



# РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

Том 68

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

1.2023

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

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

DOI: 10.21508

### Учредители и издатели:

ООО «Национальная педиатрическая академия науки и инноваций»

Некоммерческая организация «Русская ассоциация педиатрических центров»

ISSN 1027-4065 (print)

ISSN 2500-2228 (online)

«Русский вестник перинатологии и педиатрии» – научно-практический журнал, выходит 6 раз в год.

Прежнее название «Вопросы охраны материнства и детства».

Основан в 1956 г.

Освещение современных направлений диагностики и лечения заболеваний детского возраста в различных областях медицины. При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.

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

(Роскомнадзор) ПИ № ФС77-56436

от 11 декабря 2013 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125412 Москва, ул. Талдомская, 2

Тел.: (495) 483-95-49

Факс: (495) 483-33-35

E-mail: [redaksiya@pedklin.ru](mailto:redaksiya@pedklin.ru)

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

Журнал доступен в электронном виде!

Подписка на электронное издание:

Рукопт

Национальный цифровой ресурс

Индекс: 485861

Урал-Пресс

Электронный каталог

Индекс: 43516

Полные тексты на платформе

НЭБ – <https://elibrary.ru>

В электронной базе EastView –

<https://shop.eastview.com>

На сайте журнала –

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Главный редактор

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

### Заместитель главного редактора

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

### Ответственный секретарь

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

### Научный редактор

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

### Зав. редакцией

Пантелюшина Татьяна Викторовна

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

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

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

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

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

г. Саранск, Россия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Кешишян Е.С. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Кистенева Л.Б. д.м.н., г. Москва, Россия

Кобринский Б.А. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Крапивкин А.И. д.м.н., г. Москва, Россия

Кучеров Ю.И. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Леонтьева И.В. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

Мазанкова Л.Н. д.м.н., проф., г. Москва, Россия

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

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

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

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

Рыков М.Ю. д.м.н., г. Тверь, Россия

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

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

Россия

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

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

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

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

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

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

Доброванов А.Е. д.м.н., г. Братислава, Словакия

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

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

Россия

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

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

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

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

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

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

Никанорова М.Ю. д.м.н., проф., Дания

Переновска П.И. проф., г. София, Болгария

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

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

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

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

Anna Gardner, Швеция

Christer Holmberg, Финляндия

Richard G. Boles, США

# ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

18+

Vol. 68

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

1.2023

## SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFEREED JOURNAL

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

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

DOI: 10.21508

### Founders and publishers:

ООО «Nacionalnaja pediatricheskaja akademija nauki i innovacij» /

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

Nekommercheskaja organizacija «Rossijskaja asociacija pediatricheskih centrov» /

Non-profit organization «Russian Association of Pediatric Centers»

## EDITORIAL BOARD

### Editor-in-Chief

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

### Deputy Editor-in-Chief

Vladimir V. Dlin, MD, PhD, Prof., Deputy Director of Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation, Moscow

### Executive Secretary

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

### Science Editor

Rukijat A. Ildarova, MD, PhD, senior researcher in the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology, pediatric cardiologist, Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

### Commissioning Manager

Tatiana V. Pantelyushina

Aksenova V.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Alimova I.L., MD, PhD, Prof. Smolensk, Russia

Baibarina E.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Baleva L.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Balykova L.A., MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Russian Federation, Saransk, Russia

Belousova E.D., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Belmer S.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Voinova V.Yu., MD, PhD, Moscow, Russia

Geppé N.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Gorbunov S.G., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Degtyarev D.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Degtyareva A.B., MD, PhD, Moscow, Russia

Zakharova I.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Zelinskaya D.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Keshishyan E.S., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kisteneva L.B., MD, PhD, Moscow, Russia

Kobrinsky B.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Krapivkin A.I., MD, PhD, Moscow, Russia

Kucherov Yu.I., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Leontyeva I.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Mazankova L.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Mizernitsky Yu.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Morozov D.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Osmanov I.M., MD, PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia

Pampura A.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Rykov M.Y., MD, PhD, Tver, Russia

Savenkova N.D., MD, PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia

Skripchenko N.V., PhD, Prof., Saint Petersburg, Russia

Uvarova E.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kharitonova L.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shkolnikova M.A., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shumilov P.V., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shcherbakov P.L., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Shcherbakova M.Yu., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

## EDITORIAL COUNCIL

Anokhin V.A., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

Volynets G.V., MD, PhD, Moscow, Russia

Vyalkova A.A., MD, PhD, Prof., Orenburg, Russia

Gabulov G.G., MD, PhD, Prof., Baku, Azerbaijan

Gnusaev S.F., MD, PhD, Prof., Tver, Russia

Dobrovanov O.E., MD, PhD, Bratislava, Slovakia

Zhakov Ya.I., MD, PhD, Prof., Surgut, Russia

Zabolotskikh T.V., MD, PhD, Prof., Blagoveshchensk, Russia

Zorkin S.N., MD, PhD, Prof., Moscow, Russia

Kozlova L.V., MD, PhD, Prof., Smolensk, Russia

Letifov G.M., MD, PhD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Makarova T.P., MD, PhