (ЭКГ) при трепетании предсердий имеют обычную форму. Таким образом, у больного может наблюдаться правильный, но учащенный ритм сокращения желудочков вплоть до выраженной тахикардии. Реже, при наличии нарушения атриовентрикулярного (АВ) проведения, может возникнуть АВ-блокада, когда сокращения предсердий и желудочков составляют 4:1, 5:1 и т.д., что приводит к урежению желудочкового ритма вплоть до брадикардии. Типичных аускультативных диагностических признаков нет. Трепетание предсердий выявляется на основании изменения ЭКГ в виде появления больших волн F (так называемая пилообразная волна), наблюдающихся в отведениях II, III, aVF, V₁.

При лечении трепетаний предсердий требуется этапный подход. В состав этапов входят конверсия ритма, поддержание синусового ритма, контроль АВ-проведения и ритма желудочков. Эффективность терапии зависит от длительности эпизода аритмии. Фармакологическая кардиоверсия является методом выбора для купирования аритмии у детей, а при остро возникших аритмиях на первый план выступают мероприятия по конверсии ритма.

Представляем собственное клиническое наблюдение младенца с нарушением ритма сердца.

Клинический случай. Ребенок К. был рожден 17.09.2020 с показателями: масса 4200 г, длина 58 см, окружность головы 36 см. Оценка по Апгар на 1-й минуте 76, на 5-й минуте – 86. Родился от первой беременности, первых срочных родов на сроке 39 нед оперативным родоразрешением. Особенности течения данной беременности: гестационный сахарный диабет, анемия легкой степени, острая респираторная инфекция во II триместре. Сразу после рождения в родильном доме выявлено нарушение ритма сердца по типу трепетания предсердий, постоянная форма.

Состояние ребенка в родильном доме было средней степени тяжести за счет гемодинамических и неврологических нарушений. Проводилась оксигенотерапия через маску, кормился из соски по 10 мл. Сердце: тоны ритмичные, тахикардия. Начато лечение в условиях родильного дома: викасол внутримышечно, внутривенно – глюкоза, глюконат кальция, магния, цитофлавин, антибактериальная терапия.

На 2-е сутки переведен в отделение патологии новорожденных детской клинической больницы с диагнозом: аспирационная пневмония. Дыхательная недостаточность I степени. Трепетание предсердий, постоянная форма. Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП). Постнатальная легочная гипертензия новорожденных. Церебральная ишемия II степени в форме гипертензионного синдрома, мышечной дистонии. Кандидозные опрелости ягодиц. Врожденный дакриоцистит справа. Врожденный дакриостеноз справа. Состояние при поступлении тяжелое за счет кардиореспираторных нарушений, интоксикации, неврологической симптоматики, микроциркуляторных нарушений у ребенка, развивавшихся в условиях хронической внутриутробной гипоксии. Проведено лечение: увлажненный кислород, амоксициллина клавуланат, аминовен, амиодарон, элькар, дигоксин. Оперативное вмешательство: чреспищеводное электрофизиологическое исследование дважды. Зондирование носослезного канала. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом: трепетание предсердий, постоянная форма. Недостаточность кровообращения 0–1. ДМПП вторичный.

В дальнейшем мальчик наблюдался участковым педиатром в амбулаторных условиях, осуществлялся контроль ЭКГ 1 раз в неделю. В возрасте 1 мес при плановом осмотре на ЭКГ выявлено трепетание предсердий с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 171–182 в минуту. Ребенок госпитализирован в отделение кардиологии для контроля состояния и коррекции терапии. Проведено лечение: амиодарон, дигоксин. При выписке дана рекомендация: срочная консультация кардиолога при возникновении тахикардии более 180 в минуту в покое.

В возрасте 2 мес появились жалобы на цианоз носогубного треугольника, мраморность кожных покровов при кормлении и беспокойстве. Направлен на стационарное лечение в отделение кардиологии. Получил лечение: амиодарон, дигоксин. Выписан с улучшением. В последующем терапия была продолжена амбулаторно, периодически проводилась ЭКГ, ухудшения состояния не наблюдалось.

Плановая госпитализация в отделение кардиологии осуществлена в возрасте 4 мес. Состояние ребенка при поступлении средней степени тяжести за счет нарушений ритма сердца, гемодинамика стабильная. Проведено обследование. Анализ крови биохимический: общий белок 58,6 г/л (норма 44–73) г/л,

аланинаминотрансфераза и аспаратаминотрансфераза (АлАТ/АсАТ) – 18/33 ед/л (норма 5–40 ед/л), мочевины – 2,1 ммоль/л (норма 1,8–6,4 ммоль/л), креатинин крови – 42 мкмоль/л (норма 15– мкмоль/л), креатинфосфокиназа (КФК) – 103,0 ед/л (норма <295 ед/л), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 245,0 ед/л (норма <451 ед/л), N-концевой предшественник мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) – 358,9 пг/мл (норма 0–125 пг/мл), натрий – 138,1 ммоль/л (норма 136–145 ммоль/л), калий – 4,20 ммоль/л (норма 4,1–5,3 ммоль/л), кальций – 1,160 ммоль/л (норма 2,25–2,75 ммоль/л). Суточное мониторирование ЭКГ: весь период мониторирования регистрируется трепетание предсердий с различной кратностью проведения на желудочки (временами с аберрацией), преимущественно 2:1, 3:1, во время сна эпизоды 5:1. Эхокардиография: фракция выброса (ФВ) – 70%, ДМПП вторичный – 6,1 мм. Размеры полостей сердца в норме. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца: плеврального/перикардального выпота не выявлено. Сердце правостороннее леворасположенное. Левый желудочек (ЛЖ) – в кино-МРТ локальных зон гипо/акинезии не выявлено (ФВ ЛЖ 52%). Правый желудочек (ПЖ) не увеличен, сократимость не снижена (ФВ ПЖ 65%). По данным отсроченного исследования – субэпикардальные/интрамуральные фиброзные изменения переднебоковой стенки ЛЖ поствоспалительного генеза. Проведено лечение: амиодарон, дигоксин.

При выписке состояние удовлетворительное, стабильное. Гемодинамика не нарушена. Выписан на амбулаторный этап лечения и наблюдения.

Обсуждение и заключение

В структуре детской кардиологической заболеваемости и причин летальности нарушения ритма сердца занимают ведущее место (60–70%). Причины возникновения этих нарушений различны: несовершенная диагностика синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных, бессимптомная клиническая картина аритмий у детей, несвоевременное обращение к специалистам. Отсутствуют достоверные сведения о распространенно-

сти нарушений ритма и проводимости у детей, так как часто эпизоды тахикардии и брадикардии, миграции водителя ритма и единичные экстрасистолы бывают у абсолютно здоровых детей. Периоды наибольшего риска развития аритмий у детей – новорожденность, возраст 4–5 лет, 7–8 лет, 12–13 лет [4]. Согласно этому в рамках регулярной диспансеризации необходимо предусмотреть электрокардиографический скрининг у детей данных возрастных групп. При выявлении даже минимальных кардиогенных жалоб помимо стандартных методов обследования следует проводить генеалогический анализ, анализ факторов риска, выполнять суточное мониторирование ЭКГ, лекарственные и нагрузочные тесты, кардиоинтервалографию.

У детей нарушения ритма и проводимости нередко протекают бессимптомно, что в значительной мере затрудняет раннюю диагностику данной патологии и не позволяет точно установить длительность существования аритмии и возраст ребенка к началу заболевания. В отсутствие своевременной и адекватной терапии большинство аритмий прогрессируют, при этом формируются стойкие и необратимые нарушения функции миокарда, требующие хирургического лечения. В то же время более 85% детей могут быть излечены методами медикаментозной терапии. Всегда нужно помнить, что существует тесная связь аритмий с внезапной сердечной смертью [5].

Представленный нами клинический случай пациента с постоянной формой трепетания предсердий, выявленной при рождении, демонстрирует возможность благоприятного прогноза при ранней диагностике и своевременной медикаментозной коррекции. Мониторирование состояния здоровья ребенка педиатром и кардиологом на этапе реабилитации и диспансерного наблюдения позволило предотвратить возникновение осложнений, таких как сердечная недостаточность, тромбоэмболии (в том числе ишемические инсульты), аритмогенная кардиомиопатия и даже внезапная сердечная смерть [6]. При соблюдении данных условий можно добиться хороших результатов лечения и поддерживать здоровье ребенка в удовлетворительном и стабильном состоянии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Прахов В.А., Иванов Д.О. Ведение новорожденных с аритмиями. Клинические рекомендации. 2016; 31. [Prahov V.A., Ivanov D.O. Management of newborns with arrhythmias. Clinical guidelines. 2016; 31. (in Russ.)]
2. Якубова К.Н. Нарушения ритма сердца у новорожденных: наиболее распространенные нозологии. Авиценна. Научный медицинский журнал 2020; 73: 4–8. [Yakubova K.N. Heart rhythm disturbances in newborns: the most common nosologies. Avitsenna. Nauchnyi meditsinskii zhurnal 2020; 73: 4–8. (in Russ.)]
3. Ковалев И.А., Хамнагадаев И.А., Свинцова Л.И., Кручина Т.К., Садыкова Д.И., Сабирова Д.Р. и др. Суправентрикулярные (наджелудочковые) тахикардии у детей. Педиатрическая фармакология 2019; 16(3): 133–143. [Kovalev I.A., Khamnagadaev I.A., Syvintsova L.I., Kruchina T.K., Sadykova D.I., Sabirova D.R. et al. Supraventricular Tachycardia in Children. Peditricheskaya farmakologiya (Pediatric pharmacology) 2019; 16(3): 133–143. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v16i3.2024
4. Столина М.Л., Шегеда М.Г., Катенкова Э.Ю. Нарушения сердечного ритма у детей и подростков. Тихоокеанский медицинский журнал 2019; 4: 14–17. [Stolina M.L., Shegeda M.G., Katenkova E.Yu. Cardiac arrhythmias in children

and adolescents. Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal (Pacific Medical Journal) 2019; 4: 14–17. (in Russ.)]

5. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с суправентрикулярными тахикардиями. Союз педиатров России. Ассоциация детских кардиологов России. М., 2015; 27. [Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with supraventricular tachycardia. Moscow, 2015; 27. (in Russ.)]

6. Бокерия Л.А., Шенгелия Л.Д. Изменения в сердце при фибрилляции предсердий. Часть I. Кардиопатия фибрилляции предсердий: Новые дилеммы и старые проблемы. Анналы аритмологии 2016; 13(3): 138–147. [Bokeriya L.A., Shengeliya L.D. Changes in the heart with atrial fibrillation. Part I. Cardiopathy of atrial fibrillation: New dilemmas and old problems. Annaly aritmologii 2016; 13(3): 138–147. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Семейная форма дилатационной кардиомиопатии

Д.И. Садькова¹, Т.П. Макарова¹, Д.Р. Сабирова¹, Н.Н. Фирсова², А.А. Кучерявая²,
Н.В. Шакурова¹, А.Р. Хасанова¹

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

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

Family form of dilated cardiomyopathy

D.I. Sadykova¹, T.P. Makarova¹, D.R. Sabirova¹, N.N. Firsova², A.A. Kucheryavaya²,
N.V. Shakurova¹, A.R. Khasanova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

По классификации кардиомиопатия может быть семейной и несемейной, что отражает необходимость изучения генетических основ заболевания. В статье описан клинический случай семейной формы некомпактной кардиомиопатии в сочетании с дилатационной кардиомиопатией. Представлены данные эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии. Диагноз подтвержден результатами генетического исследования, выявлена мутация в гене *MYH7* p.1le201Thr в гетерозиготном состоянии, связанная с развитием некомпактной кардиомиопатии и дилатационной формы кардиомиопатии.

Ключевые слова: дети, кардиомиопатии, некомпактный миокард, ген *MYH7*.

Для цитирования: Садькова Д.И., Макарова Т.П., Сабирова Д.Р., Фирсова Н.Н., Кучерявая А.А., Шакурова Н.В., Хасанова А.Р. Семейная форма дилатационной кардиомиопатии. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66(5): 202–206. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-202-206

Cardiomyopathy (CMP) is classified into familial and non-familial, which reflects the need to study the genetic basis of the disease. The article describes a clinical case of a familial form of non-compact cardiomyopathy in combination with a dilated form of cardiomyopathy. The article provides data of echocardiographic and MRI studies. The diagnosis was confirmed by genetic research, there was revealed a mutation in the *MYH7* gene p.1le201Thr in a heterozygous state, which is associated with the development of non-compact cardiomyopathy and dilated form of cardiomyopathy.

Key words: children, cardiomyopathy, non-compact myocardium, *MYH7* gene.

For citation: Sadykova D.I., Makarova T.P., Sabirova D.R., Firsova N.N., Kucheryavaya A.A., Shakurova N.V., Khasanova A.R. Family form of dilated cardiomyopathy. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66(5): 202–206 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-202-206

Кардиомиопатии – группа гетерогенных заболеваний, характеризующаяся патологией миокарда с его структурными и/или функциональными нарушениями, не обусловленными ишемической болез-

нью сердца, артериальной гипертензией, клапанными пороками и врожденными заболеваниями [1]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения выделяют 4 основных типа кардиомиопатий: дилатационная, гипертрофическая, рестриктивная и аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия. В основе каждой формы лежит поражение сердечной мышцы.

Дилатационная кардиомиопатия – самая распространенная форма кардиомиопатий как у взрослых, так и у детей. Заболеваемость в Европе составляет 5–7 новых случаев на 100 тыс. населения в год. У детей первого года жизни отмечена наибольшая распространенность заболевания по сравнению с детьми старшего возраста: 4,4 против 0,34 на 100 тыс. детского населения [2, 3]. По данным литературы, среди кардиомиопатий детского возраста дилатационная форма составляет 58%, гипертрофическая – 25,5%. Третьей по частоте является синдром некомпактного миокарда левого желудочка, составляя 9% [4].

По этиологии дилатационные кардиомиопатии относят к смешанным формам, возможны приобретенные и наследственные причины заболевания.

Наследственные (семейные) формы выявляются в 20–34% случаев [2, 5]. К другим причинным фак-

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Садькова Динара Ильгизаровна – д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 000-0002-6662-3548
e-mail: sadykovadi@mail.ru

Макарова Тамара Петровна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5722-8490

Сабирова Дина Рашидовна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0501-405X

Шакурова Наиля Вагизовна – ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7180-9953

Хасанова Айгуль Рафкатовна – ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1375-1180

420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Фирсова Наталья Николаевна – зав. кардиологическим отделением Детской республиканской клинической больницы

Кучерявая Анна Александровна – врач-детский кардиолог кардиологического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0003-4288-3297

420138, Казань, Оренбургский тракт, д. 140

торам относятся аутоиммунные механизмы, обменные нарушения в организме, системные заболевания, вирусные инфекции. У больных с дилатационными кардиомиопатиями в 42–56% случаев обнаруживают антитела к кардиотропным вирусам, особенно к энтеровирусам Коксаки группы В, а также энтеровирусную РНК в миокарде, что служит косвенным показателем связи кардиомиопатии с вирусной инфекцией [6, 7]. Большинство исследователей склоняются к многофакторному генезу заболевания. В современной медицине для уточнения патогенеза кардиомиопатий все чаще используют методы молекулярной биологии и генетики.

Приводим описание двух клинических случаев родных сестер из собственной практики.

Клинический случай 1. Девочка М., 13 лет. Из анамнеза известно, что в возрасте 3 лет потеряла сознание при взятии крови из пальца, после чего была проведена эхокардиоскопия (Эхо-КС), выявлено открытое овальное окно (ООО), ложные хорды левого желудочка (ЛХЛЖ), конечный диастолический размер (КДР) 34 мм, конечный систолический размер (КСР) 21 мм. В марте 2015 г. в возрасте 8 лет по данным электрокардиографии (ЭКГ) выявлен предсердный ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) 60–85 уд/мин, нормальная электрическая ось сердца (ЭОС); Эхо-КС – КДР 41 мм, КСР 28 мм, фракция выброса (ФВ) 60%, пролапс митрального клапана (ПМК) I степени. Осмотрена кардиологом поликлиники Детской республиканской клинической больницы. С учетом жалоб на быструю утомляемость, обморочное состояние в анамнезе направлена на стационарное лечение в кардиоревматологическое отделение ДРКБ с диагнозом: вторичная кардиодистрофия. После комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования выставлен диагноз: вторичная миокардиодистрофия. Ситуационные синкопе. Малые аномалии развития сердца (ПМК I степени ЛХЛЖ). Получала лечение: триметазидин, йодид калия, кудесан. В течение года после выписки синкопальные состояния не повторялись.

Очередная госпитализация в августе 2016 г., на Эхо-КС выявлены снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (ФВ 58%), дилатация левого желудочка (КДР 49 мм, КСР 32,8 мм). ЛХЛЖ. Впервые выставлен диагноз: дилатационная кардиомиопатия, недостаточность кровообращения I степени (НКО). Назначены эналаприл 2,5 мг/сут и верошпирон 50 мг/сут, продолжена кардиометаболическая терапия. В дальнейшем девочка наблюдалась у кардиолога по месту жительства.

В 2018 г. на Эхо-КС выявлены незначительное снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (ФВ 58%), незначительная дилатация левого желудочка (КДР 49 мм, КСР 32,8 мм), ЛХЛЖ. Направлена на госпитализацию в ДРКБ. По результатам холтеровского мониторингова-

ния (ХМ-ЭКГ) – синусовый ритм со средней ЧСС 88 уд/мин, циркадный профиль ЧСС усиленный, усилена чувствительность ритма симпатическим влияниям. По результатам велоэргометрии – толерантность к физической нагрузке средняя. Нарушения ритма и проводимости не зарегистрировано. Терапия продолжена в прежнем объеме. В возрасте 12 лет на ХМ-ЭКГ – нерегулярный синусовый ритм с частыми эпизодами синусовой брадиаритмии и синоатриальной блокады II степени. Для дальнейшего обследования вновь госпитализирована в кардиологическое отделение. По данным лабораторных исследований: функциональные пробы печени и почек в пределах нормы, креатинфосфокиназа (КФК) 324 Е/л (норма до 190 Е/л), N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) 17,96 пг/мл. На ХМ-ЭКГ выявлен феномен укороченного интервала P–Q. На Эхо-КС ФВ 52%, дилатация левого желудочка (КДР 50 мм, КСР 37 мм), левое предсердие не увеличено, НМК I–II степени ЛХЛЖ.

Проведено молекулярно-генетическое исследование, обнаружена мутация в гене *MYH7* p.Ile201Thr в гетерозиготном состоянии. Данный вариант относится к патогенным, связан с развитием дилатационной кардиомиопатии и некомпактным миокардом левого желудочка. Амбулаторно проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием (см. рисунок, а). Межжелудочковая перегородка (МЖП) 5–5,2 мм, задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) 4 мм. КДР 5,1 см. Фракция выброса левого желудочка 50% (норма 50–76%). Конечный диастолический объем 106 мл. Ударный объем 53 мл. Конечный систолический объем 52 мл. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) 63 г. Отношение конечного диастолического объема к площади поверхности тела (КДО/ППТ) 81 мл/м² (норма 57–108 мл/м²). Отношение конечного систолического объема к площади поверхности тела (КСО/ППТ) 40 мл/м² (норма 16–42 мл/м²). Правый желудочек: толщина стенки 2–3 мм. ФВ правого желудочка 70% (норма 55–71%). Конечный диастолический объем 78 мл. Ударный объем 55 мл. Конечный систолический объем 22 мл. КДО/ППТ 59 мл/м² (норма 57–109 мл/м²). В режиме T2 отношение сигналов миокард/скелетная мышца 1,4 (норма до 1,8) – зон отека миокарда левого желудочка не выявлено. Левый желудочек: форма полости сферичная, от уровня базальных переднебоковых, всех средних и до апикальных сегментов передней/боковой/нижней стенок визуализируется двухслойная структура миокарда с внутренним некомпактным слоем с максимальным соотношением некомпактный/компактный (3,5/1), отношение масса некомпактного/масса компактного миокарда 32% (норма не более 20%), индекс массы некомпактного миокарда 18 г/м² (норма не более 15 г/м²), соотношение

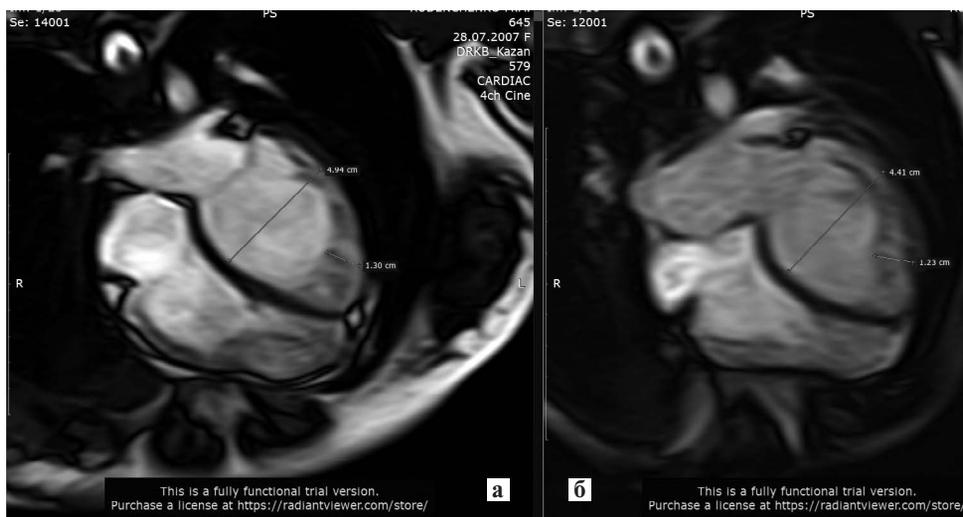


Рисунок. МРТ сердца: а – девочка М., 13 лет; б – девочка Е., 7 лет.
 Fig. MRI of the heart: a – girl M., 13 years; b – girl M., 7 years.

компактный/некомпактный 1:3,5 в диастолу (норма до 1:3). Заключение: МР-данные кардиомиопатии – некомпактный миокард левого желудочка, тромботические массы в полостях сердца не выявлены.

С учетом массоростовых показателей доза эналаприла увеличена до 5 мг/сут, верошпирон 50 мг/сут. Однако через полгода появились жалобы на снижение артериального давления (АД), вялость, слабость; доза эналаприла была снижена до 2,5 мг/сут. С учетом артериальной гипотензии решено отказаться от бета-адреноблокаторов. В конце 2020 г. девочка находилась на стационарном лечении в детском кардиологическом отделении НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтишева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова с диагнозом: кардиомиопатия первичная, смешанный фенотип, дилатационная кардиомиопатия, некомпактный миокард левого желудочка (мутация в гене *MYH7*), семейная форма хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–II. Единичная полиморфная одиночная желудочковая экстрасистолия. Митральная недостаточность I степени. Нарушение адаптации интервала Q–T к ЧСС. Аллергический риноконъюнктивит. Группа риска по аутоиммунному тиреоидиту. Транзиторная микрогематурия неясной этиологии. Аномалия мочевого системы: повышение подвижности почек. Киста (?) расширенная пирамидка (?) в правой почке. Увеличение объема левой почки. Хроническая болезнь почек I стадии. Была проведена коррекция терапии – увеличена доза эналаприла до 3,75 мг/сут, назначены карведилол в дозе 3,12 мг/сут, спиронолактон в дозе 50 мг/сут. Переносимость терапии удовлетворительная.

По рекомендации аллерголога решено проведение аллерген-специфической иммунотерапии, по согласованию с кардиологом карведилол был временно отменен. Через 20 мин после процедуры отмечено пресинкопальное состояние со снижением АД

до 70/50 мм рт.ст. Через некоторое время состояние стабилизировалось.

В данную госпитализацию девочка поступила для обследования. Активных жалоб не предъявляет. Физическое развитие по возрасту. Аускультативно тоны сердца ритмичные. ЧСС возрастная. По лабораторным данным: КФК 99 ед/л, NT-pro BNP 128,6 пг/мл. По данным ЭКГ, предсердный ритм, нерегулярный ЧСС 58–75 уд/мин. Горизонтальное положение ЭОС. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД): среднее дневное АД 93/61 мм рт.ст., среднее ночное АД 82/51 мм рт.ст. Вариабельность систолического в течение суток и диастолического АД днем в пределах нормы. Гипотоническая нагрузка выявлена по САД: днем индекс гипотензии по САД 26%, ночью индекс времени гипотензии по САД 40%. По данным мониторинга определена тенденция к систолической артериальной гипотензии. Эхо-КС: признаки некомпактного миокарда левого желудочка. Выявлена дилатация левых отделов сердца (по Тейхольц: КДР 51 мм, КСР 32 мм, ФВ в базальных отделах 49%, в средних отделах 50%; по Симпсону: КДО 91 мл, КСО 45 мл, ФВ 49%). Левое предсердие 21 мм. Незначительное снижение сократительной способности миокарда левого желудочка. ХМ-ЭКГ: ЧСС средняя днем 73 уд/мин, средняя ночью 60 уд/мин. Циркадный ритм 1,22. Минимальная ЧСС 51 уд/мин во сне. Синусовый ритм со средней ЧСС 68 уд/мин, эпизодами миграции водителя ритма по предсердиям. Зарегистрировано 55 серий пауз, обусловленных синоатриальной блокадой II степени (во время сна) с длительностью R–R до 1,6 с. Средний интервал Q–Tс за сутки 458 мс, динамика Q–T в пределах нормы.

Проводилось лечение: эналаприл, карведилол, спиронолактон. Состояние в отделении оставалось стабильным, без прогрессирования признаков НК.

Терапия ХСН продолжена в прежнем объеме. Выписалась на амбулаторный этап наблюдения и лечения в стабильном состоянии.

Клинический случай 2. Девочка Е., 7 лет. Из анамнеза известно, что девочка болела частыми обструктивными бронхитами, пневмониями. Впервые заболевание выявлено в возрасте 1 год 7 мес, когда находилась на стационарном лечении по поводу пневмонии. При Эхо-КС обнаружены дилатация левых отделов сердца, недостаточность митрального клапана. В возрасте 1 года 9 мес впервые консультирована кардиологом в поликлинике ДРКБ; результаты Эхо-КС: ФВ 51%, КДР 40 мм, КСР 30 мм. Размер левого предсердия увеличен 22 мм. НМК I–II степени. ЛХЛЖ. По данным ЭКГ определялся синусовый ритм с ЧСС 108–116 уд/мин, ЭОС отклонена вправо.

Для дальнейшего обследования направлена на госпитализацию в кардиоревматологическое отделение ДРКБ. По данным Эхо-КС, снижена сократительная способность миокарда левого желудочка, дилатация левых отделов сердца. В крови антитела к миокарду – титр <1:10 (отрицательный). Выставлен диагноз: дилатационная кардиомиопатия с относительной НМК I–II степени, НК I. Назначена терапия: капотен, верошпирон, элькар, кудесан. Наблюдалась кардиологом, осуществлялась коррекция терапии (увеличение дозы верошпирона). Очередная госпитализация в возрасте 4,5 года для обследования и коррекции лечения. По лабораторным данным: повышение титра NT-pro BNP до 515,7 пг/мл, КФК 227 ед/л (норма до 190 ед/л), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 447 ед/л (норма до 437 ед/л). ХМ-ЭКГ: синусовый ритм со средней ЧСС 98 уд/мин. В ночное время эпизоды предсердного ритма, синоатриальной блокады II степени. Интервалы Q–T/Q–Tc в норме. Основной уровень функционирования синусового узла нормальный. Эхо-КС – незначительное снижение сократительной способности миокарда, ФВ 51%, дилатация левых отделов сердца (КДР 41,5 мм, КСР 30 мм), левое предсердие увеличено (18 мм). НМК I степени, ЛХЛЖ.

В возрасте 5,5 года проведено генетическое обследование. Выявлена мутация в гене *MYH7* p.Le201Thr в гетерозиготном состоянии. Этот вариант является патогенным и связан с развитием дилатационной кардиомиопатии и некомпактным миокардом левого желудочка. МРТ сердца с контрастированием (см. рисунок, б): МЖП 3,5–4 мм, ЗСЛЖ 3,5 мм, КДР 4,6 см. ФВ ЛЖ 55%. Конечный диастолический объем 62 мл. Ударный объем 34 мл. Конечный систолический объем 28 мл. ММЛЖ 44 г. По данным отсроченного контрастирования LGE (late gadolinium enhancement): диффузные интрамуральные, субэпикардальные фиброзные изменения всех стенок левого желудочка. Левый желудочек: форма полости сферичная, от уровня базальных переднебоковых, всех средних и до апикальных сегментов передней,

боковой, нижней стенок визуализируется двухслойная структура миокарда с внутренним некомпактным слоем с максимальным соотношением некомпактного/компактного (3,3/1). Отношение масса некомпактного/масса компактного миокарда 35% (норма не более 20%). По критериям А. Jasquier (подход в диагностике некомпактного миокарда левого желудочка, при котором масса некомпактного миокарда оценивается как разница между общей массой и массой компактного миокарда), индекс массы некомпактного миокарда 22 г/м² (норма не более 15 г/м²). Отношение компактный/некомпактный 1:3,3 в диастолу (норма до 1:3), вовлечение базальных сегментов. Общее вовлечение сегментов 13 (17 сегментарная модель Американской кардиологической ассоциацией, АНА). Заключение: кардиомиопатия – некомпактный миокард левого желудочка.

Через 2 мес девочка находилась на стационарном лечении в детском кардиологическом отделении НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ с диагнозом: кардиомиопатия первичная, смешанный фенотип: дилатационная кардиомиопатия, некомпактный миокард левого желудочка (мутация в гене *MYH7*), семейная форма ХСН I–II степени. Незначительная венозная легочная гипертензия. Митральная недостаточность I степени. Удлинение интервала Q–Tc (вторичное?). Хронический обструктивный бронхит (аллергический). Дисгидроз (помфоликс). Эксфолиативный дерматит конечностей. Была проведена коррекция терапии: каптоприл продолжен в дозе 18,75 мг/сут, назначен карведилол (1,56 мг/сут) с последующем повышением дозы до 3,12 мг/сут, а затем через 2 нед рекомендовано повышение дозы до 6,25 мг/сут. Назначены спиронолактон в дозе 25 мг/сут, торасемид (1,25 мг/сут). Выписана в стабильном состоянии. Амбулаторно была повышена доза карведилола до 6,25 мг/сут. При этом отмечено ухудшение состояния – слабость, вялость, снижение АД, в связи с чем доза карведилола была снижена до 1,56 мг/сут.

В данную госпитализацию девочка поступила для обследования. Активных жалоб не предъявляет. Физическое развитие ниже среднего (масса 18 кг, рост 114 см). Аускультативно тоны сердца ритмичные. Систолический шум на верхушке. По лабораторным данным: КФК 107 ед/л, ЛДГ 350 ед/л, NT-pro BNP 314,3 пг/мл. По данным ЭКГ – миграция водителя ритма по предсердиям от предсердного до синусового ритма, ЧСС 70–103 уд/мин. Выраженное отклонение ЭОС вправо. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. СМАД: среднее дневное АД 96/61, среднее ночное 90/58. Эхо-КС: признаки некомпактного миокарда левого желудочка. Дилатация левых отделов сердца. Снижение сократительной способности миокарда левого желудочка. ХМ-ЭКГ: средняя ЧСС 92 уд/мин. Эпизоды миграции водителя ритма пре-

имущественно во время сна. Зарегистрирована единичная наджелудочковая эктопическая активность в виде 2 одиночных экстрасистол. Зарегистрирована 1 клинически значимая пауза за счет синоатриальной блокады с длительностью RR до 1,3 с. Проводилось лечение: каптоприл по 6,25 мг 3 раза, карведилол по 1,56 мг 2 раза, торасемид 1,25 мг 1 раз, спиронолактон по 12,5 мг 2 раза. Состояние в отделении оставалось стабильным, без прогрессирования признаков НК.

Заключение

Развитие медицины и усовершенствование методов визуализации позволяет выявить признаки некомпактного миокарда, а генетическое исследование помогает в дифференциальной диагностике трабекулярных изменений миокарда. У пациентов необходимо тщательно проанализировать семейный анамнез с охватом 3 поколений и более. Поражение 2 членов и более в семье наводит на мысль о семейной форме заболевания. При целенаправленном электрокардиографическом и эхокардиографическом обследовании практически здоровых родственником в 9–21% случаев обнаруживают признаки начальной

(доклинической) стадии дилатационной кардиомиопатии. Так, и наши девочки не предъявляли активных жалоб в связи с тем, что на ранних этапах заболевание протекает бессимптомно. Полученные после комплексного обследования результаты (наличие атриовентрикулярной блокады, снижение фракции выброса, увеличение КДР и КСР левого желудочка, увеличение объема левого желудочка по данным МРТ и плохая переносимость физических нагрузок во время велоэргометрии) дают основание для постановки диагноза дилатационной кардиомиопатии.

После выставленного диагноза родным сестрам, родителям было предложено провести обследование. Мама здорова. У отца девочек выявлены изменения на ЭКГ и Эхо-КС. На МРТ сердца выявлена дилатация левых отделов сердца и визуализируется двухслойная структура миокарда с внутренним некомпактным слоем с максимальным отношением некомпактный/компактный. В семье есть еще одна дочка. Жалобы отсутствуют, по данным генетического анализа, имеется мутация гена *MYH7*. Наличие заболевания у отца и 3 детей, бесспорно, доказывает семейный случай кардиомиопатии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Клинические рекомендации. Оказание медицинской помощи детям с кардиомиопатиями 2014; 4–10. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Clinical recommendation. Providing medical care to children with cardiomyopathies 2014; 4–10. (in Russ.)]
2. Lipshultz S.E., Cochran T.R., Briston D.A., Brown S.R., Sambatakis P.J., Miller T.L. et al. Pediatric cardiomyopathies: causes, epidemiology, clinical course, preventive strategies and therapies. *Future Cardiol* 2013; 9: 817–848. DOI: 10.2217/fca.13.66
3. Wilkinson J., Landy D., Colan S., Towbin J., Sleeper L.A., Orav E.J. et al. The Pediatric Cardiomyopathy Registry and Heart Failure: Key Results from the First 15 Years. *Heart Fail Clin* 2010; 6(4): 401–413. DOI: 10.1016/j.hfc.2010.05.002
4. Nugent A., Daubeney P., Chondros P., Carlin J.B., Cheung M., Wilkinson L.C. et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med* 2003; 348: 1639–1646
5. Dimas V.V., Denfield S.W., Friedman R.A. et al. Frequency of cardiac death in children with idiopathic dilated cardiomyopathy *Am J Cardiol* 2009; 104(11): 1574–1577. DOI: 10.1016/j.amjcard
6. Hershberger R., Siegfried M. Update 2011: Clinical and Genetic Issues in Familial Dilated Cardiomyopathy. *JACC* 2011; 57(16): 1641–1649. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.015
7. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. М.: Медицина, 1987; 1: 436–437. [Belokon' N.A., Kuberger M.B. Diseases of the heart and blood vessels in children. Moscow: Meditsina, 1987; 1: 436–437. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Кольцевидная эритема и герпетические инфекции у детей

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

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

Ring-shaped erythema and herpetic infections in children

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

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Экзантема у детей сопровождается различными заболеваниями. Нередко полиморфные элементы на коже возникают на фоне инфекционных заболеваний. До второй половины XX века детская классическая инфектология описывала у детей всего 6 заболеваний, протекающих с пятнистой и пятнисто-папулезной сыпью. В настоящее время известно, что более двух десятков экзантем у детей имеют «инфекционное начало». В статье рассмотрены 2 клинических наблюдения сравнительно редкой кольцевидной эритемы у пациентов 1 года 2 мес и 11 мес, ассоциированной с хроническими герпетическими инфекциями. Представлены фотодокументы динамики кожного процесса и лабораторных показателей на фоне противовирусной терапии.

Ключевые слова: дети, инфекции, экзантема, герпесвирусы, Эпштейна–Барр вирус (ЭБВ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), вирус герпеса человека 7-го типа (ВГЧ-7), лимфаденопатия.

Для цитирования: Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Хасанова Г.Р. Кольцевидная эритема и герпетические инфекции у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 207–212. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-207-212

Exanthema in children accompanies various diseases. Often, polymorphic elements on the skin occur against the background of infectious diseases. Until the second part of the XXth century, children's classical infectology described only 6 diseases in children characterized by spotty and maculopapular rash. Now there are more than two dozen exanthemes in children with an "infectious origin". The article considers 2 clinical cases of a relatively rare annular erythema in patients of 1 year 2 months and 11 months associated with chronic herpetic infections. The article presents photo documents of the dynamics of the skin process and laboratory parameters against the background of antiviral therapy.

Key words: children, infections, exanthema, herpesviruses, Epstein–Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), human herpes virus 6 (HHV 6), human herpes virus 7 (HHV 7), lymphadenopathy.

For citation: Fatkullina G.R., Anokhin V.A., Khasanova G.R. Ring-shaped erythema and herpetic infections in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(5): 207–212 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-207-212

Экзантема, или сыпь, в педиатрии нередко служит одним из основных диагностических признаков инфекционного заболевания. Однако при всем разнообразии элементов сыпи число их ограничено и внешняя картина кожных покровов при многих болезнях бывает схожей [1]. Это заставляет врача проводить внимательный и подробный учет всех событий как предшествующих, так и сопровождающих сыпь в момент осмотра, т.е. осуществлять дифференциальную диагностику.

Инфекциониста и педиатра в его работе сопровождают два важных обстоятельства. Первое: осматривая ребенка, приходится определяться с диагнозом болезни достаточно быстро, т.е. практически сразу, во время осмотра. Этого требует необходимость про-

ведения комплекса противоэпидемических мероприятий, причем нередко с большим числом контактных лиц (что типично для современных дошкольных детских коллективов). Второе: к сожалению, результаты дополнительных, лабораторных исследований мало помогают врачу в постановке диагноза (по крайней мере, на момент осмотра), что заставляет его опираться в сложившейся ситуации только на знание закономерностей экзантемных процессов. Буквально до второй половины XX века детская классическая инфектология описывала у детей ограниченный перечень экзантем (всего 6) [2, 3], которые получили свое «номерное» обозначение. Все остальные высыпания в детской практике рассматривались чаще всего как проявления разного рода «вторичных», аллергических и псевдоаллергических реакций, как особенность реагирования на лекарственные препараты и пр. Таков был уровень лабораторной расшифровки этиологии болезни и понимания самого генеза феномена сыпи. Однако наши представления на этот счет изменились. Не менее двух десятков заболеваний, протекающих с экзантемой, имеют инфекционное начало. Даже не всегда зная о прямой причинно-следственной связи такого рода симптоматики с обнаруженным возбудителем, мировая практика называет эти явления ассоциированными [1].

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Фаткуллина Гузель Рояльдовна – к.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID ID: 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 ID: 0000-0003-1050-9081.

Хасанова Гульшат Рашатовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Казанского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-1733-2576
420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Для ряда заболеваний характерно развитие кольцевидных элементов разных размеров с четко обозначенной гиперемированной границей и условным разрешением в центре (нормальным, физиологическим окрасом этой зоны). К их типичным, но диагностически неспецифическим гистологическим признакам относят периваскулярный мононуклеарный клеточный инфильтрат в поверхностном слое дермы, который иногда распространяется в средние и глубокие слои. Эпидермис обычно не изменен либо в нем находят незначительные признаки спонгиоза. Самыми распространенными фигурными эритемами такого рода у детей являются кольцевидная центробежная эритема и хроническая мигрирующая эритема, которые теперь обычно объединяют под общим термином «мигрирующая эритема». Высыпания могут иметь приступообразный характер, быстро образовываясь и также быстро регрессируя [4].

По мнению П.Г. Хегера [5], кольцевидные эритемы наряду с односторонней латероторакальной экзантемой, лихеноидным парапсориазом, розовым лишаем следует относить к числу так называемых параинфекционных экзантем. Этиология их точно не определена, но большинство исследователей сходятся на том, что это реактивный процесс у лиц с генетической предрасположенностью к подобного рода аллергическим реакциям или у лиц с инфекционными заболеваниями вирусной и бактериальной этиологии [6, 7]. В ряде случаев кольцевидную эритему находили у пациентов с красной волчанкой и отдельными вариантами лейкоза. Кроме того, установлен ряд провоцирующих факторов, способных вызвать развитие болезни [5, 8]. Активное изучение данной проблемы ассоциировано с рядом диагностических и терапевтических (прежде всего) сложностей.

Тесная временная связь появления такого рода кожных изменений с длительной температурной реакцией, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией может указывать на их герпетическую природу. Хорошо известно, что герпетические инфекции в силу пантропности возбудителей проявляются достаточно «пестрой» клинической симптоматикой, способностью к персистенции и латенции в инфицированном организме. Кроме того, нередко герпес-вирусы ассоциированы с различной соматической патологией [9, 10]. Мы приводим описания находившихся под нашим наблюдением пациентов с кольцевидной эритемой.

Клиническое наблюдение 1. Девочка 1 год 2 мес.

Жалобы при обращении в Клинико-диагностический кабинет Республиканской клинической инфекционной больницы Казани на высыпания на ногах, появившиеся около 3 мес назад. Элементы сыпи становятся то ярче, то бледнее, однако полностью не исчезают. По описаниям матери ребенка, все это сопровождается вялостью, снижением аппетита,

периодическим подъемом температуры тела до субфебрильной.

Анамнез жизни: ребенок от второй беременности, вторых срочных родов. На грудном вскармливании до 6 мес. Росла и развивалась соответственно возрасту. В возрасте 2 мес перенесла респираторную инфекцию. С 3 мес появились признаки атопического дерматита. В 6-месячном возрасте родители стали отмечать сухость и шелушение кожи в области икроножных мышц. Прививалась по индивидуальному графику.

Анамнез заболевания: за 2 мес до появления экзантемы родители девочки отмечали эпизоды подъема температуры тела до 38–38,5 °С продолжительностью 3–4 дня. Антибактериальную терапию не применяли, ребенок получал жаропонижающие средства. Первые элементы сыпи располагались на дистальных отделах нижних конечностей (единичные, с максимальным диаметром 2 см). По характеру сыпь была пятнисто-папулезной. Элементы периодически становились бледнее. Впрямую появление сыпи с температурной реакцией ребенка мать не связывала. Девочка по рекомендации врача получала энтеросорбенты, антигистаминные препараты (экзантема расценивалась как аллергическая), однако сыпь не исчезала. Более того, она стала распространяться центростремительно, постепенно захватывая и проксимальные отделы ног. Элементы становились крупнее, в центре их появлялась зона просветления (рис. 1). Через 2–2,5 мес элементы приобрели четкую кольцевидную форму с темным внешним контуром и просветлением в центре. В результате слияния появились элементы с полициклическими, «кружевными» контурами (рис. 2). Ребенок был неоднократно консультирован дерматологом, аллергологом, однако эффекта от назначенной терапии, со слов матери, не наблюдалось. Гематолог высказал мнение о васкулите на фоне вирусной инфекции, рекомендовал консультацию инфекциониста.



Рис. 1. Полиморфная (пятнисто-папулезная, кольцевидная) экзантема на нижних конечностях.

Fig. 1. Polymorphic (spotted-papular, ring-shaped) exanthema on the lower extremities.

Объективные параметры на момент осмотра при первичном обращении. На коже в проекции тыла голени с обеих сторон имеется мелкопластинчатое шелушение на фоне выраженной сухости. Обращает внимание феномен лимфаденопатии, преимущественно шейной группы с максимальным диаметром отдельных узлов 2 см, отмечена спленомегалия (селезенка выступала из-под края реберной дуги на 1,5 см). В других органах и системах отклонений не выявлено.

В анализах крови – лимфо- и моноцитоз при нормальном числе лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, СОЭ. В биохимическом анализе крови – уровень аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в 2 раза выше нормы при неизменных уровнях аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), общего и прямого билирубина. В крови уровень ревматоидного фактора (РФ), антистрептолизина-О (АСЛО) не выходил за референсные значения, С-реактивный белок (СРБ) в 2 раза превышал норму. Сывороточный интерферон (ИФН), ИФН- α в пределах нормы; ИФН- γ ниже возрастной нормы в 2 раза. Уровни общего и специфических IgE не превышали референсных значений. Результаты повторного исследования сыворотки крови на антитела к гельминтам и кала на гельминтов и простейших отрицательные. Обследована на боррелиоз, парвовирусную инфекцию. Получены результаты: ДНК парвовируса В19 в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) не обнаружена; IgM и IgG к парвовирусу В19 методом иммуноферментного анализа (ИФА) отрицательные; IgM и IgG к *Borrelia burgdorferi* методом ИФА не обнаружены. Уровень витамина D в крови 8 нг/мл.

С учетом продолжительности заболевания (5 мес), сочетанных проявлений лимфаденопатии, спленомегалии ребенок обследован на маркеры герпетических инфекций. Получены следующие результаты: методом ПЦР в крови обнаружены ДНК вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) 80 копий на 10^5 клеток; ДНК цитомегаловируса (ЦМВ) 3981 копия на 10^5 клеток. В слюне методом ПЦР обнаружены ДНК ВГЧ-6 ($7,75 \cdot 10^3$ копий/мл); ЦМВ ($2,61 \cdot 10^5$ копий/мл). В моче методом ПЦР выявлена ДНК ЦМВ $2,14 \cdot 10^5$ копий/мл. Методом ИФА в сыворотке крови обнаружены IgG к ВГЧ-6 (коэффициент позитивности 5,9), индекс avidности IgG к ЦМВ 61%, IgG к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов – 78%, IgM к ЦМВ не обнаружены. Маркеры Эпштейна–Барр вирусной (ЭБВ) инфекции также не обнаружены ни в одном обследованном локусе.

С учетом клинико-анамнестических данных, полученных лабораторных параметров ребенку установлен диагноз: реактивация смешанной формы хронической герпетической инфекции (вызванной ВГЧ-6 и ЦМВ); мононуклеозоподобный синдром. Кольцевидная эритема. Сопутствующее заболевание – гиповитаминоз D. Атопический дерматит.



Рис. 2. Экзантема на нижних конечностях на момент обращения в Клинико-диагностический кабинет Республиканской клинической инфекционной больницы Казани.

Fig. 2. Exanthema on the lower extremities at the time of treatment in the Clinical and diagnostic office of the Republican Clinical Infectious Diseases Hospital of Kazan.

Была назначена комплексная терапия ацикловиром внутрь 500 мг/сут, витамином D 2000 МЕ/сут, гипоаллергенная элиминирующая диета, пробиотик. Через неделю на фоне терапии наметилась положительная динамика: сыпь стала бледнее, уменьшилось число элементов (рис. 3, 4). Через 2 мес терапии проведено динамическое исследование маркеров герпетических инфекций. В крови методом ПЦР ДНК герпесвирусов не обнаружена. В слюне методом ПЦР определена ДНК ВГЧ 6 1000 копий/мл, ЦМВ – $1,3 \cdot 10^5$ копий/мл, в моче – ДНК ЦМВ в количестве 26000 копий/мл. Других маркеров не выявлено. Принято решение продолжить терапию ацикловиром внутрь 500 мг/сут еще 20 дней. Кожные высыпания купировались через 50 дней терапии. В биохимическом анализе крови отклонений от возрастной нормы не зафиксировано, в клиническом анализе крови выявлен незначительный лимфоцитоз при нормальных значениях других показателей.

Через 3,5 мес после окончания лечения ацикловиром отмечался рецидив болезни с температурой тела $37-37,1^{\circ}\text{C}$, появлением сыпи, незначительного респираторного синдрома. При этом розеолезно-папулезные элементы бледно-розового цвета располагались только на дистальных отделах ног. Вновь назначен

терапия ацикловиром внутрь 500 мг/сут в течение 10 дней. Сыпь исчезла полностью к 4-му дню приема препарата, респираторные проявления купировались. За 6 мес наблюдения ребенок прибавил в массе 1,5 кг. В настоящее время (срок наблюдения 2 года) рецидивы экзантемы не отмечались.

Клиническое наблюдение 2. Девочка 11 мес.

Жалобы при обращении в детскую клинику «ЛУЧ» г. Набережные Челны на эпизоды повышения температуры до 38–38,3 °С.

Анамнез жизни: ребенок от первой, нормально протекавшей беременности, первых срочных родов. Находится на искусственном вскармливании с 6 мес.

Анамнез заболевания: с 7-месячного возраста практически каждый месяц у ребенка эпизоды подъема температуры до 38–38,3 °С, сопровождающиеся катаральным воспалением дыхательных путей. Из предоставленных результатов обследования ребенка выяснилось, что в возрасте 10 мес методом ПЦР в моче и слюне была обнаружена ДНК ЦМВ. В тех же локусах ДНК ЭБВ не обнаружена (качественный метод). Другие маркеры не исследовались. Педиатром был назначен десятидневный курс терапии интерфероном- $\alpha 2\beta$. В клиническом анализе крови отмечался выраженный относительный лимфоцитоз (80–90%).

Объективные параметры на момент осмотра при первичном обращении: на коже щек элементы шелушения, на других участках изменений не обнаружено. Умеренная лимфаденопатия шейной группы. Отклонений во внутренних органах не зафиксировано. Обследована для выявления маркеров герпетических инфекций. Получены следующие результаты: в крови методом ПЦР обнаружены ДНК ЭБВ $2,7 \cdot 10^2$ копий/мл и ДНК ВГЧ-6 – 34 копии/мл. ДНК ЦМВ в крови не обнаружена. В слюне выявлены ДНК ЭБВ – $1,5 \cdot 10^5$ копий/мл; ВГЧ-6 – $1,3 \cdot 10^3$ копий/мл; ЦМВ – $2,7 \cdot 10^5$ копий/мл; в моче – ДНК ЦМВ $6,4 \cdot 10^2$ копий/мл. В периферической крови относительный лимфоцитоз (72%). Обнаружены IgM к капсидному антигену ЭБВ; IgM к ЦМВ. В анализе крови АсАТ в 1,5 раза выше нормы, других отклонений от референсных значений не выявлено. Девочка обследована на наличие: ДНК парвовируса B19 в крови методом ПЦР; IgM и IgG к парвовирусу B19 методом ИФА; IgM и IgG к *Borrelia burgdorferi* методом ИФА; ДНК ВГЧ-7 методом ПЦР в крови и в смыве из ротоглотки; антител к антигенам гельминтов в сыворотке крови методом ИФА. Во всех исследованиях результаты были отрицательными.

С учетом полученных клинико-анамнестических и лабораторных данных ребенку установлен диагноз реактивации смешанной формы хронической герпетической инфекции (обусловленной ЭБВ, ВГЧ-6 и ЦМВ), мононуклеозоподобный синдром. Сопутствующее заболевание: атопический дерматит. Была назначена терапия интерфероном- $\alpha 2\beta$



Рис. 3. Динамика экзантемы на нижних конечностях на фоне противовирусной терапии через 1 нед.

Fig. 3. Dynamics of exanthema on the lower extremities against the background of antiviral therapy in a week.



Рис. 4. Экзантема на нижних конечностях – уменьшение выраженности и количества элементов через 2 нед от начала противовирусной терапии.

Fig. 4. Exanthema on the lower extremities – a decrease in the severity and number of elements after 2 weeks from the start of antiviral therapy.

ректально. В результате лечения купировались эпизоды субфебрилитета, шейная лимфаденопатия, нормализовались показатели биохимического анализа крови. В периферической крови сохранялся незначительный лимфоцитоз. Маркеры герпетических инфекций в динамике выглядели следующим образом: в крови методом ПЦР ДНК ЭБВ, ВГЧ-6, ЦМВ не обнаружены. В слюне выявлена ДНК ВГЧ-6 – $6,3 \cdot 10^2$ копий/мл; ЦМВ – $2 \cdot 10^3$ копий/мл, ДНК ЭБВ не обнаружена; в моче – ДНК ЦМВ отсутствовала. Иммуноглобулины класса М к капсидному антигену ЭБВ и к антигенам ЦМВ – результат отрицательный. Через 5 мес (в возрасте 1 год 8 мес) отмечался эпизод повышения температуры тела в течение 2 дней с выраженной шейной лимфаденопатией. Использовали ибупрофен для купирования этих явлений. На 3-й день (на фоне нормальной температуры) на бедрах и ягодицах появились множественные элементы кольцевидной формы (рис. 5), в течение дня периодически полностью исчезающие, затем вновь появляющиеся. Через 4 дня элементы исчезли бесследно. Были назначены дополнительные исследования: в крови и в смыве из ротоглотки обнаружена ДНК ВГЧ-7. По-видимому, первичное инфицирование ВГЧ-7 у ребенка в данном случае способствовало реактивации существующей хронической инфекции с появлением необычной экзантемы (кольцевидная сыпь).

Обсуждение

Правильность интерпретации наблюдаемых изменений на коже, учет всех составляющих болезненного процесса, способность быстро находить подтверждающие или исключающие диагноз признаки лежат в основе успешной работы инфекциониста и педиатра. Достаточно необычная внешне кольцевидная сыпь (эритема) – сравнительно нечастое явление в педиатрической практике. Тем не менее первое впечатление внешнего сходства с уртикариями, особенно в ситуациях, когда инфекционная причина неочевидна (нормальная температура тела, хорошее общее самочувствие, рецидивирующий характер появления такого рода элементов и т.п.), заставляет врача думать об аллергическом происхождении сыпи. В полной мере это исключить невозможно. Однако отсутствие зуда (столь характерного для крапивницы), других, в том числе лабораторных признаков аллергии (к примеру, повышенного сывороточного уровня IgE или эозинофилии), заставило нас в сложившейся ситуации искать иную или дополнительную причину этого явления. Следует отметить, что вирусные инфекции давно принято рассматривать в качестве триггера аллергического процесса. Однако своими примерами мы хотели обратить внимание на другое, а именно подчеркнуть значимость инфекционного процесса как вполне самостоятельной причины



Рис. 5. Множественные кольцевидные элементы на бедрах и ягодицах.

Fig. 5. Multiple ring-shaped elements on the thighs and buttocks.

появления необычных кожных изменений, в том числе схожих с традиционными реакциями гиперчувствительности.

Было бы неправильным рассматривать кольцевидную эритему в первую очередь лишь как проявление хронической герпетической инфекции. Две самые частые (или даже самые главные!) причины такого рода сыпи – клещевой боррелиоз и парвовирусная инфекция. С них обычно начинается диагностический поиск. Современная лабораторная диагностика позволяет оперативно и (что не менее важно) достаточно определенно высказаться в пользу этих инфекций либо же исключить их (что и было сделано в нашем наблюдении). Как правило, кожные изменения у больных этими инфекциями сопровождаются сероконверсией (точнее, протекают на ее фоне). Поэтому серопозитивность с наличием специфических иммуноглобулинов позволяет уверенно говорить о диагнозе.

Современная эпидемиологическая обстановка должна настраивать врача в работе с пациентом на первоочередное исключение коронавирусной инфекции (даже в ситуациях с необычной экзантемой). Речь здесь не только об остром периоде COVID 19. Это и мультисистемный воспалительный синдром ребенка, и кавасаки-подобный вариант постковидного синдрома. Все большее разнообразие экзантемных и кожно-слизистых изменений мы наблюдаем при коронавирусной инфекции у заболевших детей. Работа в условиях эпидемии всегда следовала правилу: любое болезненное состояние в складывающихся обстоятельствах, скорее всего, связано с микроорганизмом, ответственным за массовую заболеваемость. Жизнь не раз подтверждала правоту этой позиции.

Наряду с новой коронавирусной инфекцией, второй по частоте причиной детских инфекционных экзантем в педиатрической практике стала герпетическая инфекция. Обозначая ее так, мы имели в виду все разнообразие этих возбудителей: от вируса простого герпеса до ВГЧ-8. Рецидивирующий вари-

ант хронического инфекционного процесса в форме мононуклеозоподобного синдрома, характерного практически для каждой из герпетических нозологий, стал частой причиной инфекционных и парainфекционных экзантем. В последние годы наши знания об этих инфекциях значительно выросли. Именно о герпетических инфекциях мы говорим

и в контексте рекуррентных респираторных заболеваний у детей. Представленные клинические примеры позволяют надеяться на то, что комплекс лабораторных и лечебных мероприятий в подобных случаях будет максимально широким, учитывающим возможную инфекционную, в том числе герпетическую природу кольцевидных эритем у детей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Накасова М.Н., Мохова О.Г., Поздеева О.С.* Инфекционные экзантемы у детей. Практическая медицина 2015; 7(92): 26–31. [*Nakasova M.N., Moxova O.G., Pozdeeva O.S.* Infectious exanthema in children. *Prakticheskaya meditsina* 2015; 7(92): 26–31. (in Russ.)]
2. *Овсянников Д.Ю.* Дифференциальная диагностика инфекционных и неинфекционных экзантем в детском возрасте. Педиатрия 2016; 95(2): 160–167. [*Ovsyannikov D. Yu.* Differential diagnosis of infectious and non-infectious exanthemas in childhood. *Pediatriya* 2016; 95(2): 160–167. (in Russ.)]
3. *Тарасова И.В.* Сыпи при аллергических и неаллергических болезнях: алгоритм дифференциальной диагностики. Аллергология и иммунология в педиатрии 2019; 1(56): 10–18. [*Tarasova I.V.* Rashes in allergic and non-allergic diseases: an algorithm for differential diagnosis. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii* 2019; 1(56): 10–18. (in Russ.)]
4. *Скрипкина Ю.К., Бутова Ю.С., Иванова О.Л.* Дерматовенерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; 896. [*Skripkina Yu.K., Butova Yu.S., Ivanova O.L.* Dermatovenereology. National leadership. Moscow.: GEOTAR-Media, 2011; 896. (in Russ.)]
5. *Хегер П.Г.* Детская дерматология. М.: БИНОМ, 2013; 648. [*Xeger P.G.* Pediatric Dermatology. Moscow: BINOM, 2013; 648. (in Russ.)]
6. *Ефанова Е.Н., Катанехова Л.Л., Русак Ю.Э., Камка Н.Н.* Кольцевидная эритема Дарье у ребенка на фоне вирусного гепатита А и шигеллезного бактерионосительства. Лечащий врач 2017; 11: 14–16. [*Efanova E.N., Katanahova L.L., Rusak Yu.E., Kamka N.N.* Ring-shaped erythema of Daria in a child against the background of viral hepatitis A and shigellosis carriage of bacteria. *Lechashij vrach* 2017; 11: 14–16. (in Russ.)]
7. *Сорокина Е.В.* Эритема кольцевидная центробежная Дарье, ассоциированная с активацией хронической инфекции, вызванной вирусами семейства Herpesviridae. Клиническая дерматология и венерология 2012; 6: 33–38. [*Sorokina E.V.* Erythema annular centrifugal Darrieus associated with activation of chronic infection caused by viruses of the Herpesviridae family. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2012; 6: 33–38. (in Russ.)]
8. *Масюкова С.А., Сорокина Е.В.* Особенности этиопатогенеза эритемы кольцевидной центробежной Дарье. Врач 2011; 1: 24–27. [*Masyukova S.A., Sorokina E.V.* Features of the etiopathogenesis of erythema of the annular centrifugal Daria. *Vrach* 2011; 1: 24–27. (in Russ.)]
9. *Фаткуллина Г.Р., Анохин В.А., Джафарова А.Н.* Диссеминированные герпетические инфекции у детей на современном этапе. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2015; 60(5): 174–178. [*Fatkullina G.R., Anoxin V.A., Dzhafarova A.N.* Disseminated herpetic infections in children at the present stage. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2015; 60(5): 174–178. (in Russ.)]
10. *Фаткуллина Г.Р., Скороходкина О.В., Сафина Ф.М., Мингазова Г.Ф.* Герпетические инфекции у детей, ассоциированные синдромы. Клиническое наблюдение. Журнал инфектологии 2019; 11(4): 161–165. [*Fatkullina G.R., Skorokhodkina O.V., Safina F.M., Mingazova G.F.* Herpetic infections in children, associated syndromes. Clinical observation. *Zhurnal infektologii* 2019; 11(4): 161–165. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Диффузная В-клеточная лимфома у ребенка с ВИЧ-инфекцией

Х.С. Хаертынов¹, В.А. Анохин¹, С.В. Халиуллина¹, И.В. Осипова², В.Ю. Шапиро², С.В. Петров¹, И.Г. Идрисов³, А.Х. Булатова⁴, Ю.А. Раимова¹

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

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

³ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. профессора А.Ф. Агафонова», Казань, Россия;

⁴Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

Diffuse B-cell lymphoma in a child with HIV infection

Kh.S. Khaertynov¹, V.A. Anokhin¹, S.V. Khaliullina¹, I.V. Osipova², V.Yu. Shapiro², S.V. Petrov¹, I.G. Idrisov³, A.Kh. Bulatova^{2,4}, Yu.A. Raimova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

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

³Agafonova Republican Clinical Infectious Diseases Hospital;

⁴Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

Цель исследования. Описание случая диффузной В-клеточной лимфомы у ребенка с ВИЧ-инфекцией.

Результаты. У ребенка 16 лет с ВИЧ-инфекцией и генерализованной лимфаденопатией диагностирована диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, III стадия, ЦНС негативная. Диагноз был выставлен на основании результатов иммуногистохимического исследования биоптатов ткани лимфатических узлов подчелюстной и правой подмышечной области. Исследование в целях выявления маркеров активной инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловирусом и вирусом герпеса человека 6-го типа, позволило исключить активную фазу заболеваний, которые служат основными инфекционными причинами лимфопролиферативного синдрома. На момент госпитализации пациент получал антиретровирусную терапию комбинированным препаратом эвиплера. РНК ВИЧ в крови не обнаружена, уровень лимфоцитов CD4 составил $0,4 \cdot 10^9$ /л. Была использована схема химиотерапии BFM, проведение которой сопровождалось положительной динамикой в виде нормализации температуры тела, уменьшения размеров лимфатических узлов.

Заключение. Приведенный случай показывает, что в диагностике лимфомы – основной неинфекционной причины лимфопролиферативного синдрома у пациентов с ВИЧ-инфекцией, решающее значение имеет иммуногистохимическое исследование биоптатов ткани увеличенных лимфатических узлов.

Ключевые слова: дети, ВИЧ-инфекция, В-клеточная лимфома, иммуногистохимия.

Для цитирования: Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Халиуллина С.В., Осипова И.В., Шапиро В.Ю., Петров С.В., Идрисов И.Г., Булатова А.Х., Раимова Ю.А. Диффузная В-клеточная лимфома у ребенка с ВИЧ-инфекцией. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 213–218. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-213-218

Objective. To describe the case of diffuse B-cell lymphoma in a child with HIV infection.

Results. A 16-year-old child with HIV infection and generalized lymphadenopathy was diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma, stage III, negative central nervous system. The patient was diagnosed on the basis of the results of immunohistochemical study of biopsies of the tissue of the lymph nodes of the submandibular and right axillary region. The study in order to identify markers of active infection caused by the Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and human herpesvirus type 6, made it possible to exclude the active phase of diseases that are the main infectious causes of lymphoproliferative syndrome. At the time of hospitalization, the patient was treated with antiretroviral therapy of the combined drug Eviplera. There was no HIV RNA in the blood, the level of CD4 lymphocytes was $0.4 \cdot 10^9$ /l. The BFM chemotherapy regimen was used, which was accompanied by positive dynamics in the form of normalization of body temperature, reduction in the size of lymph nodes.

Conclusion. This case shows that immunohistochemical examination of tissue biopsies of enlarged lymph nodes is of decisive importance in the diagnosis of lymphoma, the main non-infectious cause of lymphoproliferative syndrome in patients with HIV infection.

Key words: children, HIV-infection, B-cell lymphoma, immunohistochemistry.

For citation: Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Osipova I.V., Shapiro V.Yu., Petrov S.V., Idrisov I.G., Bulatova A.Kh., Raimova Yu.A. Diffuse B-cell lymphoma in a child with HIV infection. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 213–218 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-213-218

Лимфопролиферативный синдром – одно из проявлений ВИЧ-инфекции и классический признак поздних фаз оппортунистического процесса – лимфомы. В основе ее развития лежит злокачественный опухолевый рост, исходящий преимущественно из внекостномозговой лимфоидной ткани. Традиционно считается, что для подобного рода больных характерны так называемые В-клеточные (неходжскинские) лимфомы [1]. Более того,

риск их развития у ВИЧ-инфицированных взрослых по сравнению с общей популяцией выше примерно в 77 раз [2, 3]. В то же время у детей такого рода явления наблюдаются редко, что и стало поводом к описанию настоящего случая.

Формирование лимфомы – многофакторное явление, которое предполагает хроническую стимуляцию В-клеток онкогенными вирусами (чаще вирусом Эпштейна–Барр и вирусом герпеса человека

8-го типа), избыточную экспрессию антиапоптозных белков Bcl-2 и Bcl-6, нарушения регуляции процессов синтеза цитокинов [4–6] и др. Возникновение лимфомы напрямую связано с развивающейся иммуносупрессией [7]. Диагностика таких процессов представляет немалые трудности, и решающее значение имеют результаты гистологического (иммуногистохимического) исследования.

Приводим случай развития диффузной В-клеточной лимфомы у 16-летнего пациента с ВИЧ-инфекцией.

Клинический случай. Пациент В., 16 лет, поступил в Республиканскую клиническую инфекционную больницу им. профессора А.Ф. Агафонова 27.01.21 с жалобами на выраженную слабость, лихорадку, увеличение шейных и подмышечных лимфатических узлов, потерю 6 кг массы тела за последние 2 мес. Увеличение лимфатических узлов и периодические подъемы температуры тела отмечал с октября 2020 г. С 14.01.21 температура тела повышалась ежедневно. В числе перенесенных заболеваний – острые респираторные вирусные инфекции, ветряная оспа, вирусный гепатит А, острые кишечные инфекции. Как ВИЧ-инфицированный состоит на учете с 2015 г.

Состояние при госпитализации средней тяжести за счет проявлений интоксикации, истощения. Температура тела 37,6 °С. Рост 168 см, масса тела 46 кг. Сознание ясное, менингеальные знаки отрицательные, очаговой неврологической симптоматики нет. Кожные покровы физиологической окраски, без сыпи. В зеве умеренно выраженная гиперемия

миндалин, задней стенки глотки. Периферические лимфатические узлы увеличены: подчелюстные до 1,5 см, тонзиллярные и подмышечные – до 3 см, заднешейные – до 2 см, подвижные, безболезненные, не спаяны с подкожной клетчаткой. Дыхание проводилось по всем полям, хрипов нет. Частота дыхания 17 в минуту, SpO₂ 98%. Тоны сердца ритмичные, ясные. Частота сердечных сокращений 110 в минуту, артериальное давление 110/70 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги, селезенка – на 1 см.

В общем анализе крови на 2-й день госпитализации: эритроцитов 4,37·10¹²/л, гемоглобин 114 г/л, лейкоцитов 4·10⁹/л, нейтрофилов: палочкоядерных 2%, сегментоядерных 74%, базофилов 1%, эозинофилов 0, моноцитов 6%, лимфоцитов 17%, тромбоцитов 155·10⁹/л, СОЭ 60 мм/ч. В общем анализе мочи: относительная плотность 1,025, рН 6,0, белок не определяется, лейкоцитов 2–4 в поле зрения. В биохимическом анализе крови (2-й день госпитализации): общий билирубин 10,8 ммоль/л, прямой 3,8 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 174,4 ед/л, аспаратаминотрансфераза 217,6 ед/л, лактатдегидрогеназа 745,3 ед/л, ферритин 644,8 нг/мл, общий белок 56,9 г/л, глюкоза 6,1 ммоль/л, мочевины 2,8 ммоль/л, креатинин 44 мкмоль/л, С-реактивный белок 162,4 мг/л.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) визуализированы «пакеты» лимфатических узлов шеи пониженной эхогенности, без усиления в них кровотока, размерами в подчелюстной области слева 43×21 мм, справа – 32×15 мм, в заушной области – 30×13 мм; множественные подключичные лимфатические узлы размерами 20×12 мм слева и 6×3 мм справа, паховые лимфатические узлы размерами 23×16 мм слева и 26×18 мм справа; в воротах печени и селезенки – множественные лимфатические узлы с максимальным размером 25×12 и 22×9 мм соответственно. По данным УЗИ органов брюшной полости, увеличение размеров печени (правая доля 146 мм, левая 66 мм, хвостатая 23 мм) однородной эхоструктуры; внутрипеченочные желчные протоки не расширены, желчный пузырь размерами 65×11 мм, содержимое гомогенное, общий желчный проток 2 мм; селезенка размерами 164×50 мм, эхоструктура однородная.

Проведено исследование крови на маркеры герпесвирусных инфекций и вирусных гепатитов: ДНК вирусов Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса 6-го типа (ВГЧ-6), вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов, а также HbsAg, анти-HbсogAgи анти-HCV не обнаружены. Проведено количественное определение в крови РНК ВИЧ и лимфоцитов CD4+: РНК ВИЧ не обнаружена, уровень лимфоцитов CD4 составил 0,4·10⁹/л. На момент госпитализации пациент получал антиретровирусную терапию комбинированным препаратом эвиплера (релпивирином 25 мг, тенофовиром 300 мг и этрицитабином 200 мг).

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Хаертынов Халит Саубанович – д.м.н., доц. кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9013-4402
e-mail: khalit65@yandex.ru

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

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

Петров Семен Венедиктович – д.м.н., проф. кафедры общей патологии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2480-9675

Раимова Юлия Алексеевна – врач-ординатор кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6167-1882

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Осипова Ильяса Вагизовна – врач-гематолог, зав. отделением гематологии Детской республиканской клинической больницы

Шапиро Валерий Юрьевич – врач-гематолог, зав. отделением гематологии Детской республиканской клинической больницы
420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Идрисов Ильдар Газимович – врач-инфекционист Республиканской клинической инфекционной больницы им. профессора А.Ф. Агафонова
420140 Казань, пр. Победы, д. 83

Булатова Асия Халитовна – асп. кафедры инфекционных болезней Казанской государственной медицинской академии,
ORCID: 0000-0002-6167-1882

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 36

С учетом продолжительности лимфопролиферативного синдрома (более 3 мес) на фоне ВИЧ-инфекции, стойкой лихорадки и потери более 10% массы тела, отсутствия в крови маркеров активной герпетической инфекции, обусловленной ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6, возникло предположение об онкологическом процессе. Для дальнейшего обследования и лечения 3.02.21 паци-

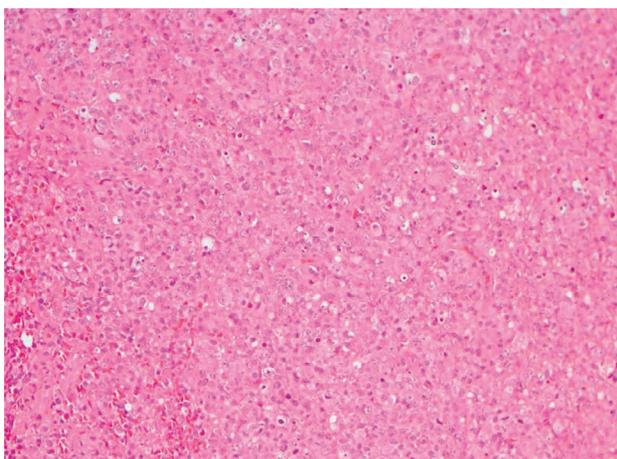


Рис. 1. Обзорная микроскопия. Диффузный пролиферат из среднего и крупного размера лимфоцитов (преимущественно центробластов с овальными или круглыми ядрами и одним или двумя ядрышками) с умеренным полиморфизмом, со скудной, слабо базофильной цитоплазмой. Инfiltrат полностью замещает ткань лимфатического узла. Видны редкие макрофаги со светлой цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

Fig. 1. Review microscopy. Diffuse proliferate of medium- to large-sized lymphocytes (mostly centroblasts with oval or round nuclei and one or two nucleoli) with moderate polymorphism, with scanty, weakly basophilic cytoplasm. The infiltrate completely replaces the lymph node tissue. Rare macrophages with light cytoplasm could be seen. Hematoxylin and eosin staining. $\times 200$.

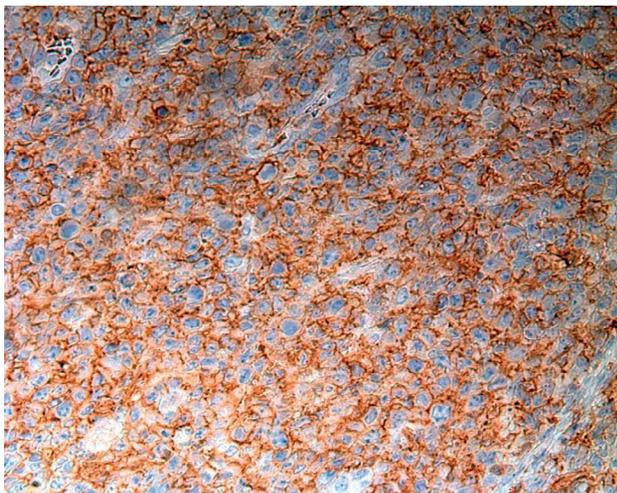


Рис. 2. Иммуногистохимическая реакция на CD45-общий лейкоцитарный антиген. Видна мембранная окраска всех опухолевых клеток. Ядра окрашены гематоксилином. Ув. 400.

Fig. 2. Immunohistochemical reaction for CD45-general leukocyte antigen. Membrane staining of all tumor cells is visible. The nuclei are stained with hematoxylin. $\times 400$.

ент был переведен в Детскую республиканскую клиническую больницу с диагнозом: ВИЧ-инфекция, 4А стадия. Генерализованная лимфаденопатия. Лимфома?

Проведена биопсия ткани лимфатических узлов подчелюстной и правой подмышечной области (03.02.21). При иммуногистохимическом исследовании пунктата выявлена ОЛА-, CD20- и PAX-5-позитивная равномерная реакция в опухолевых клетках; CD3-, MPO-, CD38-позитивны в редких реактивных клетках, CD30-отрицателен (рис. 1–4). Индекс Ki-67

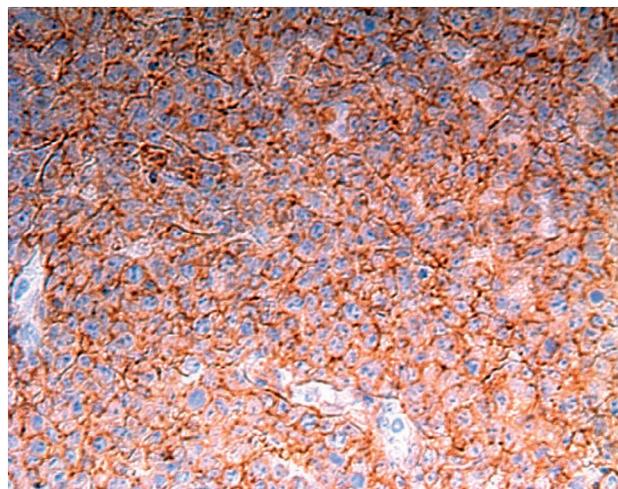


Рис. 3. Иммуногистохимическая реакция на CD20-антиген зрелых В-лимфоцитов. Видна равномерная мембранная реакция во всех опухолевых клетках. Ядра окрашены гематоксилином. Ув. 400.

Fig. 3. Immunohistochemical reaction to the CD20 antigen of mature B-lymphocytes. Uniform membrane reaction is visible in all tumor cells. The nuclei are stained with hematoxylin. $\times 400$.

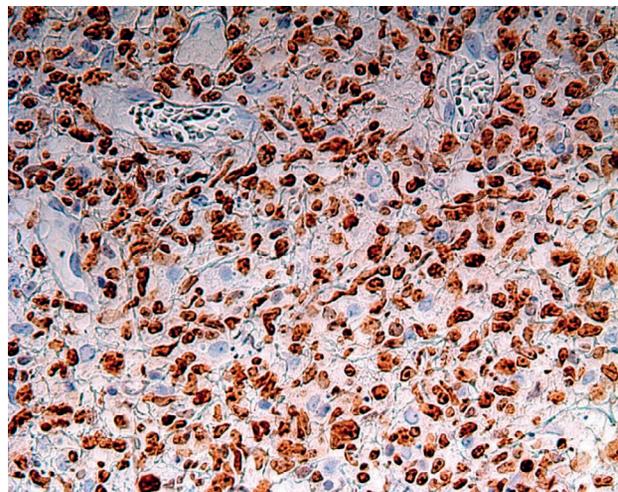


Рис. 4. Иммуногистохимическая реакция на маркер пролиферации Ki-67. Определяется высокий индекс пролиферации (около 80%), неравномерно по срезу. Видна яркая ядерная реакция во всех пролиферирующих клетках. Ядра слабо окрашены гематоксилином. Ув. 400.

Fig. 4. Immunohistochemical reaction to the proliferation marker Ki-67. A high proliferation index (about 80%) is determined, unevenly along the cut. Bright nuclear reaction is visible in all proliferating cells. The nuclei are weakly stained with hematoxylin. $\times 400$.

составил 80%. Заключение: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома.

Для исключения поражения центральной нервной системы 06.02.21 выполнена люмбальная пункция: ликвор прозрачный, вытекал редкими каплями, количество клеток составило 6/мм³, уровень белка 0,31 г/л.

Спиральная компьютерная томография (КТ) легких с контрастированием проведена 11.02.21 (рис. 5). Выявлено увеличение внутригрудных лимфатических узлов (передних паратрахеальных до 11×12 мм, парааортальных до 13×19 мм, бифуркационных до 10×20 мм), над- и подключичных – до 28×20 мм, подмышечных – до 53×72 мм с зонами распада, более выражено справа.

Спиральная КТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с контрастированием выполнена 15.02.21 (рис. 6). Выявлены множественные узловатые образования, округлой формы, изоденсивные, с четкими контурами. В области ворот печени обнаружены узлы размерами 49×54 мм, в проекции ренальных узлов слева – 19×19 мм и мелкие до 8 мм; поясничные парааортальные узлы слева – 14×9 мм, и множественные до 7 мм, у нижней полой вены справа – до 14 мм и множественные до 8 мм; узлы за поясничными мышцами: справа – 20×13 и 10 мм, слева – 8 мм; справа у передней поверхности поясничной мышцы – 32×34 мм, слева – 20 мм; слева и справа по ходу подвздошных сосудов множественные узлы размерами до 20 мм; в подвздошных ямках: справа – 65×30 мм, слева – 53×33 мм. Выявлено увеличение размеров печени за счет правой доли – до 194 мм, при этом структура органа без очаговых изменений, контуры ровные, внутривисцеральные желчные протоки не расширены. Обнаружено расширение портальной вены до 16 мм, ветвей – до 13 мм, увеличение селезенки: размеры ее составили 120×65 мм, контуры ровные, структура однородная, селезеночная вена расширена до 13 мм.

Проведена спиральная КТ головы с контрастированием (18.02.21): очагов патологической плотности, патологического накопления контрастного вещества не выявлено. Отмечено умеренное и диффузное снижение плотности вещества мозга со снижением дифференциации серого и белого вещества.

На основании результатов обследования установлен диагноз: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, III стадия, ЦНС негативная. ВИЧ-инфекция, IVA стадия, генерализованная лимфаденопатия.

Лечение диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы осуществлялось по протоколу VFM (Berlin-Francfurt-Munster Groupe). Назначены курсы антибактериальной терапии препаратами цефтриаксон, меропенем и ванкомицин, а также противогрибковым препаратом вориконазол. С началом химиотерапии провели смену противовирусной терапии ВИЧ-инфекции с эвиплеры на тивикай (ламивудин 300 мг, тенофовир 300 мг и долутегравир 50 мг).

После 2 курсов химиотерапии периферические лимфатические узлы у ребенка уменьшились до диаметра 1,5 см, температура тела нормализовалась. Проведена повторная КТ органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза с контрастированием. Спиральная КТ легких с контрастированием (от 25.03.21): на серии томограмм по сравнению с томограммами от 11.02.21 отмечается положительная динамика; ранее определявшиеся увеличенные внутригрудные лимфатические узлы и лимфатические узлы в проекции вилочковой железы уменьшились в размерах; паратрахеальный, бронхопульмональный лимфатические узлы в диаметре до 6 мм, бифуркационный – 4 мм. Спиральная КТ брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза с контрастированием (от 29.03.21): по сравнению с предыдущим иссле-

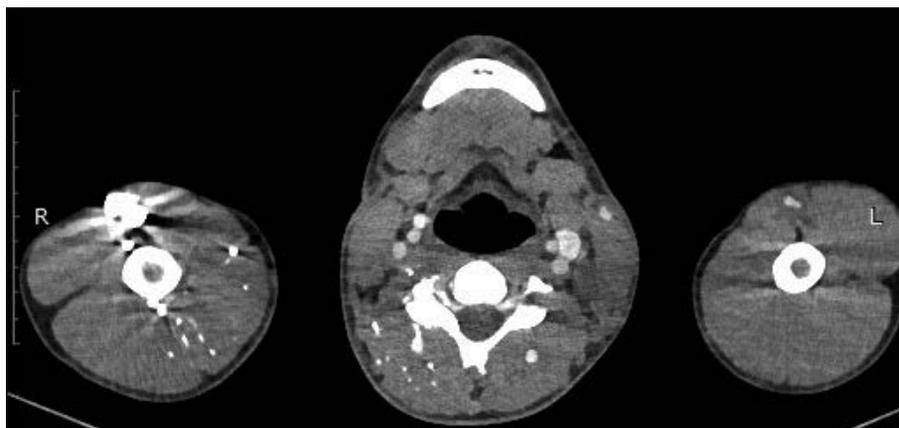


Рис. 5. Компьютерная томограмма органов грудной клетки от 11.02.21. Заключение: лимфаденопатия внутригрудных, подмышечных, над- и подключичных лимфатических узлов, лимфатических узлов забрюшинного пространства и брюшной полости.

Fig. 5. Computer tomography of the chest organs from 11.02.21. Conclusion: lymphadenopathy of intrathoracic, axillary, supra- and subclavian lymph nodes, retroperitoneal and abdominal lymph nodes.

дованием от 15.02.21 определяется положительная динамика в виде уменьшения числа и размеров патологических гиподенсивных узловых образований брюшной полости и забрюшинного пространства. Максимальные аксиальные размеры узла, расположенного в проекции ворот печени, составили 20×24 мм. Остальные узлы, расположенные забрюшинно вдоль аорты, почечных сосудов и сосудов в полости малого таза, паховой области, множественные, мелкие, размерами до 4–5 мм. Печень в динамике с уменьшением размеров правой доли до 165 мм, с четкими ровными контурами, однородной структуры. Селезенка с четкими ровными контурами, с однородной структурой, в размерах умеренно увеличена – вертикальный размер 130 мм.

В настоящее время лечение продолжается.

Обсуждение и заключение

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома – самый распространенный вариант лимфопрлиферативных опухолевых заболеваний взрослых, однако в возрасте до 18 лет частота ее не превышает 8–10% [8]. Клинические проявления разнообразны и часто неспецифичны, определяются первичной локализацией и распространенностью опухоли, а также наличием или отсутствием В-симптомов (температура тела выше 38 °С более 3 дней без признаков воспаления, ночной профузный пот, похудание на 10% массы тела за последние 6 мес) [8]. В большинстве случаев ВИЧ-ассоциированные лимфомы локализуются экстранодально (в пищеварительном тракте, центральной нервной системе, печени и костном мозге), у 1/3 больных – в лимфатических узлах [9]. В приведенном случае у пациента развились характерные симптомы (лихорадка, похудание) с типичным лимфопрлиферативным синдромом, гепатоспленомегалия. Обследование ребенка на маркеры активной инфекции ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6 позволило исключить активную фазу заболеваний, которые служат основными инфекционными причинами лимфопрлиферативного синдрома.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Morlat P., Roussillon C., Henard S., Salmon D., Bonnet F., Cacoub P. et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS* 2014; 28: 1181–1191. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000222
2. Patel P., Hanson D.L., Sullivan P.S., Novak R.M., Moorman A.C., Tong T.C. et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992–2003. *Ann Intern Med* 2008; 148: 728–736. DOI: 10.7326/0003-4819-148-10-200805200-00005
3. Grulich A.E., van Leeuwen M.T., Falster M.O., Vajdic C.M. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 59–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61050-2

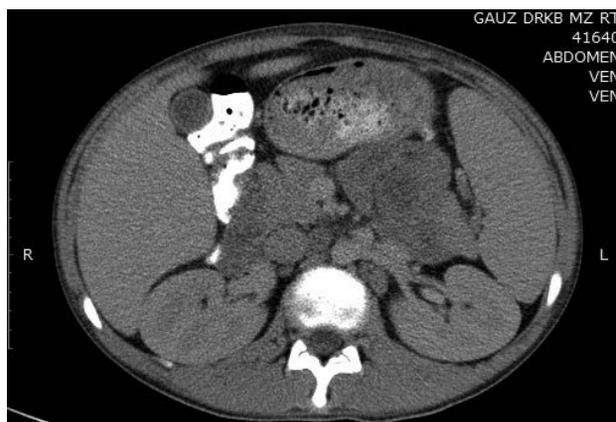


Рис. 6. Компьютерная томограмма брюшной полости от 15.02.21. Заключение: множественные узловые образования брюшной полости, забрюшинного пространства, полости таза, паховой области.

Fig. 6. Computer tomography of the abdominal cavity from 15.02.21. Conclusion: multiple nodular masses of the abdominal cavity, retroperitoneal space, pelvic cavity, inguinal area were revealed.

Внедрение в клиническую практику высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) привело к снижению частоты развития лимфом и увеличению продолжительности жизни больных. При этом продолжительность жизни пациентов с ВИЧ-лимфомами увеличилась с 6 до 21 мес [10]. Однако лимфомы по-прежнему – одна из причин смерти при ВИЧ-инфекции [7]. В целом злокачественные новообразования составляют примерно 1/3 всех причин смерти у пациентов с ВИЧ-инфекцией [1]. Современные схемы терапии В-лимфом основаны на сочетании химиотерапии с ВААРТ. В приведенном случае использована схема химиотерапии VFM, проведение которой сопровождалось положительной динамикой в виде нормализации температуры тела, уменьшения размеров лимфатических узлов. Несмотря на серьезный прогноз при ВИЧ-ассоциированных лимфомах, своевременная диагностика и начало терапии остаются ключевыми факторами, влияющими на продолжительность жизни больных с данной патологией.

4. Grogg K.L., Miller R.F., Dogan A. HIV infection and lymphoma. *J Clin Pathol* 2007; 60: 1365–1372. DOI: 10.1136/jcp.2007.051953
5. Мисюрин А.Е., Мисюрин В.А., Барях Е.А., Ковригина А.М., Кравченко С.К. Роль экспрессии генов с-MYC, BCL2 и BCL6 в патогенезе диффузной В-крупноклеточной лимфомы. *Клиническая онкогематология* 2014; 7(4): 512–521. [Misyurina A.E., Misyurin V.A., Baryakh E.A., Kovrigina A.M., Kravchenko S.K. The role of gene expression c-MYC, BCL2 and BCL6 in the pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *Klinicheskaya onkogematologiya* 2014; 7(4): 512–521. (in Russ.)]

6. Msimang M.Z., Ramdial P.K., Kuppusamy J.B., Nargan K. AIDS-Associated Pediatric High Grade B-cell Lymphoma with MYC and BCL2 Translocations. *J AIDS Clin Res* 2017; 8: 11
7. Meister A., Hentrich M., Wyen C., Hübel K. Malignant lymphoma in the HIV-positive patient. *Eur J Haematol* 2018; 101: 119–126. DOI: 10.1111/ejh.13082
8. Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта. Клинические рекомендации. М., 2020; 520. [Aggressive non-follicular lymphomas – diffuse large B-cell lymphoma, primary mediastinal B-cell lymphoma, Burkitt's lymphoma. Clinical guidelines. Moscow, 2020; 520. (in Russ.)]
9. Пивник А.В., Туманова М.В., Серегин Н.В. Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Ковригина А.М. и др. Лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных: обзор литературы. Клиническая онкогематология 2014; 7(3): 264–277. [Pivnik A.V., Tumanova M.V., Seregin N.V. Parhomenko Y.G., Tishkevitch O.A., Kovrigina A.M. et al. Lymphomas in HIV-infected patients: a literature review. *Klinicheskaya onkogematologiya* 2014; 7(3): 264–277. (in Russ.)]
10. Besson C., Goubar A., Gabarre J., Rozenbaum W., Pialoux G., Châtelet F.P. et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98: 2339–2344. DOI: 10.1182/blood.v98.8.2339

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Идиопатический гемосидероз легочной ткани

Д.И. Садыкова^{1,2}, Т.П. Макарова^{1,2}, А.Р. Шакирова², Р.М. Сайфуллина², Р.Д. Сайфиева¹,
Д.Р. Хуснутдинова², З.Р. Хабибрахманова²

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

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

Idiopathic hemosiderosis of the lung tissue

D.I. Sadykova^{1,2}, T.P. Makarova^{1,2}, A.R. Shakirova², R.M. Sayfullina², R.D. Sayfieva¹,
D.R. Khusnutdinova², Z.R. Khabibrakhmanova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Идиопатический гемосидероз легочной ткани — редкое заболевание с поражением легких, вызванное массивным кровоизлиянием в легочную ткань, с депонированием в ней железосодержащего гемосидерина. Встречается преимущественно в детском возрасте. В статье описан клинический случай идиопатического гемосидероза легочной ткани у ребенка 3 лет 11 мес. Девочка наблюдалась по поводу анемии неясной этиологии, неоднократно лечилась в стационаре, в том числе получала переливания эритроцитарной массы. В дальнейшем к анемическому синдрому присоединился респираторный синдром. Необходимо отметить, что правильно собранный анамнез, своевременная диагностика заболевания и назначение иммуносупрессивной терапии дают возможность предотвратить быстрое прогрессирование процесса и развитие осложнений, в том числе и пневмосклероза.

Ключевые слова: дети, гемосидероз легких, гемосидерин, интерстициальные заболевания, диагностика, лечение.

Для цитирования: Садыкова Д.И., Макарова Т.П., Шакирова А.Р., Сайфуллина Р.М., Сайфиева Р.Д., Хуснутдинова Д.Р., Хабибрахманова З.Р. Идиопатический гемосидероз легочной ткани. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 219–222. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-219-222

Idiopathic hemosiderosis of lung tissue is a rare disease with lung damage caused by massive hemorrhage into the lung tissue, with iron-containing hemosiderin deposition. Mainly it occurs in childhood. The article describes the clinical case of idiopathic hemosiderosis of lung tissue in a 3 years 11 months old child. The girl was observed for anemia of unclear etiology, she was repeatedly treated at a hospital and received erythrocyte transfusions. In the future, respiratory syndrome joined the anemic syndrome. It should be noted that a correctly collected anamnesis, timely diagnosis of the disease and the appointment of immunosuppressive therapy make it possible to prevent the rapid progression of the process and the development of complications, including pneumosclerosis.

Key words: children, hemosiderosis of the lungs, hemosiderin, interstitial diseases, diagnosis, treatment.

For citation: Sadykova D.I., Makarova T.P., Shakirova A.R., Sayfullina R.M., Sayfieva R.D., Khusnutdinova D.R., Khabibrakhmanova Z.R. Idiopathic hemosiderosis of the lung tissue. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 219–222 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-219-222

Идиопатический гемосидероз легких относится к группе интерстициальных болезней легких, которые характеризуются поражением респираторных отделов легочного интерстиция с развитием воспаления (альвеолиты) и фиброза с исходом в «сотовое легкое», что клинически проявляется прогрессирующей дыхательной недостаточностью и преобладанием рестриктивных нарушений [1]. Заболевание впервые было описано в 1960 г. под названием «бурая индурация легких». Разные авторы представляли это заболевание под различными названиями: бурая индурация легких, легочная гемосидеротическая анемия, синдром

Целена–Геллерстедта, «железное легкое», прогрессирующая пневмогеморрагическая анемия [2]. Распространенность составляет, по данным различных авторов, от 0,24 до 1,23 на 1 млн населения [1, 3–6].

До настоящего времени не существует единого мнения об этиологии и патогенезе заболевания. Есть мнения относительно врожденных нарушений структуры, повышенной проницаемости сосудистой стенки легочных капилляров, наличия аномальных анастомозов между бронхиальными артериями и легочными венами, которые могут привести к нарушениям местного кровотока и диапедезным кровоизлияниям

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 000-0002-6662-3548
email: sadykovadi@mail.ru

Макарова Тамара Петровна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5722-8490

Сайфиева Регина Дамировна — ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета

Хабибрахманова Зульфия Рашидовна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной

педиатрии Казанского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0003-2701-1079

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Шакирова Алмазия Раисовна — врач-гастроэнтеролог, диетолог, зав. педиатрическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9975-3632

Сайфуллина Резеда Мунавировна — врач-педиатр педиатрического отделения Детской республиканской клинической больницы

Хуснутдинова Динара Рафаиловна — врач-педиатр пульмонологического отделения Детской республиканской клинической больницы
420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

в легочную паренхиму; не исключается наследственная предрасположенность [7]. О возможном иммунопатологическом характере заболевания свидетельствует ответ на терапию глюкокортикостероидами и иммуносупрессорами, а также синдром Гейнера — идиопатический гемосидероз легких с повышенной чувствительностью к белку коровьего молока [3].

Клиническая картина идиопатического гемосидероза легких у детей включает повторяющиеся приступы одышки и кашля, изначально чаще всего непродуктивного. На более поздних сроках развивается кровохарканье. Единственными симптомами у детей могут быть отставание в физическом развитии и железодефицитная анемия [4, 5, 8, 9]. Диагностически значимым является обнаружение сидерофагов в мокроте или трахеальном аспирате, а также в ряде случаев в промывных водах желудка [6, 10–12]. Исследование функции внешнего дыхания обнаруживает преимущественно рестриктивные нарушения вентиляции [7]. Рентгенологическая картина переменчива от понижения прозрачности легочных полей и появления множественных мелкоочаговых теней до возникновения крупных инфильтратоподобных теней [5, 7]. Характерными особенностями рентгенологической картины является внезапное возникновение и сравнительно быстрая обратная динамика. Частые обострения заболевания приводят к развитию интерстициального пневмосклероза [2, 13, 14].

Лечение больных гемосидерозом предполагает назначение кортикостероидных препаратов, при неэффективности — цитостатических лекарственных средств (азатиоприн, циклоспорин А). По данным М.М. Saeed и соавт. [4], обобщивших опыт наблюдения за 17 детьми, страдающими идиопатическим гемосидерозом легких, пятилетняя выживаемость превышает 80%. Осложнения идиопатического гемосидероза легких — профузное легочное кровотечение, закупорка бронхов кровью, аспирационная пневмония, рецидивирующий пневмоторакс, инфаркт-пневмония на фоне выраженной дыхательной и легочно-сердечной недостаточности, присоединение туберкулезной инфекции [2]. Профилактика идиопатического гемосидероза в настоящее время не разработана [1, 14].

Клинический случай. Под нашим наблюдением находилась девочка И. в возрасте 3 лет 11 мес. Девочка поступила экстренно в педиатрическое отделение с жалобами на бледность кожи, выраженную слабость, хрипящее дыхание. Определено снижение сатурации кислорода до 71%. В общем анализе крови: эритроциты (Er) — $3,03 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин (Hb) — 79 г/л, ретикулоцитоз 8,69%. По данным компьютерной томографии легких (КТ), диффузное поражение легких в виде множества сливных ацинарных очагов уплотнения на фоне выраженного уплотнения ретикулярной ткани. Косвенные признаки возможного кровоизлияния. По тяжести состояния госпитализирована сразу в реанимационное отделение.

Из анамнеза заболевания известно, что анемический синдром выявлен впервые в возрасте 2 лет. В возрасте 2 лет 4 мес направлена на стационарное лечение в педиатрическое отделение с диагнозом: анемия железодефицитная, тяжелой степени. При поступлении выявлена гипохромная анемия с уровнем Hb 48 г/л, ретикулоцитоз 2,55%, по данным биохимического анализа крови — уровень билирубина в норме, проба Кумбса отрицательная, снижение уровня железа до 4,87 мкмоль/л, ферритина до 21 нг/мл, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) до 70 мкмоль/л. Проведена фиброгастро-дуоденоскопия (ФГДС) — источник кровотечения не выявлен. В день поступления проведено переливание эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами (ЭМОЛТ). С повышением уровня Hb до 97 г/л ребенок выписан домой.

В возрасте 2 лет 5 мес поступила на лечение в кардиохирургическое отделение с диагнозом: дефект предсердно-желудочковой перегородки, неполная форма. Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) вторичный. Легочная гиперволемия. Недостаточность кровообращения (НК) IIА. Проведена операция — радикальная коррекция неполной формы атриовентрикулярной (АВ) коммуникации в условиях искусственного кровообращения. При выписке уровень Hb 132 г/л. После выписки рекомендован прием капотена, верошпирона, аспирина. В течение месяца уровень Hb сохранялся в норме.

В возрасте 2 года 7 мес ребенок находился на лечении в педиатрическом отделении с диагнозом: анемия, тяжелой степени. Лямблиоз кишечника. При поступлении Hb 34 г/л. Общий билирубин 24 мкмоль/л. Проводилась ферротерапия. При выписке уровень Hb 73 г/л. Амбулаторное продолжение ферротерапии — без эффекта.

В связи с прогрессированием анемического синдрома и присоединением респираторного синдрома девочка направлена на лечение в педиатрическое отделение с диагнозом: гемолитическая анемия тяжелой степени, смешанной этиологии. Дефект предсердно-желудочковой перегородки, неполная форма. ДМПП вторичный. Состояние после оперативного лечения — радикальная коррекция неполной формы АВ-коммуникации в условиях искусственного кровообращения. Пневмония очаговая внебольничная, острое течение, ДН 0. При поступлении — жалобы на вялость, выраженную бледность кожи, слизистых оболочек. По результатам обследования в общем анализе крови — лейкоциты $5,7 \cdot 10^9/л$, эритроциты $2,21 \cdot 10^{12}/л$, Hb 57 г/л, тромбоциты $358 \cdot 10^9/л$, лимфоциты 51%, моноциты 7%, нейтрофилы 40%, ретикулоциты 12%, СОЭ 13 мм/ч. В миелограмме — недифференцированные бластные клетки 3,0%. Отношение лейко/эритро = 1,48/1. Пунктат костного мозга среднеклеточный, полиморфный. Эритроидный росток расширен с умеренными признаками диспоэза. Мегакариоциты в достаточном

количестве. В биохимическом анализе крови — альбумины 41,8 г/л, общий белок 58,3 г/л, глюкоза 5,15 ммоль/л, общий билирубин 27,5 мкмоль/л, прямой 7,5 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АлАТ) 7 ед/л, аспартатаминотрансфераза (АсАТ) 31 ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) 10 ед/л, мочевины 3,9 ммоль/л, креатинин 21 мкмоль/л, железо 5,99 мкмоль/л, ОЖСС 49 мкмоль/л, гаптоглобин 0,01 г/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 570 ед/л, СРБ 0,018 мг/дл, ферритин 94,9 нг/мл, витамин В₁₂ 342,6 пг/мл, фолиевая кислота 14,4 нг/мл, трансферрин 2,49 г/л. Коагулограмма: фибриноген 3,3 г/л, протромбиновый индекс (ПТИ) 61,5%. Анализ кала на скрытую кровь отрицательный. Результаты ультразвукового исследования (УЗИ) гепатопортальной системы, почек без особенностей. ФГДС, колоноскопия: очагов кровотечения не выявлено. Проведено переливание ЭМОЛТ, назначены мальтофер, фолиевая кислота. Выписана с улучшением, уменьшением анемического синдрома — Hb 95 г/л. Амбулаторно продолжена ферротерапия. После выписки уровень Hb регистрировался в пределах 95–115 г/л.

В возрасте 3 лет 6 мес вновь выявлен анемический синдром, появился сухой непродуктивный кашель; с подозрением на коклюш девочка госпитализирована в изоляционно-диагностическое отделение. При поступлении эритроциты $1,81 \cdot 10^{12}/л$, Hb 46 г/л. Проведено переливание ЭМОЛТ №2, Hb повысился до 91 г/л. Выписана домой. Через месяц — вновь прогрессирование анемического синдрома, лечение в педиатрическом отделении с диагнозом: гемолитическая анемия. В общем анализе крови — эритроциты $2,3 \cdot 10^{12}/л$, Hb 58 г/л, ретикулоциты 12%. В биохимическом анализе крови — уровень сывороточного железа 5 мкмоль/л, ферритина — 230 нг/мл. Проведено лечение — ЭМОЛТ №2; уровень Hb повысился до 98 г/л.

Выписка из истории болезни направлена в ФГБУ «НМИЦ» им. Дмитрия Рогачева с целью возможной консультации — проведена консультация гематолога. Выставлен диагноз: наследственная гемолитическая анемия неуточненная. Назначено генетическое исследование путем секвенирования ДНК (панель «Гемолитические анемии, эритроцитозы, гемохроматозы»). Рекомендовано продолжить активное наблюдение, витаминотерапию, желчегонную терапию, трансфузионную терапию по показаниям.

В возрасте 3 лет 10 месяцев девочка вновь направлена на стационарное лечение с обострением анемического синдрома, снижением сатурации кислорода до 82%. Проводилось переливание ЭМОЛТ, выписана с клиническим улучшением, Sat O₂ 92%. Со слов мамы, в это время отмечалось «кряхтящее» дыхание». Через месяц поступила в педиатрическое отделение с жалобами на бледность кожи, выраженную слабость, кряхтящее дыхание. При осмотре — кожные покровы, слизистые оболочки бледные, серые. Пальцы в форме «барабанных палочек», ногти в форме «часовых

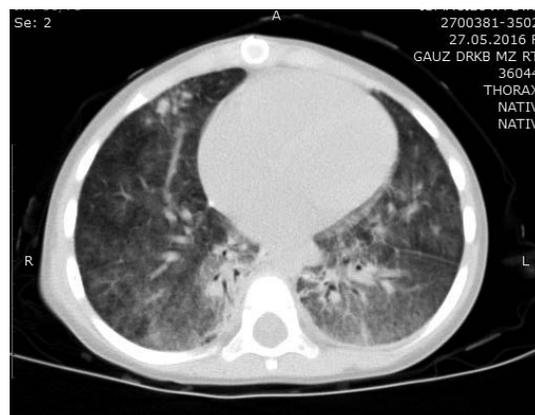


Рисунок. Компьютерная томограмма легких: диффузное поражение легких в виде множества сливных ацинарных очагов, уплотнения на фоне выраженного уплотнения ретикулярной ткани, аденопатия внутригрудных лимфоузлов.

Figure. Computed tomogram of the lungs: a diffuse lung lesion in the form of many confluent acinar foci of compaction with the pronounced compaction of the reticular tissue, adenopathy of the intrathoracic lymph nodes.

стекло», микрополиадения. В легких дыхание ослаблено, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, тахикардия. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2–3 см. Селезенка не увеличена. Физиологические отправления не нарушены.

По данным лабораторных исследований при поступлении в общем анализе крови выявлена нормохромная анемия тяжелой степени смешанной этиологии. Количество эритроцитов в общем анализе крови составляло $3,3 \cdot 10^{12}/л$, Hb 57 г/л, ретикулоцитов 8%. В крови содержание железа 3,3 мкмоль/л (при норме 12,5–32 мкмоль/л), ОЖСС 66 мкмоль/л (норма 44,8–76,1 мкмоль/л), уровень ферритина 303 мкг/л (при норме 7–140 мкг/л). В биохимическом анализе крови отмечалась гипопропротеинемия до 56 г/л (норма 66–87 г/л), повышение СРБ до 2 мг/дл. Исследование газового состава артериальной крови: рН 7,33, рСО₂ 33,7 мм рт.ст., рО₂ 71,5 мм рт.ст. Остальные показатели биохимического анализа крови (мочевина, креатинин), анализы мочи, кала — в пределах возрастной нормы. На 10-е сутки от момента госпитализации выявлено увеличение СОЭ до 30 мм/ч, тромбоцитопения до $100 \cdot 10^9/л$. При иммунологическом обследовании на момент поступления значимых изменений не обнаружено.

По данным эхокардиографии: состояние после радикальной коррекции неполной формы АВ-коммуникации. Недостаточность митрального клапана I–II степени. Недостаточность трикуспидального клапана I–II степени. На КТ легких выявлено диффузное поражение легких в виде множества сливных ацинарных очагов уплотнения на фоне выраженного уплотнения ретикулярной ткани, аденопатия внутригрудных лимфоузлов (см. рисунок). Проведена бронхоскопия с проведением лаважа мокроты, по данным микроскопии, в макрофагах большое количество гемосидерина.

Выставлен диагноз: идиопатический гемосидероз легочной ткани. Проведена пульс-терапия преднизолоном с дальнейшим переводом препарата на пероральный прием в расчете 2 мг/кг/сут. На фоне терапии отмечалось повышение уровня Hb до 118 г/л, нормализация уровня ретикулоцитов. По согласованию с сотрудниками НМИЦ им. Дмитрия Рогачева назначена иммуносупрессивная терапия (сандимун) в дозе 5 мг/кг. Одновременно начато снижение дозы преднизолона с отменой препарата в течение месяца. На 20-е сутки от начала терапии (системные глюкокортикостероиды – пульс-терапия, затем пероральный прием преднизолона, антибактериальная терапия, инфузионная терапия, симптоматическая терапия) достигнута стабилизация состояния – анемический синдром не прогрессирует, дыхательных нарушений нет, отсутствуют аускультативные изменения в легких. Улучшились показатели в анализах крови (лейкоциты $6,7 \cdot 10^9$ /л, эр. $4,6 \cdot 10^{12}$ /л, Hb 117 г/л, тромбоциты $301 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 10 мм/ч), биохимических показателях крови (общий белок 63 г/л, С-реактивный белок 0,012 мг/дл). На 46-е сутки от момента госпитализации ребенок с улучшением выписан домой.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kabra S.K., Bhargava S., Lodha R., Satyavani A., Walia M. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: clinical profile and follow up of 26 children. *Indian Pediatr* 2007; 44(5): 333–338
2. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Чучалина А.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018; 800. [Pulmonology. National leadership. Short edition. Chuchalin A.G. (ed.). Moscow: GJeOTAR-Media, 2018; 800. (in Russ.)]
3. Розинова Н.Н. Редкие заболевания легких у детей. Клинические наблюдения. Под ред. Мизерницкого Ю.Л. М.: ООО «Оверлей», 2009; 192. [Rozinova N.N. Rare pulmonary diseases in children. Clinical observations. Mizernickij Yu.L. (ed.) Moscow: ООО «Overlei», 2009; 192. (in Russ.)]
4. Saeed M.M., Woo M.S., MagLaughlin E.F., Margetis M.F., Keens T.G. Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Chest* 1999; 116: 721–725
5. Castellazzi L., Patria M.F., Frati G., Esposito A.A., Esposito S. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in paediatric patients: how to make an early diagnosis. *Ital J Pediatr* 2016; 42: 86. DOI: 10.1186/s13052-016-0296-x
6. Zhang K., Biroshak J., Glass D.N., Thompson S.D., Finkel T., Passo M.H. et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis is associated with MUNC13–4 polymorphisms. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2892–2896. DOI: 10.1002/art.23734
7. Ioachimescu O.C., Sieber S., Kotch A. Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited. *Eur Respir J* 2004; 24(1): 162–170. DOI: 10.1183/09031936.04.00116302
8. Zhang Y., Luo F., Wang N., Song Y., Tao Y. Clinical characteristics and prognosis of idiopathic pulmonary hemosiderosis in pediatric patients. *J Int Med Res* 2019; 47: 293–302. DOI: 10.1177/0300060518800652
9. Chen X.-Y., Sun J.-M., Huang X.-J. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults: review of cases reported in the latest 15 years. *Clin Respir J* 2017; 11: 677–681. DOI: 10.1111/crj.12440
10. de Silva C., Mukherjee A., Jat K.R., Lodha R., Kabra S.K. Pulmonary Hemorrhage in Children: Etiology, Clinical Profile and Outcome. *Indian J Pediatr* 2019; 86(1): 7–11. DOI: 10.1007/s12098-018-2725-x
11. Bakalli I., Kota L., Sala D., Celaj E., Kola E., Lluka R. et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis – a diagnostic challenge. *Ital J Pediatr* 2014; 40: 35–35. DOI: 10.1186/1824-7288-40-35
12. Potalivo A., Finessi L., Facondini F., Lupo A., Andreoni C., Giuliani G., Cavicchi C. Severe respiratory distress in a child with pulmonary idiopathic hemosiderosis initially presenting with iron-deficiency anemia. *Case Rep Pulmonol* 2015; 2015: 876904. DOI: 10.1155/2015/876904.876904
13. Илькович М.М. Идиопатический гемосидероз легких. Болезни органов дыхания. Под ред. Н.П. Палеева. М.: Медицина, 2000; 665–667. [Il'kovich M.M. idiopathic pulmonary hemosiderosis. Pulmonary diseases. N.R. Paleev (ed.). Moscow: Meditsina 2000; 665–667. (in Russ.)]
14. Богорад А.Е., Розинова Н.Н., Сухоруков В.С. Идиопатический гемосидероз легких у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2003; 4: 29–35. [Bogorad A.E., Rozinova N.N., Suhorukov V.S. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2003; 48(4): 29–35. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

Конфликт интересов:

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

Conflict of interest:

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

Синдром Швахмана–Даймонда

Д.Р. Сабирова¹, А.Р. Шакирова², И.И. Рамазанова², Н.В. Шакурова¹

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

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

Shwachman–Diamond syndrome

D.R. Sabirova¹, A.R. Shakirova², I.I. Ramazanova², N.V. Shakurova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

В статье описан клинический случай редко встречающегося синдрома Швахмана–Даймонда. Рассмотрены особенности клинической картины заболевания, лабораторных методов исследования. Мультидисциплинарный подход с целью ранней диагностики, своевременного начала комплексного лечения, включающего лечебное питание, назначение ферментных препаратов и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, дает возможность улучшить качество жизни и прогноз у таких пациентов.

Ключевые слова: дети, синдром Швахмана–Даймонда, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, гематологические нарушения.

Для цитирования: Сабирова Д.Р., Шакирова А.Р., Рамазанова И.И., Шакурова Н.В. Синдром Швахмана–Даймонда. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 223–226. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-223-226

This article describes a clinical case of a rare Schwachman–Diamond syndrome. It covers the features of the clinical picture of the disease and the laboratory examinations. A multidisciplinary approach for the purpose of early diagnosis, timely initiation of complex treatment, including nutritional therapy, prescription of enzyme preparations and granulocyte colony-stimulating factor, makes it possible to improve the quality of life and prognosis in such patients.

Key words: children, Shwachman–Diamond syndrome, exocrine pancreatic insufficiency, hematological disorders.

For citation: Sabirova D.R., Shakirova A.R., Ramazanova I.I., Shakurova N.V. Shwachman–Diamond Syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatri 2021; 66:(5): 223–226 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-223-226

Синдром Швахмана–Даймонда (Shwachman–Bodian–Diamond Syndrome, SBDS, Shwachman–Diamond Syndrome, SDS) – редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу, характеризующееся внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, изменениями скелета и недостаточностью костного мозга с повышенным риском развития миелодисплазии и острого миелобластного лейкоза [1]. По предварительным оценкам, частота возникновения заболевания составляет 1:76 тыс. населения [2].

Причиной заболевания служит мутация гена *SBDS* (Shwachman–Bodian–Diamond syndrome), расположенного на длинном плече хромосомы 7,

в регионе 7q11.21 [3]. Ген *SBDS* назван в честь американского врача Н. Shwachman, британского офтальмолога М. Bodian и американского педиатра L. Diamond, которые сообщили о синдроме в 1964 г. [4]. Однако С. Nezelof и М. Watchi [5] впервые описали этот синдром как «врожденный липоматоз поджелудочной железы» в 1961 г. у двух детей с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы и лейкопенией.

Ген *SBDS* кодирует белок SBDS, который широко экспрессируется в различных тканях [6]. Белок находится преимущественно в ядрышке и участвует в нормальном функционировании рибосом, амплификации центросом и лейкемогенезе. В то же время функция белка SBDS изучена недостаточно. Известно, что при синдроме Швахмана–Даймонда в поджелудочной железе происходит жировая замена ацинарных клеток, что приводит к экзокринной недостаточности. Цитопения обуславливает стрессовый гемопоэз в костном мозге, что объясняет повышенный уровень гемоглобина F [7, 8].

Пациенты с синдромом Швахмана–Даймонда обращаются к врачу преимущественно в связи с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (стеаторея, мальабсорбция, дефицит жирорастворимых витаминов) и гематологическими аномалиями; другие проявления

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Сабирова Дина Рашидовна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0501-405X
email: dinasabirova@mail.ru

Шакурова Наиля Вагизовна – ординатор кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7180-9953

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Шакирова Алмазия Раисовна – зав. педиатрическим отделением Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-9975-3632

Рамазанова Ильсина Ильсуровна – врач-педиатр педиатрического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-6694-1725

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 138

встречаются реже. Симптомы недостаточности поджелудочной железы стихают с возрастом у большинства пациентов.

Лейкопения приводит к рецидивирующим вирусным и бактериальным инфекциям (синусит, пневмония, остеомиелит, сепсис). Из-за тромбоцитопении может появиться кровотечение, иногда опасное для жизни. Кроме того, у 80% пациентов наблюдается макро- или нормоцитарная анемия.

Еще одним признаком заболевания служат аномалии скелета. К ним относятся низкий рост, аномалии грудной клетки, смещение эпифиза бедренной кости, деформации позвоночника и пальцев.

Клинический случай. Девочка Х., 11 мес, впервые поступила в ДРКБ г. Казани с жалобами на учащенный (до 3–4 раз в сутки), разжиженный стул с жирным блеском, плохую прибавку массы тела, задержку физического развития. Из анамнеза жизни известно: ребенок от 3-й беременности, роды 1 на сроке 40 нед. Беременность протекала без особенностей. Масса при рождении 2916 г, длина 52 см. В первые полгода прибавляла по 500–600 г, затем по 100–200 г. С этого периода мама девочки начала подозревать наличие какого-то заболевания. Нервно-психическое развитие протекало с отставанием: сидит и ползает с 10 мес, ходит с 1 года 3 мес. Прорезывание первого зуба – в 10 мес.

Впервые обратились за медицинской помощью в возрасте 4 мес с жалобами на повышение температуры тела до фебрильной, гнойные высыпания по всему телу – госпитализирована в хирургическое отделение с диагнозом: множественный псевдофурункулез. В ходе обследования обращали внимание изменения анализов крови: анемия средней степени (гемоглобин 89 г/л, эритроциты $3,13 \cdot 10^{12}/л$), нейтропения тяжелой степени (абсолютное количество нейтрофилов 200 в 1 мкл), повышение уровня трансаминаз (в 3–4 раза больше нормы), наличие нейтрального жира в копрограмме. После выписки девочка находилась под динамическим наблюдением в поликлинике по месту жительства, в анализах сохранялась нейтропения средней степени, анемия легкой степени, повышение уровня трансаминаз.

В возрасте 8 мес девочка вновь поступила в стационар по месту жительства с диагнозом: гепатит с высокой ферментативной активностью. Первичный иммунодефицит? Наследственное заболевание обмена? Острый правосторонний средний отит. Панариций IV пальца правой кисти. Нормохромная анемия легкой степени. Дистрофия по типу гипотрофии II–III степени. В клиническом анализе крови определялась тяжелая абсолютная нейтропения (200 в 1 мкл). В биохимическом анализе выявлено повышение уровня трансаминаз до 250 ед/л (норма до 40 ед/л). Проводилась лабораторная диагностика вирусных гепатитов А, В и С, вируса простого герпеса 1-го, 2-го типов, Эпштейна–Барр вирусной

и цитомегаловирусной инфекций, результат отрицательный. Исследованием образца крови методом tandemной масс-спектрометрии были исключены наследственные болезни обмена веществ. Назначена симптоматическая терапия (инфузионная терапия, гепатопротекторы, препараты железа, антибиотикотерапия), на фоне которой состояние стабилизировалось, но лабораторные показатели оставались за пределами нормы. С целью уточнения диагноза пациентка направлена в ДРКБ Казани.

В возрасте 11 мес девочка впервые поступила в педиатрическое отделение ДРКБ, находилась с диагнозом: гепатит высокой степени активности, неуточненной этиологии. Нейтропения неуточненной тяжелой степени (циклическая?). Анемия легкой степени. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени. Наследственная болезнь обмена? По результатам заочной консультации выписки из истории болезни ребенка в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» г. Москвы было рекомендовано исключить синдром Швахмана–Даймонда.

В возрасте 1 года 4 мес пациентка поступила в ДРКБ для дальнейшей диагностики. При поступлении состояние больной средней степени тяжести. Положение активное. Аппетит сохранен. Масса тела 7,3 кг (–2,46 по z-score), рост 74 см (–1,52 по z-score). Кожные покровы бледные. Слизистая оболочка полости рта розовая, чистая. В легких дыхание пуэрильное. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот обычной формы, слегка вздут, при пальпации безболезненный. Печень пальпируется на 1,5 см ниже края реберной дуги, плотная, при пальпации безболезненна. Селезенка не пальпируется. Диурез не нарушен. Стул до 3–4 раза в сутки обильный, жидкий, с жирным блеском (рис. 1).

По лабораторным данным, в общем анализе крови: лейкоциты $3,6 \cdot 10^9/л$, нейтрофилы 13%, абсолютное количество 780 клеток в 1 мкл (нейтропения средней степени), нормохромная анемия – эритроциты $3,25 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 102 г/л. В биохимическом анализе крови высокие показатели аланин-

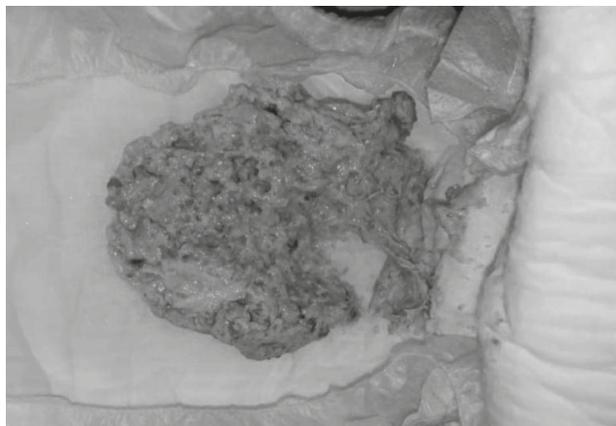


Рис. 1. Стул пациентки, объяснения в тексте.
Fig. 1. Patient's stools, explanations in the text.

аминовой и аспаратаминовой трансаминаз (АлАТ/АсАТ) – 337/300 ед/л (норма до 40 ед/л), гипохолестеринемия 2,38 ммоль/л (норма 3,1–5,18 ммоль/л), снижение уровня витамина D до 20,2 нг/мл. Антитела к аутоиммунному гепатиту не обнаружены. Пунктат костного мозга гипоклеточный, полиморфный. Мегакариоциты в уменьшенном количестве. Иммунограмма (гуморальное и клеточное звено) в пределах нормы. При определении уровня панкреатической эластазы-1 в кале обнаружена тяжелая экзокринная недостаточность поджелудочной железы (уровень 23 мкг/г при норме более 200 мкг/г). Для исключения муковисцидоза проведен потовый тест, результат отрицательный. Кроме того, исключались воспалительные заболевания кишечника, кальпротектин кала отрицательный. По данным рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) органов брюшной полости, имеются признаки липоматоза поджелудочной железы (рис. 2).

На основании совокупности данных: манифестация заболевания в возрасте 4 мес, нейтропения тяжелой степени, анемия нормохромная легкой степени, лабораторно подтвержденная тяжелая экзокринная недостаточность поджелудочной железы, белково-энергетическая недостаточность, дефицит жирорастворимых витаминов, синдром цитолиза, носовые кровотечения в анамнезе (возможно, за счет дефицита витамина К), признаки липоматоза поджелудочной железы, по данным РКТ органов брюшной полости выставлен предварительный диагноз: синдром Швахмана – Даймонда. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени, смешанной этиологии. Для уточнения диагноза в лаборатории молекулярной биологии проведено молекулярно-генетическое исследование гена *SBDS* в лимфоцитах периферической крови методом прямого секвенирования по Сенгеру. Выявлены две мутации гена *SBDS*: 1) мутация с.183_184del-TAinsCT в гетерозиготном состоянии, приводящая к возникновению преждевременного стоп-кодона

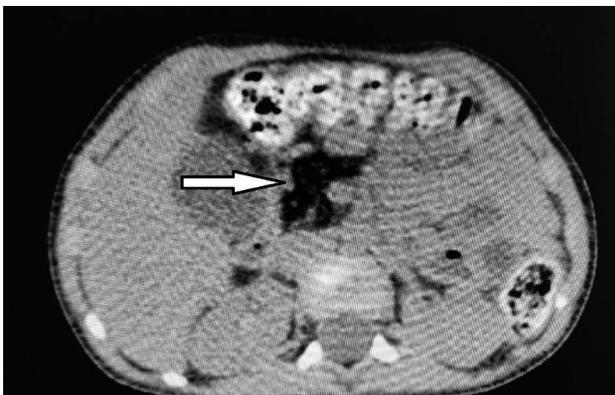


Рис. 2. РКТ органов брюшной полости: выявлены признаки липоматоза поджелудочной железы (указано стрелкой).

Fig 2. X-ray computed tomography of abdominal organs: pancreatic lipomatosis indicated by an arrow.

р.Lys62Ter (р.К62*) (rs113993991); данная замена описана в научной литературе как патогенная при синдроме Швахмана–Даймонда (HGMD: CP035464); 2) мутация с.258+2Т>С (rs113993993) в гетерозиготном состоянии, приводящая к разрушению донорного сайта сплайсинга; данная замена описана в научной литературе (HGMD: CS030125) как патогенная при синдроме Швахмана–Даймонда. Таким образом, диагноз синдрома Швахмана–Даймонда подтвержден молекулярно-генетическим методом.

Радикального лечения пациентов с синдромом Швахмана–Даймонда не существует, поэтому следует проводить соответствующую симптоматическую терапию. Для оценки состояния поджелудочной железы, печени, костного мозга и скелета, а также лечения проявлений рекомендуется действия мультидисциплинарной команды [9]. Повышенная активность печеночных трансаминаз и гепатомегалия могут наблюдаться при синдроме Швахмана–Даймонда, но имеют тенденцию к нормализации к 5 годам. У представленной пациентки были легкие гепатомегалия и повышение уровня трансаминаз. Хотя эти нарушения со временем разрешаются, они могут затруднить дифференциальную диагностику [10]. Нейтропения может быть важным ключом к постановке диагноза, особенно когда другие отличительные особенности заболевания не выявлены [10]. Нейтропения служит наиболее частым гематологическим расстройством, встречающимся у 88–100% пациентов [11]. В настоящее время диагноз ставится клинически на основании данных об экзокринной недостаточности поджелудочной железы и гематологических нарушениях [11]. «Золотым стандартом» для подтверждения диагноза синдрома Швахмана–Даймонда служит генетическое исследование [12].

Наша пациентка была проконсультирована командой специалистов и получила комплексное лечение. Назначено специализированное лечебное питание смесью на основе гидролизованного белка молочной сыворотки, имеющей в качестве жирового компонента среднецепочечные триглицериды, что позволяет улучшить утилизацию жира и снизить дозу препаратов панкреатина. Заместительная ферментная терапия препаратами панкреатина показана пожизненно. Наиболее предпочтительны микросферические формы препаратов с различной липазной активностью [12]. После консультации гастроэнтеролога назначены панкреатические ферменты (2000 МЕ/сут по липазе на 1 кг массы тела в сутки). Все пациенты с тяжелой степенью нейтропии нуждаются в применении препаратов колониестимулирующего фактора (G-CSF). В нашем случае препарат применялся из расчета 3 мкг/кг по индивидуальной схеме. В связи с патологией печени в виде синдрома цитолиза был назначен гепатопротектор – урсодезоксихолевая кислота из расчета 20 мг/кг/сут.

С целью коррекции дефицита витаминов рекомендовано применение витамина D в дозировке 2000 МЕ/сут и витаминов А, Е.

После лечения состояние пациентки улучшилось, уменьшилось вздутие живота, стул 1–2 раза в сутки, более оформлен, девочка начала прибавлять в массе тела. В стационаре проведена коррекция нутритивного статуса, подобрана доза ферментных препаратов и препарата Г-КСФ. Пациентка выписана на амбулаторный этап лечения под диспансерное наблюдение педиатра, гематолога и гастроэнтеролога по месту жительства.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Dror Y., Donadieu J., Koglmeyer J. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman–Diamond syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1242: 40–55. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06349.x
2. Goobie S., Popovic M., Morrison J. Shwachman–Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1048–1054. DOI: 10.1086/319505
3. De Oliveira J.F., Sforça M.L., Blumenschein T.M.A. Structure, Dynamics, and RNA Interaction Analysis of the Human SBDS Protein. *J Mol Biol* 2009; 396: 1053–1069. DOI: 10.1016/j.jmb.2009.12.039
4. Shwachman H., Diamond L.K., Oski F.A., Khaw K.T. The Syndrome of Pancreatic Insufficiency and Bone Marrow Dysfunction. *J Pediatr* 1964; 65(5): 645–663. DOI: 10.1016/s0022-3476(64)80150-5
5. Nezelof C., Watchi M. Lipomatous congenital hypoplasia of the exocrine pancreas in children (2 cases and review of the literature). *Arch Fr Pediatr* 1961; 18: 1135–1172
6. Cipolli M., D’Orazio C., Delmarco A. Shwachman’s syndrome: pathomorphosis and long-term outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 265–272
7. Lesesve J.F., Dugue F., Gregoire M.J. Shwachman–Diamond syndrome with late-onset neutropenia and fatal acute myeloid leukaemia without maturation: a case report. *Eur J Haematol* 2003; 71: 393–5
8. Woods W.G., Krivit W., Lubin B.H. Aplastic anemia associated with the Shwachman syndrome: in vivo and in vitro observations. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1981; 3: 347–51
9. Borowitz D., Robinson K.A., Rosenfeld M. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009; 155: S73–S93. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.09.001
10. Barış Z., Özçay F., Olçay L., Ceylaner S., Sezer T. A Case of Shwachman–Diamond Syndrome who Presented with Hypotonia. *J Pediatr Genet* 2018; 7(3): 117–121. DOI: 10.1055/s-0038-1636997
11. Myers K.C., Davies S.M., Shimamura A. Clinical and molecular pathophysiology of Shwachman–Diamond syndrome: an update. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27(1): 117–28. DOI: 10.1016/j.hoc.2012.10.003
12. Ипатова М.Г., Куцев С.И., Шумилов П.В., Мухина Ю.Г., Финогенова Н.А., Полякова С.И. и др. Краткие рекомендации по ведению больных с синдромом Швахмана–Даймонда. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2016; 95(6): 181–186. [Ipatova M.G., Kutsev S.I., Shumilov P.V., Mukhina Yu.G., Finogenova N.A., Polyakova S.I. et al. Brief guidelines for the management of patients with Shwachman–Diamond syndrome. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2016; 95(6): 181–186. (in Russ.)]

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Длительное наблюдение пациента с синдромной диареей (трихогепатоэнтеральным синдромом) с кроноподобным синдромом

Е.А. Курмаева, С.Я. Волгина, Н.А. Соловьева, Г.А. Кулакова, В.В. Боголюбова, Х.Ж. Иргешова

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

Long-term follow-up of a patient with syndromic diarrhea (tricho-hepato-enteral syndrome) with Crohn's-like syndrome

E.A. Kurmaeva, S.Ya. Volgina, N.A. Solovyeva, G.A. Kulakova, V.V. Bogolyubova, H.Zh. Irgeshova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Цель исследования. Описание длительного наблюдения больного с редко встречающимся генетическим заболеванием – синдромной диареей, или трихогепатоэнтеральным синдромом.

Результаты. У ребенка с первых месяцев жизни был выявлен синдром некурабельной диареи, который привел к развитию синдрома мальабсорбции, отставанию физического и психомоторного развития. Длительное наблюдение выявило прогрессирование синдрома мальабсорбции, метаболические и эндокринные нарушения на фоне нарастающих морфологических изменений в кишечнике. Лишь генетическое исследование, проведенное у больного и его родителей, позволило сформулировать окончательный диагноз: «Синдромная диарея (трихогепатоэнтеральный синдром, нуклеотидный вариант g.31929071C>T в гомозиготном состоянии в гене SKIV2L) с кроноподобным синдромом».

Заключение. Для постановки данного диагноза важное значение имеет сочетание синдрома некурабельной хронической диареи с лицевым дисморфизмом, аномалиями кожи и волос.

Ключевые слова: дети, диарея, синдром мальабсорбции, болезнь Крона, лицевой дисморфизм, аномалии кожи и волос, трихогепатоэнтеральный синдром, ген SKIV2L

Для цитирования: Курмаева Е.А., Волгина С.Я., Соловьева Н.А., Кулакова Г.А., Боголюбова В.В., Иргешова Х.Ж. Длительное наблюдение пациента с синдромной диареей (трихогепатоэнтеральным синдромом) с кроноподобным синдромом. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 227–232. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–227–232

Objective. To describe a long-term follow-up of a patient with a rare genetic disease – syndromic diarrhea, or trichohepatoenteric syndrome. **Results.** From the first months of life, the child was diagnosed with incurable diarrhea syndrome, which led to the development of malabsorption syndrome, retardation of physical and psychomotor development. Long-term follow-up revealed the progression of malabsorption syndrome, metabolic and endocrine disorders against the background of increasing morphological changes in the intestine. Only a genetic study of the patient and his parents made it possible to formulate the final diagnosis: «Syndromic diarrhea (trichohepatoenteric syndrome, nucleotide variant g.31929071C>T homozygous in the SKIV2L gene) with crown-like syndrome». **Conclusion.** The combination of incurable chronic diarrhea syndrome with facial dysmorphism, skin and hair abnormalities is important for this diagnosis.

Key words: children, diarrhea, malabsorption syndrome, Crohn's disease, facial dysmorphism, skin and hair abnormalities, tricho-hepato-enteral syndrome, gene SKIV2L.

For citation: Kurmaeva E.A., Volgina S.Ya., Solovyeva N.A., Kulakova G.A., Bogolyubova V.V., Irgeshova H.Zh. Long-term follow-up of a patient with syndromic diarrhea (tricho-hepato-enteral syndrome) with Crohn's-like syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(5): 227–232 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–227–232

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Курмаева Елена Анатольевна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0873-8037
e-mail: kurmaelena@rambler.ru

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

Соловьева Наилия 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

Боголюбова Вера Викторовна – студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5219-5098

Иргешова Халида Жуманазаровна – студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1791-3247

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Впервые трихогепатоэнтеральный синдром (tricho-hepato-enteral syndrome) описали в 1982 г. L. Stankler и соавт. [1]. Позже D. Girault и соавт. [2] предложили новый термин «синдромная диарея». В 2007 г. A. Fabre и соавт. [3] предположили, что синдромная диарея и трихогепатоэнтеральный синдром – это одна гетерогенная нозологическая форма. В 2008 г. K. Al Qoaer и соавт. [4] представили пациентов с хронической диареей, лицевым дисморфизмом и нарушением роста волос. У некоторых больных были выявлены кожные пятна «кофе с молоком» в области таза и нижних конечностей [5]. Было установлено, что трихогепатоэнтеральный синдром – наследуемое по аутосомно-рецессивному типу генетическое заболевание, связанное с мутациями в двух генах *TTC37* (5q15) или *SKIV2L* (6p21.3) – компонентах гипотетического ответ-

ственного за экзосомопосредованный контроль РНК Ski-комплекса человека [6–8].

Распространенность заболевания предположительно составляет 1:1 млн новорожденных. К настоящему времени случаи трихогепатоэнтерального синдрома описаны в Европе (Великобритании, Франции, Италии, Польше, России), Турции, Северной Африке, Саудовской Аравии, Индии [5, 9–12]. Клинически синдром характеризуется следующими основными симптомами [12–14]:

- задержка внутриутробного развития плода;
- некурабельная хроническая диарея, которая начинается с первых месяцев жизни и ведет к тяжелой гипотрофии;
- лицевой дисморфизм — выступающий лоб и щеки, широкое основание носа, широкая переносица, гипертелоризм глаз, низко посаженные уши, большой рот;
- аномалия роста волос (волосы имеют «шерстистый» вид, сухие и ломкие, склонны к быстрому выпадению);
- иммунные расстройства (снижение продукции иммуноглобулинов);
- отставание в физическом и психическом развитии;
- кожные аномалии (ксероз, пятна по типу «кофе с молоком» и ангиомы).

Ведущим синдромом служат некурабельная хроническая диарея, дисморфизм лица и аномалии волос, которые встречаются у всех пациентов. В 50% случаев у пациентов выявлялись нарушения функции печени, редко — аномалии тромбоцитов и врожденные пороки сердца. При эндоскопическом исследовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта обнаруживают изменения, характерные для син-

дрома мальабсорбции [9]. Макроскопические признаки колита наблюдались в 73% случаев [15]. Очень редко у больных встречаются паховая грыжа, атрофия тимуса, глаукома, гипотиреоз, поликистоз почек [16]. Крайне редко, по данным литературы, описаны осложнения, напоминающие болезнь Крона [12, 13]. Представленный нами случай относится именно к этой форме заболевания.

Клинический случай. Мальчик А., 12 лет, наблюдается с рождения в детской поликлинике. Ребенок от первой беременности, протекавшей с тяжелым гестозом на 20–22-й неделях. Роды срочные, на 41-й неделе. Масса при рождении 2600 г, длина тела 50 см.

Наследственность: у бабушки по материнской линии родная сестра умерла в возрасте 2 мес из-за длительного жидкого стула; первый ребенок бабушки умер в 3 мес также по этой причине (рис. 1).

Родители мальчика впервые обратились к врачу с жалобами на учащение стула до 15 раз в сутки и подъем температуры тела в возрасте 2 мес. Ребенок был госпитализирован в детскую больницу. Диагноз при госпитализации: дистрофия по типу гипотрофии I степени. Дисбактериоз кишечника, вызванный *St. aureus*, *Klebsiella*. Проведено лечение: диетотерапия (НАН — безлактозный), антибактериальная терапия, пробиотики, ферменты, стафилококковый бактериофаг, инфузионная терапия. В связи с отсутствием эффекта от лечения младенец переведен в инфекционную больницу с диагнозом: сепсис неустановленной этиологии, септикопиемия (энтероколит), эксикоз. Получил курс антибиотикотерапии, иммуноглобулин (Ig) человека № 2 — без эффекта. Переведен в гастроэнтерологическое отделение.

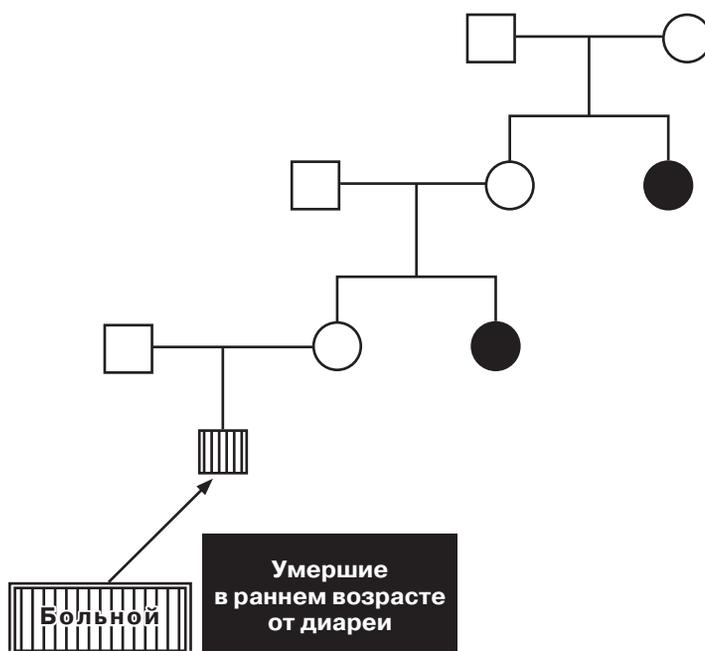


Рис. 1. Родословная пациента А.
Fig. 1. Pedigree of patient A.

Состояние при поступлении тяжелое за счет выраженного кишечного синдрома (жидкий стул до 10–12 раз в сутки, темно-зеленого цвета с большим количеством слизи), эксикоза, нарастания дефицита массы тела (33%), анемического синдрома. Проведено лечение: парентеральное питание (внутривенное введение растворов декстрозы, 4% раствора калия хлорида, изотонического раствора натрия хлорида, липофундина, аминовена) с переходом на энтеральное питание специализированной смесью с высоким гидролизом сывороточных белков (Фрисопеп), антибактериальная терапия, пробиотики, ферменты, препараты железа. На фоне лечения состояние улучшилось. Выписан с массой тела 3690 г, с дефицитом 31%.

В возрасте 6 мес ребенок вновь поступил в детскую больницу в тяжелом состоянии (жалобы на жидкий стул, потерю массы тела, подъемы температуры тела до субфебрильной) с диагнозом: дистрофия по типу гипотрофии III степени. Дисбактериоз кишечника. Кандидозный стоматит. Острый бронхолит. В связи с некурабельной диареей переведен в гастроэнтерологическое отделение. Проведено обследование: IgA-TG2 (антитела к тканевой трансглутаминазе IgA) – 1 ед/мл (норма <7 ед/мл), антитела к эндомизию – 1 ед / мл (норма <5 ед/мл), антитела к деамидированным пептидам глиадина – 5 ед/мл (норма не более 45 ед/мл). Выставлен диагноз: синдром мальабсорбции. Дистрофия по типу гипотрофии III степени. Вторичная миокардиодистрофия. Анемия смешанной этиологии, легкой степени. Кандидозный стоматит, хейлит. Эрозия слизистой оболочки губ. Острый бронхолит. Полученное лечение: смесь «Нутрамиген», «Прегестимил», инфузионная терапия (глюкоза 5%, раствор калия хлорида 4%, изотонический раствор натрия хлорида, липофундин, аминовен), преднизолон в дозе 20 мг внутривенно капельно №7, антибактериальная терапия, ферменты, препараты железа, пробиотики, ингаляции короткодействующих β_2 -агонистов, симптоматические средства. Масса тела при выписке 4700 г – дефицит 44% (масса тела при поступлении 3700 г – дефицит 50%). В течение последующих 3 мес на фоне лечебного питания смесью «Фрисопеп» и введения прикорма диарея сохранялась, прибавка массы была незначительная.

В 1,5 года при фиброколоноскопии выявлен эрозивно-язвенный колит с множественными полипами. Результаты гистологического исследования биоптата: очаговый активный колит, эрозии и язвы толстой кишки; воспалительные полипы толстой кишки, представленные грануляционной тканью. Выписан с диагнозом: неспецифический язвенный колит, высокой активности. Синдром мальабсорбции. Задержка физического и моторного развития. Рахит, подострое течение. В лечение был включен сульфасалазин 250 мг/с.

Через 1 мес на фоне острого респираторного заболевания отмечалось ухудшение состояния. Ребенок

госпитализирован в соматическое отделение детской больницы. В условиях стационара состояние оставалось тяжелым, отмечались снижение диуреза, отечный синдром. В анализах крови: лейкоцитоз $22 \cdot 10^9$ /л (норма $9\text{--}10 \cdot 10^9$ /л), СОЭ 50 мм/ч (норма 4–8 мм/ч), анемия (гемоглобин 71 г/л, норма 120–140 г/л), тромбоцитопения $61 \cdot 10^9$ /л (норма $150\text{--}300 \cdot 10^9$ /л). Получено лечение: антибактериальная терапия, ферменты, препараты железа, пробиотики, симптоматические средства. В связи с тромбоцитопенией сульфасалазин был отменен.

В возрасте 2 лет 10 мес обследован в отделении гастроэнтерологии ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» (НЦЗД) Москвы. Поступил в отделение в тяжелом состоянии с диареей, гипотрофией III степени, анемией, самостоятельно не стоял. Ребенку был выставлен диагноз: болезнь Крона; назначено парентеральное питание, переливание свежемороженой плазмы №2, преднизолон с медленным снижением дозы в сочетании с препаратами 5-аминосалициловой кислоты, октреотид, ферменты, антибактериальная и противогрибковая терапия. На фоне лечения отмечалась положительная динамика: прибавка в массе 500 г, снижение частоты стула до 3 раз в день, ребенок начал самостоятельно стоять и делать попытки ходить.

В возрасте 3 лет при плановой госпитализации по месту жительства проведена колоноскопия, которая выявила атрофический илеит, эрозивный колит. С целью верификации диагноза и определения дальнейшей тактики лечения ребенок госпитализирован в отделение гастроэнтерологии НЦЗД. При поступлении физическое развитие низкое (дефицит массы тела 51%, низкий рост), отмечены лицевые аномалии (широкий плоский нос, гипертелоризм глаз, выступающий лоб, большие уши, полные губы), нарушение роста волос (тонкие вьющиеся волосы), на коже спины пятна цвета «кофе с молоком». При обследовании выявлено: гемоглобин 85 г/л (норма 120–140 г/л), гематокрит 28,7% (норма 39–49%), антинуклеарные антитела (АНА) 2,4 ед/мл (в норме отсутствуют), IgG 20 г/л (норма до 9,16 г/л), IgA 6,76 г/л (норма до 0,2–1,0 г/л), диспротеинемия с гипоальбуминемией до 27 г/л (норма 35–52 г/л), фекальный кальпротектин 124 мкг/г (норма менее 80 мкг/г).

При последующей госпитализации в 4 года выявлены умеренные деформации нижних конечностей, гепатоспленомегалия. Лабораторные исследования: анемический синдром (гемоглобин 88 г/л), СРБ 6 мг/л (норма 0–5 мг/л), СОЭ 60 мм/ч, лейкоцитоз $21,5 \cdot 10^9$ /л; IgG 20 г/л, IgA 9,75 г/л, фекальный кальпротектин 825 мкг/г, повышение уровня паратгормона до 73 пг/мл (норма 15–65 пг/мл), снижение общего кальция до 2 ммоль/л (норма 2,2–2,7 ммоль/л) и фосфора в крови до 1,1 ммоль/л (норма 1,45–1,78 ммоль/л). Результаты илеоколоноскопии: язвы и афты в толстой кишке, язвенный проктосигмоидит.

Ввиду непрерывно-рецидивирующего течения, сохраняющейся высокой воспалительной активности заболевания, отрицательной динамики по результатам колоноскопии назначена антицитокиновая терапия химерными антителами к ФНО альфа (альфа-фактор некроза опухоли): инфликсимаб (Ремикейд) в дозе 50 мг (из расчета 5 мг/кг) по схеме 0, 2 и 6-я недели, затем 1 раз в 8 нед. При выписке диагноз основного заболевания: болезнь Крона, тотальный колит, высокая степень активности PCDAI (педиатрический индекс активности болезни Крона) – 40 баллов, непрерывно-рецидивирующее течение, обострение.

Следующая госпитализация в возрасте 5 лет. Масса при поступлении 11,5 кг, рост 89 см (дефицит массы 50%, низкий рост). Проведенное обследование: в крови ионизированный кальций 1,19 ммоль/л (норма 1,1 ммоль/л), общий кальций 2,16 ммоль/л, фосфор 1,17 ммоль/л; паратгормон 80 пг/мл, гемоглобин 88 г/л, СРБ 20 мг/л, СОЭ 80 мм/ч, лейкоцитоз $17 \cdot 10^9$ /л; IgG 19 г/л, IgA 6,8 г/л, АНА 1,6 ед/мл. При колоноскопии обнаружен очаговый язвенный колит слепого, восходящего, поперечного, нисходящего и сигмовидного отделов толстой кишки, характерный для эндоскопической картины болезни Крона в стадии инфильтрации. Рентгенография нижних конечностей выявила вальгусную деформацию, расширение эпифизарных линий голеностопных суставов; умеренное повышение прозрачности костных структур. Консультирован специалистами: заключение ортопеда – деформации нижних конечностей; эндокринолога – вторичный гиперпаратиреоз. С учетом непрерывно рецидивирующего течения, сохраняющейся высокой воспалительной клиничко-лабораторной активности заболевания, низких показателей физического развития (рис. 2), прогрессирования деформаций нижних конечностей, синдрома мальабсорбции рекомендовано генетическое исследование.

В 6-летнем возрасте пациент вновь госпитализирован. Состояние оставалось тяжелым за счет

кишечного синдрома, лихорадки, электролитных и воспалительных нарушений. Проведена оценка результатов биопсии тонкой кишки (интенсивная лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки тонкой кишки, выявлены признаки аутоиммунной энтеропатии) и решено добавить в терапию препарат циклоспорина – А (Сандиммун Неорал). На фоне терапии отмечалась положительная динамика: улучшение самочувствия и кишечного синдрома, электролитных нарушений.

В 6 лет 9 мес плановая госпитализация: состояние тяжелое, физическое развитие низкое – дефицит массы 52%, рост 100 см (менее 3-го перцентиля). На коже спины, живота, ног множественные пятна цвета «кофе с молоком». В области копчика визуализируется эпителиальный копчиковый ход. Стул 4 раза в сутки, жидкий, с умеренной примесью крови. По данным эзофагогастродуоденоскопии отмечены атрофия ворсинчатого слоя тонкой кишки, дуоденит, гастрит. Результаты лестничной биопсии, взятой при колоноскопии: язвенный илеит, колит, сигмоидит, проктит, сфинктерит. Рентгенография кистей выявила соответствие костного возраста календарному.

В возрасте 7 лет 3 мес осуществлена плановая госпитализация для оценки эффективности антицитокиновой терапии моноклональными антителами человека к ФНО альфа препаратом адалимумаба (Хумира). По итогам обследования зафиксировано развитие резистентности к биологической терапии, так как было выявлено обострение болезни Крона (индекс PCDAI 60 баллов). Проведена глюкокортикостероидная терапия (преднизолон), после чего в крови снизилось содержание маркеров воспаления и белково-электролитного дефицита. Выписан в стабильном состоянии с массой тела 14,2 кг (+2 кг, дефицит массы 68%). В дальнейшем ребенок наблюдался на педиатрическом участке по месту жительства, где выполнялись все рекомендации по обследованию и лечению, периодически осуществлялась госпитализация в связи с ухудшением состояния.

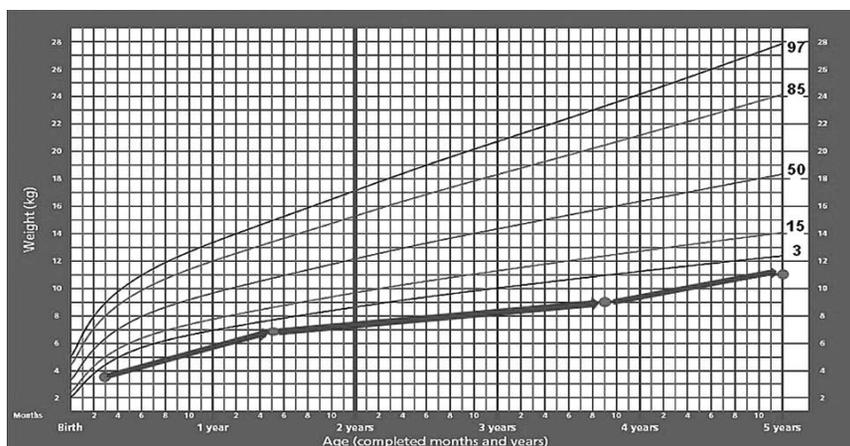


Рис. 2. Динамика физического развития пациента А. с рождения до 5 лет.

Fig. 2. Dynamics of physical development of patient A. from birth to 5 years.

В 11 лет ребенку в ФГБНУ НЦЗД проведено молекулярно-генетическое исследование методом экзомного секвенирования; в гене *SKIV2L* выявлен нуклеотидный вариант g.31929071C>T в гомозиготном состоянии, ассоциированный с трихогепатоэнтеральным синдромом, тип 2 (OMIM 614602). У родителей пробанда этот вариант обнаружен в гетерозиготном состоянии. Таким образом, был сформулирован окончательный диагноз: синдромная диарея (трихогепатоэнтеральный синдром, тип 2 (OMIM 614602) с кроноподобным синдромом. Анемия хронических заболеваний, тяжелой степени. Эпителиально-копчиковый ход. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Деформация нижних конечностей: плоско-вальгусная деформация стоп, деформация коленных суставов с латеропозицией надколенников. Белково-энергетическая недостаточность III степени.

В настоящее время больного беспокоит снижение аппетита, вздутие живота, учащение стула до 4–5 раза в сутки, затруднение при ходьбе. При осмотре: задержка физического развития; лицевые аномалии (широкий плоский нос, гипертелоризм глаз, полные губы, неровный зубной ряд), тонкие вьющиеся волосы, короткая шея, большой выступающий живот, крупные кисти и стопы, вальгусная деформация нижних конечностей. Кожа сухая и смуглая, в области спины, груди, живота и нижних конечностях множественные участки гиперпигментации по типу пятен «кофе с молоком».

Обсуждение и заключение

Диарея в педиатрической практике встречается часто. В представленном случае у больного с первых недель жизни наблюдалась диарея, которая не поддавалась традиционным методам терапии. Диагностический поиск на начальном этапе позволил исключить инфекционную этиологию заболевания.

В дальнейшем была исключена целиакия, так как длительная диарея у младенцев наиболее часто встречается при непереносимости глютена [14, 17].

Колоноскопия с гистологическим исследованием биоптата у больного с сохраняющейся хронической диареей и прогрессированием дефицита массы тела выявила очаговый активный колит, эрозии, язвы и воспалительные полипы толстой кишки. Непрерывно-рецидивирующее течение заболевания, нарастающая воспалительная активность, отрицательная динамика по результатам колоноскопии, неэффективность проводимой терапии стали причиной постановки диагноза: болезнь Крона толстой кишки. В последующем проявление лицевого дисморфизма, аномалии кожных покровов и роста волос, отставание в физическом и психомоторном развитии, частая заболеваемость позволили предположить генетически обусловленное заболевание [3–5, 18]. Генетическое исследование, проведенное у больного и его родителей, позволило установить диагноз: синдромная диарея (трихогепатоэнтеральный синдром) с кроноподобным синдромом.

Длительное наблюдение за пациентом выявило прогрессирование синдрома мальабсорбции, метаболические и эндокринные нарушения на фоне нарастающих морфологических изменений в кишечнике. У данного больного прогрессируют костные изменения, задержка физического и психомоторного развития, что требует многоплановых реабилитационных мероприятий.

Статистика выявления синдромной диареи, возможно, не отражает истинную распространенность в связи с ранней гибелью младенцев от некурабельной диареи без верификации диагноза. Прогноз неблагоприятный для большинства больных детей, причины летального исхода – инфекции, печеночная недостаточность [3, 9].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Stankler L., Lloyd D., Pollitt R.J., Gray E.S., Thom H., Russell G. Unexplained diarrhoea and failure to thrive in 2 siblings with unusual faces and abnormal scalp hair shafts: a new syndrome. *Arch Dis Child* 1982; 57: 212–216. Doi: 10.1136/adc.57.3.212
2. Girault D., Goulet O., Le Deist F., Brousse N., Colomb V., Cesarini J.P. et al. Intractable infant diarrhea associated with phenotypic abnormalities and immunodeficiency. *J Pediatr* 1994; 125: 36–42. Doi: 10.1016/s0022-3476(94)70118-0
3. Fabre A., Andre N., Breton A., Broue P., Badens C., Roquelaure B. Intractable diarrhea with phenotypic anomalies and tricho-hepatoenteric syndrome: two names for the same disorder. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 584–588. Doi: 10.1002/ajmg.a.31634
4. Al Qoaer K., Al Mehaidib A., Shabib S., Banemai M. Chronic diarrhea and skin hyperpigmentation: a new association. *Saudi J Gastroenterol* 2008; 14: 187–191. Doi: 10.4103/1319-3767.41742
5. Monies D.M., Rahbeeni Z., Abouelhoda M., Naim E.A., Al-Younes B., Al-Mahadib A. Expanding phenotypic and allelic heterogeneity of Tricho-Hepato-Enteric Syndrome (THES). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60(3): 352–356. Doi: 10.1097/MPG.0000000000000627
6. Alsaghir A., Nouh F., Alshumrani M. A New Variant Mutation in SKIV2L Gene in Case of Trichohepatoenteric Syndrome. *Pediatr Rep* 2020; 12(3): 93–97. DOI: 10.3390/pediatric12030021
7. Fabre A., Martinez-Vinson C., Roquelaure B., Missirian C., Andre N., Breton A. et al. Novel mutations in TTC37 associated with tricho-hepato-enteric syndrome. *Hum Mutat* 2011; 32: 277–281. DOI: 10.1002/humu.21420
8. Fabre A., Charroux B., Martinez-Vinson C., Roquelaure B., Odul E., Sayar E. et al. SKIV2L mutations cause syndromic diarrhea, or trichohepatoenteric syndrome. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 689–692. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.02.009
9. Fabre A., Martinez-Vinson C., Goulet O., Badens C. Syndromic diarrhea/Tricho-hepatoenteric syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 5. DOI: 10.1186/1750-1172-8-5
10. Fabre A., Breton A., Coste M.E., Colomb V., Dubern B., Lachaux A. et al. Syndromic (phenotypic) diarrhoea of infant

- су/trichohepato-enteric syndrome. Arch Dis Child 2014; 99: 35–38. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304016
11. Kotecha U.H., Movva S., Puri R.D., Verma I.C. Trichohepatoenteric syndrome: founder mutation in asian indians. Mol Syndromol 2012; 3(2): 89–93. DOI: 10.1159/000339896
 12. Рославцева Е.А., Боровик Т.Э., Цимбалова Е.Г., Анушенко А.О., Потапов А.С., Лохматов М.М., Чащина И.Л., Бакрадзе М.Д. Случаи трихогепатоэнтерального синдрома (синдромной диареи), осложненного кроно-подобным заболеванием. Вопросы современной педиатрии 2015; 14(3): 416–421. [Roslavtseva E.A., Borovik T.E., Tsimbalova E.G., Anushenko A.O., Potapov A.S., Lokhmatov M.M., Chashchina I.L., Bakradze M.D. Cases of Trichohepatoenteric Syndrome (Syndromic Diarrhea) with Underlying Crohn's Disease. Voprosy sovremennoi pediatrii (Current Pediatrics) 2015; 14(3): 416–421. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v14i3.1381
 13. Goulet O., Vinson C., Roquelaure B., Brousse N., Bodemer C., Cezard J.P. Syndromic (phenotypic) diarrhea in early infancy. Orphanet J Rare Dis 2008; 3: 6. DOI: 10.1186/1750-1172-3-6
 14. Иванов Д.О., Новикова В.П., Замятина Ю.Е. Синдромальная (фенотипическая) диарея – трихогепатоэнтерический синдром. Медицина: теория и практика 2019; 4(1): 95–100. [Ivanov D.O., Novikova V.P., Zamyatina J.E. Syndromic diarrhea/tricho-hepato-enteric syndrome. Medicina: theory and practice. 2019; 4(1): 95–100. (in Russ.)]
 15. Egritas O., Dalgic B., Onder M. Tricho-hepatoenteral syndrome presenting with mild colitis. Eur J Pediatr 2009; 168(8): 993–995. DOI: 10.1007/s00431-008-0861-4
 16. Mahjoub F.E., Imanzadeh F., Mahdavi Izadi S., Nahali Moghaddam A. Trichohepatoenteric syndrome or syndromic diarrhea-report of three members in a family, first report from Iran. Case Rep Pathol 2016; 2016: 9684910. DOI: 10.1155/2016/9684910
 17. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., Castillejo G., Sanders D.S., Cellier Ch. et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J 2019; 7(5): 583–613. DOI: 10.1177/2050640619844125
 18. Hallgrímsson B., Aponte J.D., Katz D.C., Bannister J.J., Riccardi S.L., Mahasuwan N. et al. Automated syndrome diagnosis by three-dimensional facial imaging. Genet Med 2020; 22(10): 1682–1693. DOI: 10.1038/s41436-020-0845-y

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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 мукополисахаридоза III типа (синдрома Санфилиппо) в практике педиатра

С.Я. Волгина¹, О.А. Спиридонова¹, Е.А. Курмаева¹, Р.Г. Гамирова², С.И. Полякова³

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

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Early diagnosis of mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) in the practice of a pediatrician

S.Ya. Volgina¹, O.A. Spiridonova¹, E.A. Kurmaeva¹, R.G. Gamirova², S.I. Polyakova³

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Мукополисахаридоз III типа (синдром Санфилиппо) – лизосомная болезнь накопления, которая наследуется по ауто-сомно-рецессивному типу, характеризуется накоплением гепарансульфата в клетках организма, что приводит к развитию полиорганной недостаточности. Встречается с частотой 1:70 тыс. новорожденных. Выделяют 4 подтипа заболевания: А, В, С, D. Наиболее ранними симптомами болезни служат когнитивные и неврологические расстройства. Отмечаются задержка (потеря) речевого развития, регресс приобретенных навыков, гиперреактивность, аутистические черты характера, умственная отсталость, нарушение сна, эпилепсия; формируется агрессивное поведение, нарушается способность к передвижению, появляется гепатомегалия. Возможны нарушения других органов и систем – органов зрения, костной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, ЛОР-органов, наблюдаются стоматологические проблемы. Клинически подтипы мукополисахаридоза III практически не различимы.

Возраст постановки диагноза в среднем составляет 2–6 лет. Диагностический поиск включает проведение качественного и количественного определения гликозаминогликанов в моче. Следует помнить, что при легких вариантах течения болезни эти показатели могут быть в пределах нормы. В дальнейшем необходимо оценить активность соответствующих ферментов в лейкоцитах, плазме или сыворотке крови, в фибробластах кожи. Затем проводится генетическое исследование для выявления мутации соответствующего дефектного гена. Дифференциальную диагностику следует проводить с другими видами мукополисахаридозов, муколипидозами, ганглиозидозами, множественной сульфатазной недостаточностью, некоторыми ревматоидными заболеваниями.

Ключевые слова: дети, мукополисахаридоз III типа, синдром Санфилиппо, клинические проявления, диагностика.

Для цитирования: Волгина С.Я., Спиридонова О.А., Курмаева Е.А., Гамирова Р.Г., Полякова С.И. Ранняя диагностика мукополисахаридоза III типа (синдрома Санфилиппо) в практике педиатра. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 233–239. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-233-239

Mucopolysaccharidosis (MPS) type III (Sanfilippo syndrome) is a lysosomal storage disease inherited in an autosomal recessive manner, it is characterized by the accumulation of heparan sulfate in the cells of the body, which leads to the development of multiple organ failure. It occurs with a frequency of 1: 70 thousand newborns. There are 4 subtypes of the disease: A, B, C, D. Cognitive and neurological disorders are the earliest symptoms of the disease. Delay (loss) of speech development, regression of acquired skills, hyperactivity, autistic character traits, mental retardation, sleep disturbance, epilepsy are noted; aggressive behavior is formed, the ability to move is impaired, hepatomegaly appears. There are observed the violations of other organs and systems – the organ of vision, bone, respiratory, cardiovascular systems, ENT organs, dental problems. Clinically, the subtypes of mucopolysaccharidosis III are practically indistinguishable.

The average age at diagnosis is 2–6 years. Diagnostic search includes qualitative and quantitative determination of glycosaminoglycans in urine. It should be remembered that with mild variants of the disease, these indicators may be within the normal range. In the future, it is necessary to assess the activity of the corresponding enzymes in leukocytes, plasma or serum, in skin fibroblasts. Genetic testing is then performed to identify the mutation of the corresponding defective gene. Differential diagnosis should be carried out with other types of mucopolysaccharidosis, mucopolipidosis, gangliosidosis, multiple sulfatase deficiency, some rheumatoid diseases.

Key words: children, mucopolysaccharidosis type III, Sanfilippo syndrome, clinical manifestations, diagnosis.

For citation: Volgina S.Ya., Spiridonova O.A., Kurmaeva E.A., Gamirova R.G., Polyakova S.I. Early diagnosis of mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) in the practice of a pediatrician. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(5): 233–239 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-233-239

Мукополисахаридоз III типа, или синдром Санфилиппо (по МКБ-10 E 76.2), – заболевание, наследуемое по ауто-сомно-рецессивному типу, характеризующееся сниженной продукцией или полным дефицитом лизосомальных ферментов, расщепляющих гликозаминогликаны. Вследствие этого происходит накопление гепарансульфата в клет-

ках организма, что приводит к прогрессирующему поражению различных органов и систем и в итоге – к полиорганной недостаточности и снижению когнитивных способностей.

Эпидемиология. Все мукополисахаридозы являются панрасовыми и могут быть диагностированы в любом регионе мира. Мукополисахаридоз III типа

Таблица. Классификация подтипов мукополисахаридоза III типа
Table. Classification of subtypes of mucopolysaccharidosis type III

Подтип	ОМIM номер	Хромосомная локализация	Ген	Фермент	Клиническая картина
A	252900	17q25.3	<i>SGSH</i>	Гепаран-N-сульфатаза	Гирсутизм, грубые черты лица, агрессивное поведение, задержка речи, гепатомегалия
B	252920	17q21.2	<i>NAGLU</i>	N-ацетил- α -глюкозаминидаза	Кардиомегалия, грубые черты лица, прогрессирующая деменция, судороги, продолжительность жизни 20–30 лет
C	252930	8p11.21	<i>HGSNAT</i>	Гепаран- α -глюкозаминид-N-ацетилтрансфераза	Значительная вариабельность проявлений в пределах одной семьи, легкие дисморфические особенности, гирсутизм, спленомегалия
D	252940	12q14.3	<i>GNS</i>	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза	Густые волосы, помутнение роговицы, нормальный рост, дизартрия

встречается с частотой 1 на 70 тыс. новорожденных (от 0,17 до 2,35 на 100 тыс. живорождений в зависимости от подтипа, географических регионов и/или этнического происхождения), в равной степени как среди мальчиков, так и девочек. Так, частота наиболее распространенного подтипа А колеблется от 0,00 до 1,62 на 100 тыс. живорождений. Установлено, что подтипы А и В мукополисахаридоза III типа диагностируются в мире чаще, чем подтипы С и D [1].

Классификация. Мукополисахаридоз III может быть вызван дефицитом одного из четырех лизосомальных ферментов и в соответствии с этим подразделяется на четыре клинически неразличимых подтипа, которые характеризуются разными биохимическими дефектами (см. таблицу). Каждый из этих ферментов участвует в расщеплении гепарансульфата, в их отсутствие или при дефиците происходит накопление представленного гликозаминогликана в тканях и органах [2].

Патогенез. В последние годы более подробно начал изучаться патогенез данного заболевания. Накопление гликозаминогликанов в лизосомах,

приводящее к дисфункции клеток и патологии органов, служит первичным фактором развития синдрома Санфилиппо.

Стало известно, что со II триместра антенатального периода возникает накопление гепарансульфата в вакуолях лизосом клеток ЦНС, в результате чего происходит прогрессирующее увеличение их размеров и образование дистрофированных аксонов с истончением миелинового слоя. Вследствие этого начинается пролиферация микроглиальных клеток, которые активируют окислительные процессы и выработку провоспалительных цитокинов, что усугубляет повреждение клеток головного мозга, разрываются синаптические связи (как показано на мышинной модели) [3]. Однако точные молекулярные и клеточные механизмы, посредством которых нарушенная деградация и накопление гликозаминогликанов приводят к дегенерации нейронов, до конца не изучены [4]. Накопление гликозаминогликанов и ультраструктурные изменения наблюдаются в соматических органах, в большей степени – в печени [5].

Нарушение функции лизосом приводит к накоплению вторичных продуктов обмена (ганглиозидов GM2, GM3, GD3 и эфиров холестерина). Считается, что увеличение количества представленных липидов в определенных областях головного мозга обуславливает клиническую картину заболевания: снижение чувства страха и нарушение памяти (кора головного мозга, миндалевидное тело), гиперреактивность (латеральное ядро перегородки мозга, отвечающее за локомоторные функции, таламус и гипоталамус, обрабатывающие импульсы коры), нарушение циркадного ритма (перепончатая область) [6].

Первичное и вторичное накопления продуктов обмена происходит не только в лизосомах, но и внеклеточно, что влияет на функцию и физиологию клеток [7, 8]. Считается, что прогрессирующая нейродегенерация у детей с мукополисахаридозом III типа – это результат патологической регуляции многочисленных клеточных путей, приводящих к нейровоспалению,

© Коллектив авторов, 2021

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

Спиридонова Ольга Алексеевна – студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8667-5476

Курмаева Елена Анатольевна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0873-8037

420012 Казань, Бултерова, д. 49

Гамирова Римма Габдульбаровна – к.м.н., доц. кафедры фундаментальных основ клинической медицины, ст. науч. сотр. НИЛ «Клиническая лингвистика» Казанского (Приволжского) федерального университета, ORCID: 0000-0002-8582-592X

420008 Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Полякова Светлана Игоревна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии им. В.А. Таболина РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-6528-1873

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

окислительному стрессу, нарушению аутофагии и дефектам клеточной сигнализации [9, 10].

Общие клинические проявления. В связи с тем, что все подтипы синдрома Санфилиппо вызваны нарушениями в образовании ферментов, расщепляющих гепарансульфат, их клиническая картина схожа. Следует подчеркнуть, что основными и самыми ранними симптомами болезни служат когнитивные и неврологические нарушения, а соматические проявления отодвигаются на второй план. Центральная нервная система поражается преимущественно при всех подтипах заболевания. Вместе с тем многие отклонения могут оставаться недиагностированными ввиду сложности осмотра детей с нарушением поведения.

Внешний вид пациентов с мукополисахаридозом любого типа имеет сходные признаки, однако при синдроме Санфилиппо они могут быть менее выраженными. Постепенно формируются грубые черты лица. Характерны долихоцефалическая форма черепа, выступающие широкие, густые, часто сросшиеся брови, темные, густые ресницы, утолщенная и часто вывернутая нижняя губа и вздернутая вверх верхняя губа, мясистый кончик носа, гирсутизм, сухие и жесткие волосы [11].

Нервная система. Основное и главное проявление заболевания — поражение нервной системы. У пациентов с подтипами А и В мукополисахаридоза III типа с течением времени наблюдается уменьшение серого вещества, коррелирующее со снижением когнитивного развития [12]. Следует подчеркнуть, что у разных пациентов возможна вариабельность выраженности симптомов. Поэтому на первой фазе заболевания часто ошибочно устанавливают в качестве основного диагноза задержку нервно-психического развития, синдром дефицита внимания или расстройство аутистического спектра [13].

Выделяются три фазы течения синдрома Санфилиппо. Первая фаза обычно приходится на ранний дошкольный период, начальные клинические проявления возникают в возрасте от 1 до 4 лет, но так как они чаще всего неспецифичны, установить диагноз на данном этапе удается редко. Отмечается отставание в развитии или полная остановка когнитивных способностей; наиболее серьезный признак, беспокоящий родителей, — ухудшение речи или ее дефицит, гиперактивность. У некоторых пациентов диагностируют тугоухость, с чем часто связывают появление данных симптомов [14].

Вторая фаза начинается в 3–4 года, характеризуется выраженными нарушениями поведения, моторной расторможенностью, снижением или отсутствием концентрации внимания, импульсивным поведением (доходит до такой степени, что ребенок полностью теряет чувство собственной безопасности), агрессией в отношении людей и животных, тревожностью, приступами смеха и плача. Некоторые дети не способны научиться пользоваться горшком, а те, кто научился

этому ранее, теряют данный навык. Прогрессирующее ухудшение когнитивных способностей наблюдается до 3–4 лет, затем происходит регресс приобретенных навыков. Вслед за потерей когнитивных функций следует утрата моторных навыков. Во второй фазе развития заболевания доминирует нарушение сна, которое встречается у 96% пациентов. Оно проявляется в затрудненном засыпании, раннем или ночном пробуждении, уменьшении продолжительности ночного сна, возможно полное нарушение циркадных ритмов в виде отсутствия сна в ночное время и длительного дневного сна. Кроме того, во время ночного сна возможно агрессивное поведение, приступы плача/смеха, жевание постельного белья. Частым проявлением синдрома служат аутистические черты характера, снижение социальных контактов со сверстниками и родителями, отсутствие чувства страха [15–17].

Третья фаза заболевания начинается с ухудшения двигательных функций: появляются неустойчивость при ходьбе, частые падения, неловкие движения рук и ног. В последствие такие пациенты полностью теряют навыки ходьбы и становятся обездвиженными вследствие потери мышечной силы, спастичности и поражения суставов. Со временем наблюдается потеря приобретенных навыков, появляются бульбарные нарушения, развивается тяжелое слабоумие. Вместе с тем у некоторых пациентов может наблюдаться лишь умеренная умственная отсталость даже в конце третьего десятилетия жизни. На второй и третьей фазах заболевания у пациентов могут возникать эпилептические приступы [18].

Органы зрения. Н. Beard и соавт. (2020) [19] впервые продемонстрировали, что изменения в сетчатке происходят параллельно дегенеративному поражению головного мозга. У некоторых детей формируются прогрессирующая ретинопатия, кистозные изменения макулы и сложные электроретинографические нарушения, соответствующие пострецепторной дисфункции. Как правило, дети имеют прозрачную роговицу, но у некоторых пациентов может быть ее легкое помутнение. Отложение гликозаминогликанов в сетчатке глаз может привести к потере периферийного зрения и никталопии, атрофии зрительного нерва, у пациентов старшего возраста развивается пигментный ретинит [20].

Костная система. Нарушения костной системы при синдроме Санфилиппо менее выражены, чем при других мукополисахаридозах, и обычно проявляются в старшем возрасте. Происходит утолщение костей свода черепа, снижение пневматизации придаточных пазух носа и ячеек сосцевидного отростка, вследствие чего возникают частые инфекции (отит и мастоидит) [21].

Отмечаются незначительные изменения таза в виде деформации вертлужных впадин, недоразвития головок бедренных костей (это приводит к дисплазии тазобедренного сустава), уменьшения высоты

крыльев подвздошных костей. Позже могут возникнуть сколиоз, кифоз, поясничный лордоз, деформация стоп, снижение длины тела (вследствие ранней остановки роста) в 9–10 лет, контрактуры (чаще в локтевых суставах), синдром запястного канала [22]. У детей с тяжелым фенотипом в ряде случаев формируется остеонекроз головки бедренной кости [23]. Важно подчеркнуть, что пациенты, имеющие ограничение двигательной активности, подвержены более высокому риску развития остеопороза и переломам костей, особенно при наличии дефицита/недостаточности витамина D [24].

Стоматологические проблемы. Часто упускаемыми симптомами из-за проблем в поведении становятся случайные стоматологические находки, такие как облитерированные камеры пульпы и корневые каналы, гипоплазия дентина [25, 26].

Дыхательная система и ЛОР-органы. У детей с синдромом Санфилиппо отмечаются частые обострения хронических заболеваний носа (ринит, ринорея), пазух, ушей. Нередко бывают увеличены миндалины и аденоиды, что способствует блокировке дыхательных путей. Для пациентов раннего возраста наиболее характерны респираторные нарушения, связанные с обструкцией дыхательных путей. Возможны приступы апноэ во время ночного сна [27]. Характерно снижение слуха, обычно развивается кондуктивная тугоухость. Нейросенсорный компонент развивается по мере прогрессирования заболевания [28].

Сердечно-сосудистая система. Поражение сердца встречается реже и протекает легче, чем при других типах мукополисахаридозов. Клапанные пороки сердца (аномалии митрального и аортального клапанов, включая стенозы) усугубляются с возрастом. По данным электрокардиографии около 15% пациентов имеют дефекты проводящей системы сердца [29–31].

Органы пищеварения. У 50% пациентов наблюдается гепатомегалия, в то время как спленомегалия возникает крайне редко. Отмечаются паховые и пупочные грыжи. В раннем возрасте возможна выраженная рецидивирующая диарея, в старшем возрасте характерны запоры [32].

Физическое развитие. Рост, масса и окружность головы при рождении детей с мукополисахаридозом III типа находятся в пределах физиологической нормы. Исследования показали, что дети женского и мужского пола были значительно выше своих здоровых сверстников до 2-летнего возраста, а рост мальчиков преобладал и в возрасте 4 лет. Скорость роста замедлялась после 4,5 года у девочек и после 5 лет у мальчиков и в возрасте 17,5 года пациенты оказались значительно ниже группы сравнения. Окружность головы была больше у больных детей в течение первых 2 лет жизни, оставаясь увеличенной до периода физической зрелости [33, 34].

Эндокринная система. Возможно преждевременное половое развитие у мальчиков, но чаще оно

наступает в те же временные периоды, что и у здоровых детей [11].

Клинические особенности мукополисахаридоза IIIA типа. К основным проявлениям заболевания относятся гиперактивность (наблюдается в среднем в возрасте 3–4 года), потеря речи (в 5–6 лет) и способности к передвижению (в 10–11 лет). Кроме того, отмечаются задержка речевого развития (93%), грубые черты лица (92%), аномальное поведение (75%), гепатомегалия (51%), расстройства аутистического спектра (29%) и эпилепсия (17%). Данный подтип представляет собой наиболее агрессивную и злокачественную форму, при которой пациенты доживают в среднем до 15–18 лет [35].

Установлены генотип-фенотипические корреляции при мукополисахаридозе IIIA типа. Исследование включало оценку клинических данных и результаты молекулярных дефектов у 110 пациентов, выявленных в Нидерландах. Первыми клиническими признаками были задержка речевого развития и поведенческие проблемы, которые отмечались в возрасте от 1 до 6 лет. Другие симптомы включали нарушения сна и слуха, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, диарею и эпилепсию. Выявлено, что частые патогенные мутации p.R245H, p.Q380R, p.S66W и c.1080delC были связаны с классическим тяжелым фенотипом. У пациентов, гетерозиготных по мутации p.S298P, в сочетании с мутацией, ассоциированной с классическим тяжелым фенотипом, достоверно чаще и продолжительнее сохранялись психомоторные функции и была больше продолжительность жизни. У 2 пациентов, гомозиготных по мутации p.S298P, и у 4, гетерозиготных по 3 миссенс-вариантам, о которых ранее не сообщалось (p.T421R, p.P180L и p.L12Q), отмечался ослабленный фенотип [36].

Клинические особенности мукополисахаридоза IIIB типа. Наиболее часто встречающиеся характеристики у этих пациентов аналогичны характеристикам больных мукополисахаридозом IIIA типа: грубые черты лица (94%), задержка речевого развития (88%), аномальное поведение/гиперактивность (69%), гепатомегалия (56%), расстройство аутистического спектра (19%) и эпилепсия (13%). Средняя продолжительность жизни 17–19 лет [37].

Клинические особенности мукополисахаридоза IIIC типа. Первые клинические признаки и симптомы у больных появляются в среднем в возрасте 3,5 года. Они включают задержку речевого (92%) и моторного развития (83%), поведенческие проблемы (83%), нарушение речи (75%) и сна (50%), диарею (58%), снижение подвижности суставов (17%). Пациенты живут до 19–34 лет и имеют более мягкое течение заболевания [38].

Клинические особенности мукополисахаридоза IIID типа. Данный подтип заболевания встречается реже всего, протекает аналогично мукополисахаридозу IIIC [32].

Генетическое консультирование. Мукополисахаридоз III типа наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Каждый sibс пациента имеет 25% шанс быть пораженным, 50% шанс быть бессимптомным носителем мутации и 25% шанс быть здоровым. После установления патогенной мутации у больного члена семьи, страдающего мукополисахаридозом III типа, возможны тестирование на носительство родственников, предимплантационное генетическое тестирование и пренатальная диагностика [11].

Пренатальная диагностика. Тестирование проводится в I триместре беременности после консультации с врачом-генетиком. Для пренатальной диагностики предпочтительно использовать молекулярно-генетический анализ. Пренатальное тестирование с помощью исследования ферментативной активности ворсинок хориона или клеток околоплодных вод доступно в ограниченном числе центров по всему миру [39].

Скрининговое обследование новорожденных. Скрининговое обследование новорожденных — чрезвычайно эффективное средство своевременной диагностики заболеваний. В настоящее время в ряде стран мира внедрен и/или проходит пилотное исследование неонатальный скрининг на мукополисахаридозы I и II типов [40]. Недавно был разработан новый высокопроизводительный мультиплексный метод одновременного анализа определения активности ферментов в образцах крови с использованием жидкостной хроматографии высокого разрешения/тандемной масс-спектрометрии для диагностики некоторых лизосомных болезней, в том числе мукополисахаридозов I, II, IIIВ, IVА, VI и VII [41].

Диагностика. Возраст постановки диагноза мукополисахаридоза III типа варьирует в различных странах и зависит от подтипа заболевания, но в среднем составляет 2–6 лет (для подтипа А — 3,5–7 лет, для подтипа В — 3,5–4,9 года, для подтипа С — 7–10,7 года, для подтипа D — 3,1–8,2 года). Диагностика остается сложной задачей, так как в первые годы жизни заболевание протекает бессимптомно или сопровождается неспецифическими симптомами [11].

Обычный диагностический поиск у пациентов с подозрением на мукополисахаридоз начинается с измерения уровня гликозаминогликанов в моче, продолжается определением активности специфических ферментов и завершается идентификацией мутаций. Первым методом диагностики считается определение уровня экскреции гепарансульфата с мочой с помощью тонкослойной хроматографии или электрофореза. Причем необходимо провести как качественный, так и количественный анализы. Количество гликозаминогликанов можно определить в моче, сыворотке/плазме крови, высушенных пятнах крови, амниотической и спинномозговой жидкостях, в культивированных клетках и тканях. В большинстве случаев у детей и подростков с мукополисахаридозом III типа уровень экскретируемого с мочой гепарансульфата превышает норму, однако у лиц с легкими и медленно прогрессирующими формами этот уровень может быть в пределах нормы или близким к ней. Важным для диагностики остается анализ активности ферментов в культивируемых фибробlastах кожи, лейкоцитах, плазме или сыворотке крови, который может быть использован в качестве диагностического теста первой линии [42].

Идентификация вариантов в конкретных генах, кодирующих каждый фермент, связанный с мукополисахаридозом, важна для подтверждения диагноза, выявления носителей, генетического консультирования, пренатальной диагностики (предпочтительно в сочетании с ферментными анализами) и прогнозирования фенотипа. При мукополисахаридозе III типа необходимо назначение генетического исследования для установления мутации следующих генов: *SGSH*, *NAGLU*, *HGSNAT*, *GNS* (в зависимости от подтипа) [32].

Секвенирование по Сэнгеру остается «золотым стандартом» для выявления генетических мутаций (точечные мутации и небольшие вставки/делеции). Однако более распространенным становится секвенирование следующего поколения — NGS, доступный и относительно недорогой метод для повседневной диагностики мукополисахаридозов. Установлено, что некоторые мутации связаны с более мягкими фенотипами мукополисахаридоза IIIА типа (p.Arg206Pro, p.Ser347Phe, p.Asp444Gly, p.Glu369Lys, p.Pro128Leu), мукополисахаридоза IIIС типа (p.Gly262Arg и p.Ser539Cys), в то время как другие были связаны с тяжелым фенотипом мукополисахаридоза IIIА типа (p.Arg433Gln) [43].

Накопления гликозаминогликанов также приводят к сложной дисфункции с формированием вторичных маркеров, таких как гликофинголипиды, фосфолипиды и холестерин. В качестве маркеров поражения ЦНС можно использовать оценку уровня гликофинголипидов, таких как GM1- и GM3-ганглиозиды. Некоторые авторы также рекомендуют измерение уровня дисахаридов, гепаринового кофактора II-тромбинового комплекса [44, 45].

После установления диагноза требуется инструментальная диагностика для контроля за состоянием ребенка: ультразвуковое исследование органов брюшной полости, селезенки, почек, рентгенография скелета, электронейромиография, аудиометрия, спирометрия, электроэнцефалография, полисомнография, электро- и эхокардиография, магнитно-резонансная томография головного мозга, шейного отдела позвоночника [46].

Дифференциальная диагностика. Так как клинические проявления синдрома Санфилиппо чаще всего начинаются с неврологических, а не с соматических нарушений, как при других мукополисахаридозах, то дифференциальную диагностику в первую очередь следует проводить с различными формами задержки

нервно-психического развития и речи, с расстройствами аутистического спектра, синдромом дефицита внимания и гиперактивности. При появлении дисморфологических черт лица и характерных соматических признаков необходимо уточнить тип и подтип мукополисахаридоза. Выраженное поражение опорно-двигательного аппарата, тугоподвижность суставов, боли, уплотнение кожи – основание для проведения дифференциального диагноза с такими заболеваниями, как артрогрипоз, склеродермия, полимиозит, артрит (юношеский, ревматоидный, псориазический). Заболевание обязательно следует дифференцировать от других видами мукополисахаридозов, муколипидозами, ганглиозидозами, множественной сульфатазной недостаточностью [22, 47].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Celik B., Tomatsu S.C., Tomatsu S, Khan S.A. Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update. *Diagnostics* (Basel) 2021; 11(2): 273. DOI: 10.3390/diagnostics11020273
2. Haneef S.A.S., Doss C.G.P. Personalized Pharmacoperones for Lysosomal Storage Disorder: Approach for Next-Generation Treatment. In: *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* 2016; 102: 225–265. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2015.10.001
3. Pshchetsky A.V. Lysosomal storage of heparan sulfate causes mitochondrial defects, altered autophagy, and neuronal death in the mouse model of mucopolysaccharidosis III type C. *Autophagy* 2016; 12(6): 1059–1060. DOI: 10.1080/15548627.2015.1046671
4. Benetó N., Vilageliu L., Grinberg D., Canals I. Sanfilippo Syndrome: Molecular Basis, Disease Models and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci* 2020; 21(21): 7819. DOI: 10.3390/ijms21217819
5. Marcó S., Pujol A., Roca C., Motas S., Ribera A., Garcia M. et al. Progressive neurologic and somatic disease in a novel mouse model of human mucopolysaccharidosis type III C. *Dis Model Mech* 2016; 9(9): 999–1013. DOI: 10.1242/dmm.025171
6. Lamanna W.C., Lawrence R., Sarrazin S., Esko J.D. Secondary storage of dermatan sulfate in Sanfilippo disease. *J Biol Chem* 2011; 286(9): 6955–6962. DOI: 10.1074/jbc.M110.192062
7. Jakobkiewicz-Banecka J., Gabig-Ciminska M., Kloska A., Malinowska M., Piotrowska E., Banecka-Majkutewicz Z. et al. Glycosaminoglycans and mucopolysaccharidosis type III. *Front Biosci* 2016; 21: 1393–1409. DOI: 10.2741/4463
8. De Pasquale V., Pavone L.M. Heparan sulfate proteoglycans: The sweet side of development turns sour in mucopolysaccharidoses. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019; 865(11): 165539. DOI: 10.1016/j.bbdis.2019.165539
9. Heon-Roberts R., Nguyen A.L.A., Pshchetsky A.V. Molecular Bases of Neurodegeneration and Cognitive Decline, the Major Burden of Sanfilippo Disease. *J Clin Med* 2020; 9(2): 344. DOI: 10.3390/jcm9020344
10. Kobayashi H. Recent trends in mucopolysaccharidosis research. *J Hum Genet* 2019; 64(2): 127–137. DOI: 10.1038/s10038-018-0534-8
11. <https://curesanfilippofoundation.org/what-is-sanfilippo-for-physicians/signs-symptoms/>
12. Bigger B.W., Begley D.J., Virgintino D., Pshchetsky A.V. Anatomical changes and pathophysiology of the brain in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab* 2018; 125: 322–331. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.08.003
13. Gilkes J.A., Heldermon C.D. Mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo Syndrome) – disease presentation and experimental therapies. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014; 12(Suppl 1): 133–140
14. Kartal A. Delayed speech, hyperactivity, and coarse facies: Does Sanfilippo syndrome come to mind? *J Pediatr Neurosci* 2016; 11(3): 282–284. DOI: 10.4103/1817-1745.193378
15. Hoffmann F., Hoffmann S., Kunzmann K., Ries M. Challenging behavior in mucopolysaccharidoses types I–III and day-to-day coping strategies: a cross sectional explorative study. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 275. DOI: 10.1186/s13023-020-01548-9
16. Wolfenden C., Wittkowski A., Hare D.J. Symptoms of Autism Spectrum Disorder (ASD) in Individuals with Mucopolysaccharide Disease Type III (Sanfilippo Syndrome): A Systematic Review. *J Autism Dev Disord* 2017; 47(11): 3620–3633. DOI: 10.1007/s10803-017-3262-6
17. Lau A.A., Tamang S.J., Hemsley K.M. MPS-IIIa mice acquire autistic behaviours with age. *J Inherit Metab Dis* 2018; 41(4): 669–677. DOI: 10.1007/s10545-018-0160-9
18. Kong W., Meng Y., Zou L., Yang G., Wang J., Shi X. Mucopolysaccharidosis III in Mainland China: natural history, clinical and molecular characteristics of 34 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; 33(6): 793–802. DOI: 10.1515/jpem-2019-0505
19. Beard H., Chidlow G., Neumann D., Nazri N., Douglass M., Trim P. J. et al. Is the eye a window to the brain in Sanfilippo syndrome? *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8(1): 194. DOI: 10.1186/s40478-020-01070-w
20. Wilkin J., Kerr N.C., Byrd K.W., Ward J.C., Iannaccone A. Characterization of a Case of Pigmentary Retinopathy in Sanfilippo Syndrome Type IIIA Associated with Compound Heterozygous Mutations in the SGSH Gene. *Ophthalmic Genet* 2016; 37(2): 217–27. DOI: 10.3109/13816810.2015.1028647
21. Murgasova L., Jurovci M., Jesina P., Malinova V., Bloomfield M., Zeman J., Magner M. Otorhinolaryngological manifestations in 61 patients with mucopolysaccharidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 135: 110137. DOI: 10.1016/j.ijporl.2020.110137
22. Andrade F., Aldámiz Echevarría L., Llerena M., Couce M.L. Sanfilippo syndrome: Overall review. *Pediatr Int* 2015; 57(3): 331–338. DOI: 10.1111/ped.12636
23. de Ruijter J., Maas M., Janssen A., Wijburg F.A. High prevalence of femoral head necrosis in Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo disease): a national, observational, cross-sectional study. *Mol Genet Metab* 2013; 109(1): 49–53. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.03.004

24. Nur B.G., Nur H., Mihci E. Bone mineral density in patients with mucopolysaccharidosis type III. *J Bone Miner Metab* 2017; 35(3): 338–343. DOI: 10.1007/s00774-016-0762-y
25. Kilinckan F., Demiray F. Sedoanalgesia During Dental Treatment of a Patient with Sanfilippo Syndrome: A Case Report. *J Dent Oral Care Med* 2018; 4(3): 304
26. Hirst L., Mubeen S., Abou-Ameira G., Chakrapani A. Mucopolysaccharidosis (MPS): Review of the literature and case series of five pediatric dental patients. *Clin Case Rep* 2021; 9: 1704–1710. DOI: 10.1002/ccr3.3885
27. Gönüldaş B., Yılmaz T., Sivri H.S., Güçer K.S., Kılınç K., Genç G.A. et al. Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78(6): 944–949. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.03.021
28. Wolfberg J., Chintalapati K., Tomatsu S., Nagao K. Hearing Loss in Mucopolysaccharidoses: Current Knowledge and Future Directions. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(8): 554. DOI: 10.3390/diagnostics10080554
29. Lin H.-Y., Chen M.-R., Lin S.-M., Hung C.-L., Niu D.-M., Chang T.-M. et al. Cardiac characteristics and natural progression in Taiwanese patients. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 140. DOI: 10.1186/s13023-019-1112-7
30. Selim L., Abdelhamid N., Salama E., Elbadawy A., Gamaleldin I., Abdelmoneim M., Selim A. Cardiovascular Abnormalities in Egyptian Children with Mucopolysaccharidoses. *J Clin Diagn Res* 2016; 10(11): SC05-SC08. DOI: 10.7860/JCDR/2016/21135.8851
31. Nijmeijer S.C.M., de Bruin-Bon R., Wijburg F.A., Kuipers I.M. Cardiac disease in mucopolysaccharidosis type III. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42(2): 276–285. DOI: 10.1002/jimd.12015
32. Wagner V.F., Northrup H. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Mirzaa G., Amemiya A. *Mucopolysaccharidosis Type III*. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021
33. Muschol N.M., Pape D., Kossow K., Ullrich K., Arash-Kaps L., Hennermann J. et al. Growth charts for patients with Sanfilippo syndrome (Mucopolysaccharidosis type III). *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 93. DOI: 10.1186/s13023-019-1065-x
34. Lin H.-Yu, Lee C.-L., Chiu P.C., Niu D.-M., Tsai F.-J., Hwu W.-L. et al. Relationships among Height, Weight, Body Mass Index, and Age in Taiwanese Children with Different Types of Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9(4): 148. DOI: 10.3390/diagnostics9040148
35. Knottnerus S.J. G., Nijmeijer S.C.M., IJlst L., Brinke H., van Vlies N., Wijburg F.A. Prediction of phenotypic severity in mucopolysaccharidosis type IIIA. *Ann Neurol* 2017; 82(5): 686–696. DOI: 10.1002/ana.25069
36. Valstar M.J., Neijs S., Bruggenwirth H.T., Olmer R., Ruijter G.J. G., Wevers R.A., et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA: clinical spectrum and genotype-phenotype correlations. *Ann Neurol* 2010; 68(6): 876–887. DOI: 10.1002/ana.22092
37. Ozkinay F., Emecen D.A., Kose M., Isika E., Bozaci A.E., Candada E. et al. Clinical and genetic features of 13 patients with mucopolysaccharidosis type III B: Description of two novel NAGLU gene mutations. *Mol Genet Metab Rep* 2021; 27(3): 100732. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2021.100732
38. Rezaei A., Feshangchi-Bonab M., Taherian R. An Uncommon Presentation of Mucopolysaccharidosis Type III B. *Iran J Child Neurol* 2019; 13(3): 105–111
39. Clarke Lorne A. Mucopolysaccharidoses: Prenatal Diagnosis, Neonatal Screening and Emerging Therapies. In: A. Milunsky, J.M. Milunsky (eds). *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment*. 8th Edition, 2021; 1392. DOI: 10.1002/9781119676980.ch23
40. Newborn Screening Status for All Disorders. <https://www.newsteps.org/resources/newborn-screening-status-all-disorders>
41. Kumar A.B., Hong X., Yi F., Wood T., Gelb M.H. Tandem mass spectrometry-based multiplex assays for α -mannosidosis and fucosidosis. *Mol Genet Metab* 2019; 127: 207–211. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.05.016
42. Bodamer O.A., Giugliani R., Wood T. The laboratory diagnosis of mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo syndrome): A changing landscape. *Mol Genet Metab* 2014; 113(1–2): 34–41. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.07.013
43. Brusius-Facchin A.C., Rojas Malaga D., Leistner-Segal S., Giugliani R. Recent advances in molecular testing to improve early diagnosis in children with mucopolysaccharidoses. *Expert Rev Mol Diagn* 2018; 18: 855–866. DOI: 10.1080/14737159.2018.1523722
44. Saville J.T., Flanigan K.M., Truxal K.V., McBride K.L., Fuller M. Evaluation of biomarkers for Sanfilippo syndrome. *Mol Genet Metab* 2019; 128(1–2): 68–74. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.05.005
45. Kubaski F., Poswar F. De O., Michelin-Tirelli K., Burin M.G., Rojas-Málaga D., Brusius-Facchin A.C. et al. Diagnosis of Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics* 2020; 10(3): 172. DOI: 10.3390/diagnostics10030172
46. Федеральные клинические рекомендации. Мукополисахаридоз III типа. М.: Союз педиатров России, 2016; 29. [Federal clinical guidelines. Mucopolysaccharidosis type III. Moscow: Union of Pediatricians of Russia, 2016; 29. (in Russ.)]
47. Defendi G.L., Varma S., Roth Karl S. Sanfilippo Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type III). 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/948540-overview#showall>
48. Lavery C., Hendriksz C.J., Jones S.A. Mortality in patients with Sanfilippo syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 168. DOI: 10.1186/s13023-017-0717-y

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.

Актуальные аспекты спортивной нутрициологии детского возраста

Н.В. Рылова^{1,2}, А.С. Самойлов¹, А.В. Жолинский², И.В. Большаков¹

¹ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;

²Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, Москва, Россия

Actual aspects of sports nutrition in children

N.V. Rylova^{1,2}, A.S. Samoylov¹, A.V. Zholinsky², I.V. Bolshakov¹

¹State Scientific Center "Burnazyan Federal Medical Biophysical Center", Moscow, Russia;

²Federal Scientific and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation, Moscow, Russia

В статье освещены современные проблемы организации питания спортсменов-юниоров. Обозначена роль нутриционного плана в качестве неотъемлемой части спортивной подготовки, а также фактора здорового роста и развития юного спортсмена. Описаны особенности пищевого статуса атлетов. Отмечена необходимость проведения образовательных программ в области сбалансированного питания, применения пищевых добавок и спортивных продуктов среди спортсменов-юниоров.

Ключевые слова: дети, спортивное питание, пищевой статус, добавки к пище.

Для цитирования: Рылова Н.В., Самойлов А.С., Жолинский А.В., Большаков И.В. Актуальные аспекты спортивной нутрициологии детского возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 240–245. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–240–245

The article highlights the modern problems of nutrition for junior athletes. The authors outline the role of the nutritional plan as an integral part of sports training, as well as a factor in the healthy growth and development of a young athlete. They describe the features of the nutritional status of athletes. The article notes the need for educational programs in the field of balanced nutrition, the use of nutritional supplements and sports products among junior athletes.

Key words: children, sports nutrition, nutritional status, dietary supplements.

For citation: Rylova N.V., Samoylov A.S., Zholinsky A.V., Bolshakov I.V. Actual aspects of sports nutrition in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 240–245 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–240–245

Рационально организованное питание укрепляет здоровье, повышает спортивную работоспособность, способствует процессам восстановления и адаптации к физическим нагрузкам, а также профилактике травматизации [1]. Существуют следующие основные принципы спортивного питания:

- снабжение спортсменов необходимым количеством энергии, соответствующим ее расходованию в процессе физических нагрузок;

- сбалансированность рациона по основным пищевым ингредиентам (белкам, жирам, углеводам, витаминам и минеральным веществам);

- соблюдение принципов сбалансированного питания (оптимизация качественного и количественного состава пищи) применительно к определенным видам спорта и интенсивности нагрузок в зависимости от фазы подготовки к спортивным соревнованиям;

- выбор адекватных форм питания (продуктов, пищевых веществ и их комбинаций), обеспечивающих различную ориентацию рационов (белковая, углеводная, белково-углеводная) в зависимости от конкретных задач и направленности тренировок в отдельные периоды подготовки спортсменов;

- распределение рациона в течение дня, четко согласованное с режимом и характером тренировок и соревнований.

Организация рационального питания юных спортсменов связана с обеспечением их потребностей в пищевых веществах и энергии не только для удовлетворения эффективного тренировочного процесса и достижения максимальных спортивных результатов, но и с целью поддержания непрерывного роста и развития ребенка [2]. На протяжении среднего и старшего школьного возраста происходят перемены в обмене веществ и энергии. Величина основного обмена у детей этого возраста в расчете на единицу массы тела или поверхности тела заметно снижается.

С окончанием роста массы тела уменьшается относительная потребность организма в белках; положительный азотистый баланс к юношескому

© Коллектив авторов, 2021

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

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

Большаков Иван Владимирович – ординатор кафедры восстановительной медицины, спортивной медицины, курортологии и физиотерапии с курсом сестринского дела Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна

420012 Москва, ул. Живописная, д. 46, корп. 8

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

121059 Москва, ул. Большая Дорогомиловская, д. 5

возрасту постепенно сменяется азотистым равновесием, характерным для взрослого организма. У подростков еще достаточно высокая потребность в поступлении с пищей жиров, поскольку в период полового созревания жир используется для пластических процессов формирования состава тела, а холестерин – для синтеза половых стероидных гормонов. Таким образом, качественный и количественный состав рациона каждой возрастной группы различен.

К основным направлениям рационального питания детей спортсменов относятся организация адекватного питьевого режима, обеспечение соответствующей калорийности рациона, сбалансированного потребления белков, жиров и углеводов. Кроме того, важна дополнительная дотация витаминами и минеральными веществами.

Адекватный водно-солевой режим в период активных физических нагрузок предупреждает потерю микроэлементов, в первую очередь натрия и калия, поддерживает функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, оказывает благотворное влияние на нервно-мышечную регуляцию. Стоит отметить, что в период тренировок потери жидкости могут быть значительными [3].

Результаты исследований сектора биохимии спорта Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физической культуры, направленных на выявление энерготрат по ступеням мощности выполняемой работы для отдельных видов спорта, позволили определить среднесуточные энергетические траты юных спортсменов (см. таблицу). Достаточная калорийность рациона обеспечивает эффективную работу мышечной системы, предупреждает раннее наступление усталости, поддерживает спортивную работоспособность на высоком уровне.

Оптимальное поступление углеводов обеспечивает интенсивность работы мышц, предупреждает наступление гипогликемии во время тренировочного процесса, способствует эффективному восстановлению после активной физической деятельности. У спортсменов, употребляющих недостаточное количество углеводов, постепенно нарастает хронический дефицит запасов гликогена, что значительно снижает спортивную производительность и выносливость. Обеспечение адекватного углеводного баланса в рационе имеет значение в таких видах спорта, как гимнастика, фигурное катание, бег на длинные дистанции, которые требуют сохранения стройной формы тела. У спортсменов этих видов спорта при преднамеренном употреблении недостаточного количества углеводов с целью снижения калорийности рациона для снижения массы тела всегда существует риск развития углеводной недостаточности [4].

Оптимальный белковый баланс в питании юных спортсменов обеспечивает пластические процессы роста и развития организма [5], а также играет важную роль в физической подготовке. Повышенная частота тренировок, недостаток белков в питании ведут к преобладанию катаболизма белков над их анаболизмом. Нерациональное питание с дефицитом поступления белка ведет к иммуносупрессии, возрастанию риска травматизации и появлению признаков хронической усталости [6].

Липиды также имеют большое значение в детском питании. Кроме высокой энергетической ценности жиры, наравне с белками, выполняют роль пластического материала, так как входят в состав всех клеток и тканей организма. Кроме того, липиды способствуют лучшему использованию организмом белков, витаминов и минеральных веществ [7]. Питание

Таблица. Среднесуточные энергетические траты юных спортсменов

Table. Average daily energy expenditure of young athletes

Особенности нагрузок	Виды спорта	Пол	Среднесуточные Энерготраты, ккал
Кратковременные, но значительные физические нагрузки	Акробатика (спортивная), бадминтон, горнолыжный спорт, гимнастика (спортивная, художественная), конный спорт, легкая атлетика (барьерный бег, метания, прыжки, спринт), парусный спорт, плавание синхронное, прыжки в воду, прыжки на батуте, прыжки на лыжах с трамплина, санный спорт, сноуборд, стрельба (из лука, пулевая, стендовая), теннис настольный, фехтование, фигурное катание, фристайл	М	4080±750
		Ж	3660±860
Большой объем и интенсивность физической нагрузки	Бокс, борьба (вольная, греко-римская, дзюдо, самбо), пляжный волейбол, водное поло, гандбол, гребной слалом, легкая атлетика (бег на 400, 1500 и 3000 м), спортивные игры (баскетбол, волейбол), софтбол, теннис, тхэквондо, тяжелая атлетика, футбол, хоккей, хоккей на траве, хоккей с мячом	М	4870±910
		Ж	4680±725
Длительные и напряженные физические нагрузки	Гребля (академическая, на байдарках и каноэ), биатлон, велогонки на шоссе, конькобежный спорт (многоборье), лыжное двоеборье, лыжные гонки, плавание, современное пятиборье, триатлон	М	5610±430
		Ж	5200±570

юных спортсменов с недостаточным содержанием липидов приводит к истощению запасов триглицеридов в организме, что может ограничивать спортивную производительность и приводить к раннему наступлению утомления в процессе тренировок. Кроме того, неадекватное употребление жиров у подростков может снижать уровень тестостерона в крови, что ведет к уменьшению мышечной массы [8].

Особое значение имеет обеспечение организма атлета витаминами и микроэлементами. Витамины и минеральные вещества играют большую роль в регуляции обменных процессов и физиологических функций организма. Витамины являются незаменимыми пищевыми факторами, которые обладают выраженной биологической активностью и в большинстве случаев обеспечивают реализацию каталитических реакций организма. Юные спортсмены часто испытывают поливитаминозную недостаточность (характерно выявление дефицита витаминов А, С, группы В, Е, РР) [9]. Минеральные вещества обеспечивают правильный рост и развитие костного скелета, зубов, мышечной, нервной ткани, принимают активное участие в процессах кроветворения, выработке различных ферментов и гормонов [10]. Дополнительный прием кальция особенно важен для юных спортсменов. Подросткам необходимо накопление адекватного количества кальция в костях для профилактики остеопороза с возрастом. Адекватная дотация микроэлемента железа обеспечивает поддержание системы обеспечения кислородом. Атлеты с дефицитом железа часто жалуются на трудности в обучении, на снижение спортивной производительности и выносливости, а также на необходимость более длительного периода восстановления после тренировок [11]. Важно также отметить, что потребности юных спортсменов в витаминах и минеральных веществах несколько выше, чем детей, не занимающихся активной физической деятельностью.

Таким образом, роль рационального сбалансированного питания в жизни юных спортсменов огромна, однако особенности планов физических нагрузок, плотные графики тренировочного процесса и другой деятельности, пищевые предпочтения и избирательный аппетит детей и подростков приводят к нарушениям режима питания и редкому приему пищи, что способствует поливалентной недостаточности в микро- и макронутриентах [12]. Поэтому в настоящее время возникает необходимость использования в рационе спортсменов, наряду с традиционными натуральными пищевыми продуктами, продуктов с заданными свойствами (так называемыми функциональными пищевыми продуктами) и биологически активных добавок к пище [13]. Однако научных обоснований и доказательств эффективности и безопасности даже разрешенных для применения в спортивной практике спортивных добавок в большинстве случаев явно недостаточно или они отсутствуют.

Как показывает отечественный и зарубежный опыт, проблема адекватного питания в детско-юношеском спорте чрезвычайно актуальна. При анализе фактического питания детей-спортсменов выявляются дефицит энергетической ценности рациона, дефицит потребления белков, полиненасыщенных жирных кислот, кальция и избыточное употребление насыщенных жирных кислот. Кроме того, отмечается недостаточная обеспеченность организма витаминами, микроэлементами, такими как железо, магний, цинк. Для детей-спортсменов характерна также поливитаминозная недостаточность [9].

Рационы юных спортсменов часто не соответствуют физиологическим потребностям и объему физических нагрузок, что актуализирует необходимость нутритивной поддержки. Использование пищевых добавок и продуктов спортивного питания среди детей-спортсменов широко распространено, однако их выбор (как по количеству, так и качеству) часто соответствует реальным потребностям конкретного ребенка. Находят своего потребителя, к сожалению, и не разрешенные для применения в спорте препараты, содержащие вещества с эргогенными свойствами, которые, наряду с такими эффектами, как повышение работоспособности, выносливости, объема мышечной массы, притупление чувства усталости, оказывают и полисистемные негативные побочные эффекты [14].

Уровень знаний детей и подростков-спортсменов о правильном питании, продуктах спортивного питания недостаточны для осуществления самостоятельного восполнения организма питательными и энергетическими веществами. Поэтому в организации рационального питания юного спортсмена особенно важна координированная работа самого спортсмена-юниора, который заинтересован не только в достижении максимальных спортивных результатов, но и сохранении здоровья; родителей, роль которых заключается в воспитании правильного пищевого поведения с самого раннего детства и поддержании культуры питания в семье; врача-диетолога и тренера, которые обеспечат соответствие рациона и режима дня физиологическим потребностям и объему физических нагрузок [15].

Для организации рационального питания юного спортсмена необходимо в первую очередь исследовать образ его питания, провести тщательный опрос, оценить полный суточный рацион, объем питания и потребляемой жидкости, кратность приема пищи, тренировочный процесс и режим дня. Кроме того, следует оценить исходный пищевой статус на фоне выявленной пищевой недостаточности фактического питания. Данные мероприятия включают полное обследование с оценкой морфологических, физиологических, биохимических и других показателей, которые отражают изменение структуры, функции, резистентности и адаптационных резервов в зависи-

мости от количественной и качественной адекватности питания [16].

О качестве нутритивного статуса можно косвенно судить при проведении первичного осмотра спортсмена. Частые простудные заболевания, отставание в физическом развитии могут указывать на недостаточное употребление белков и микроэлементов [17]. Кроме того, о полноценном и рациональном питании свидетельствует здоровое состояние кожных покровов, ногтей, видимых слизистых оболочек полости рта, зева, конъюнктивы глаз, лимфатических узлов, щитовидной железы, печени. Патологические изменения в этих органах и областях чаще всего наблюдаются при гиповитаминозах и минеральной недостаточности. Например, фолликулярный гиперкератоз наблюдается при недостаточности незаменимых жирных кислот, витамина А; алопеция, ломкость ногтей – при недостаточности белка и железа; глосит – при недостаточности никотиновой кислоты, цианокобаламина, рибофлавина и т.д. [18].

В современной спортивной медицине наиболее часто пользуются биоимпедансометрией, которая позволяет оценить композиционный состав тела человека, определить уровень основного обмена, жидкостного обмена, уровень развития мышечной массы, жировой ткани, произвести сегментарный анализ состава тела [19].

Организация рационального питания детей, занимающихся физкультурой и спортом, проводится соответственно возрасту, полу, общему состоянию здоровья ребенка, его физической и иной активности, режиму дня, личным вкусовым предпочтениям, виду спорта, периоду тренировочного процесса, климатогеографическим условиям, в которых пребывает юный спортсмен. Организация питания включает в свои рамки задачи адекватного питьевого режима, обеспечения калорийности рациона, соответствующего энергетическим затратам, сбалансированного употребления белков, жиров и углеводов, а также задачи по профилактике дефицита витаминов и минеральных веществ [12].

При организации питьевого режима важно учитывать вид спорта, которым занимается юный спортсмен, длительность тренировочного процесса, потребность в калориях. Для регидратации при занятиях спортом с коротким периодом активности рекомендуется употребление пресной воды, которая не содержит калорий, но это нежелательно для занятий, длящихся более 60 мин, или для наиболее интенсивных тренировок продолжительностью до 30 мин. При занятиях спортом с длительным периодом тренировочного процесса рекомендуются спортивные напитки. При хронической дегидратации, которая часто наблюдается в весовых видах спорта, снижается эффективность тренировочного процесса. В то же время признаем, что вопрос о «водной нагрузке» остается до конца не решенным, и даже в спорте высших достижений

нет единого мнения как по времени использования жидкости, так и по ее качеству на различных этапах учебно-тренировочной и соревновательной деятельности [20]. Очень важно употребление спортсменами жидкости до, во время и после тренировочного процесса. При этом следует учитывать, что во время тренировки чувство жажды притупляется. При недостаточном водопотреблении в тканях образуются застойные явления, накапливаются продукты обмена, поэтому даже дегидратация легкой степени тяжело переносится организмом [21, 22].

При организации углеводного питания необходимо учитывать, что потребности в углеводах в тренировочный период больше, чем в соревновательный. Было отмечено, что потребность в углеводах увеличивается с возрастанием интенсивности упражнений, но постепенно уменьшается с увеличением длительности нагрузки. Спортсменам, физическая нагрузка которых тяжелая и длится более 1 ч, рекомендуется употребление углеводов до тренировки. Употребление в этот период углеводов с низким гликемическим индексом предупреждает появление чувства голода. Употребление углеводов до тренировок повышает в крови уровень глюкозы, которая обеспечивает энергией работающие мышцы. Во время и после тренировок рекомендуется употребление продуктов, содержащих углеводы со средним и высоким гликемическим индексом, что способствует восполнению запасов гликогена и обеспечивает эффективный восстановительный период [23]. Для спортсменов удобно употребление углеводов в жидкой или гелевой форме, так как создается возможность быстрого насыщения организма углеводами без длительной задержки большого объема пищи в желудке, что может быть причиной чувства дискомфорта в области эпигастрия в период тренировок.

При организации адекватного поступления белков необходимо учитывать, что в случае увеличения интенсивности и длительности нагрузок потребность в белках возрастает за счет их включения в реакции энергообразования. Достаточная обеспеченность организма спортсмена белками имеет особенно большое значение в период тренировочного процесса и сразу же после него [24]. В отличие от методов восполнения углеводных запасов в питании юных спортсменов, где предпочтительно использование спортивных напитков во время тренировочного процесса, при восполнении запасов белка лучшими источниками протеинов служат естественные продукты питания по сравнению с протеиновыми коктейлями и аминокислотными добавками. Кроме того, протеиновые коктейли относятся к дорогим препаратам, требуют предварительного приготовления и могут отрицательно влиять на состояние здоровья юного спортсмена [25].

При организации адекватного потребления жиров рекомендуется учитывать длительность и интенсивность физических упражнений. Потребность

в жирах возрастает при длительных низкоинтенсивных упражнениях, при этом на содержание жиров в суточном рационе спортсменов должно приходиться 26–30% общей калорийности пищи [26].

Наряду со сбалансированным употреблением с пищей, дети-спортсмены нуждаются в повышенном поступлении витаминов (А, группы В, РР, С, Е) и минеральных веществ (калия, магния, кальция, фосфора, железа) [6]. Суточные потребности детей-спортсменов в витаминах и минеральных веществах зависят от вида спорта, которым занимается ребенок. Кроме того, при организации дополнительного потребления витаминов и микроэлементов рекомендуется учитывать совместимость продуктов по абсорбционным способностям. Например, при приеме препаратов железа не рекомендуется употребление таких продуктов, как отруби, цельные зерна, шпинат, орехи, кофе, чай. Важно отметить, что всасывание железа в кишечнике снижает чрезмерное употребление кальция и магния [27].

Таким образом, актуальные вопросы спортивной нутрициологии детского возраста требуют особого внимания и индивидуального подхода в каждом конкретном случае. Рациональное питание юных спортсменов должно обеспечивать высокие потребности в основных питательных веществах и микронутриентах, полностью компенсировать энергетические затраты, связанные с интенсивным ростом и физи-

ческой нагрузкой. Кроме того, сбалансированное питание и адекватная нутритивная поддержка детей-спортсменов способствуют сохранению здоровья ребенка, оптимизации спортивной работоспособности, поддержанию оптимальных пропорций тела, обеспечивают сохранность мышечной массы тела, уменьшают риск травматизации в период тренировочного процесса, а также способствуют восстановлению после тренировки.

Однако организация рационального сбалансированного питания детей-спортсменов – весьма непростая задача. Во-первых, данная группа спортсменов в силу своего возраста не в состоянии полноценно осознать важнейшую роль правильного, сбалансированного питания, а также оценить качество и целесообразность применения того или иного продукта спортивного питания. Во-вторых, тренировочные и соревновательные графики спортсменов ограничивают возможность адекватного восполнения энергетических затрат и удовлетворения потребности в питательных веществах. Поэтому мероприятия по организации рационального питания и нутритивной поддержки спортсменов детского возраста должны включать разного рода образовательные программы, направленные на информирование о правильном питании и возможностях применения спортивных продуктов самих спортсменов-юниоров и их родителей.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Rawson E.S., Miles M.P., Larson-Meyer D.E. Dietary Supplements for Health, Adaptation, and Recovery in Athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2018; 28(2): 188–199. DOI: 10.1123/ijsnem.2017-0340
2. Solomon M.L., Briskin S.M., Sabatina N., Steinhoff J.E. The Pediatric Endurance Athlete. *Curr Sports Med Rep* 2017; 16(6): 428–434. DOI: 10.1249/jsr.0000000000000428
3. Belval L.N., Hosokawa Y., Casa D.J., Adams W.M., Armstrong L.E., Baker L.B. et al. Practical Hydration Solutions for Sports. *Nutrients* 2019; 11(7): 1550. DOI: 10.3390/nu11071550
4. Pilis K., Stec K., Pilis A., Mroczek A., Michalski C., Pilis W. Body composition and nutrition of female athletes. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2019; 70(3): 243–251. DOI: 10.32394/rpzh.2019.0074
5. Richter M., Baerlocher K., Bauer J.M., Elmadfa I., Heseker H., Leschik-Bonnet E. et al. Revised Reference Values for the Intake of Protein. *Ann Nutr Metab* 2019; 74(3): 242–250. DOI: 10.1159/000499374
6. Desbrow B., Burd N.A., Tarnopolsky M., Moore D.R., Elliott-Sale K.J. Nutrition for Special Populations: Young, Female, and Masters Athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2018; 28(2): 220–227. DOI: 10.1123/ijsnem.2018-0269
7. Segatto M., Pallottini V. Facts about Fats: New Insights into the Role of Lipids in Metabolism, Disease and Therapy. *Int J Mol Sci* 2020; 21(18): 6651. DOI: 10.3390/ijms21186651
8. Fantus R.J., Halpern J.A., Chang C., Keeter M.K., Bennett N.E., Helfand B. et al. The Association between Popular Diets and Serum Testosterone among Men in the United States. *J Urol* 2020; 203(2): 398–404. DOI: 10.1097/JU.0000000000000482
9. Al-Jawaldeh A., Taktouk M., Nasreddine L. Food Consumption Patterns and Nutrient Intakes of Children and Adolescents in the Eastern Mediterranean Region: A Call for Policy Action. *Nutrients* 2020; 12(11): 3345. DOI: 10.3390/nu12113345
10. Reid I.R. Vitamin D Effect on Bone Mineral Density and Fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46(4): 935–945. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.005
11. Sim M., Garvican-Lewis L.A., Cox G.R., Govus A., McKay A.K.A., Stellingwerff T. et al. Iron considerations for the athlete: a narrative review. *Eur J Appl Physiol* 2019; 119(7): 1463–1478. DOI: 10.1007/s00421-019-04157-y
12. Noll M., de Mendonça C.R., de Souza Rosa L.P., Silveira E.A. Determinants of eating patterns and nutrient intake among adolescent athletes: a systematic review. *Nutr J* 2017; 16(1): 46. DOI: 10.1186/s12937-017-0267-0
13. Панченко М.Н., Андрияненко А.О., Майдан В.А. Нутритивная поддержка высококвалифицированных спортсменов на этапах подготовки, в период соревнований и восстановления. *Известия Российской Военно-медицинской академии* 2020; 39(52): 182–183. [Panchenko M.N., Andriyanenko A.O., Maidan V.A. Nutritional support for highly qualified athletes at the stages of preparation, during the period of competition and recovery. *Izvestiya rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii* 2020; 39(52): 182–183. (in Russ.)]
14. Балькова Л.А., Ивянский С.А., Самошкина Е.С., Чигинева К.Н., Варлашина К.А., Плешков С.А. Стимуляторы работоспособности в спортивной медицине: многообразие выбора и влияния на здоровье. *Consilium Medicum. Педиатрия* 2017; 4: 78–83. [Balykova L.A., Iyanskiy S.A.,

- Samoshkina E.S., Chigineva K.N., Varlashina K.A., Pleshkov S.A. The banned drugs in sport and cardiovascular system. *Consilium Medicum. PEDIATRIA* 2017; 4: 78–83. (in Russ.)]
15. Gatterer K., Gumpenberger M., Overbye M., Streicher B., Schobersberger W., Blank C. An evaluation of prevention initiatives by 53 national anti-doping organizations: Achievements and limitations. *J Sport Health Sci* 2020; 9(3): 228–239. DOI: 10.1016/j.jshs.2019.12.002
 16. Bielec G., Goździejewska A. Nutritional habits of 11–12-year-old swimmers against non-athlete peers – a pilot study. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2018; 24(2): 72–81. DOI: 10.18544/PEDM-24.02.0105
 17. Yadav P., Dubey B.N. Nutritional problems among children in urban slum area. *Man In India* 2017; 97(2): 349–362
 18. DiBaise M., Tarleton S.M. Hair, Nails, and Skin: Differentiating Cutaneous Manifestations of Micronutrient Deficiency. *Nutr Clin Pract* 2019; 34(4): 490–503. DOI: 10.1002/ncp.10321
 19. Castizo-Olier J., Irurtia A., Jemni M., Carrasco-Marginet M., Fernández-García R., Rodríguez F.A. Bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in sport and exercise: Systematic review and future perspectives. *PLOS ONE* 2018; 13(6): e0197957. DOI: 10.1371/journal.pone.0197957
 20. Денисова Н.Н., Погожева А.В., Кешабянц Э.Э., Баева В.С. Питание и водно-питьевой режим циклических видов спорта. *Спортивная медицина: наука и практика* 2018; 8(2): 37–46. [Denisova N.N., Pogozheva A.V., Keshabyants E.E., Baeva V.S. Food and water-drinking regime in endurance sports. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika (Sports medicine: research and practice)* 2018; 8(2): 37–46. (in Russ.)] DOI: 10.17238/ISSN2223-2524.2018.2.37
 21. Evans G.H., James L.J., Shirreffs S.M., Maughan R.J. Optimizing the restoration and maintenance of fluid balance after exercise-induced dehydration. *J Appl Physiol* 2017; 122(4): 945–951. DOI: 10.1152/jappphysiol.00745.2016
 22. Van Biervliet S. Nutrition and hydration in sporting children. *Belgian J Paediatr* 2019; 21(2): 68–70
 23. Pramukova B. Current knowledge about sports nutrition. *Australas Med J* 2011; 4(3): 107–110. DOI: 10.4066/amj.2011.520
 24. Huecker M., Sarav M., Pearlman M., Laster J. Protein Supplementation in Sport: Source, Timing, and Intended Benefits. *Curr Nutr Rep* 2019; 8(4): 382–396. DOI: 10.1007/s13668-019-00293-1
 25. Or F., Kim Y., Simms J., Austin S.B. Taking Stock of Dietary Supplements' Harmful Effects on Children, Adolescents, and Young Adults. *J Adolesc Health* 2019; 65(4): 455–461. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2019.03.005
 26. Бушуйева Э.В., Чалкина Я.С., Сорокин Е.А., Денисова Т.Г., Иванова О.Н. Оценка влияния питания у лиц, занимающихся спортом, на функциональное состояние сердца. *Современные проблемы науки и образования* 2017; 2: 26. [Bushuyeva E.V., Chalkina Ya.S., Sorokin E.A., Denisova T.G., Ivanova O.N. Evaluation of the influence of nutrition in people involved in sports on the functional state of the heart. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2017; 2: 26. (in Russ.)]
 27. Shubham K., Anukiruthika T., Dutta S., Kashyap A.V., Moses J.A., Anandharamakrishnan C. Iron deficiency anemia: A comprehensive review on iron absorption, bioavailability and emerging food fortification approaches. *Trends Food Sci Technol* 2020; 99(9): 58–75. DOI: 10.1016/j.tifs.2020.02.021

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

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.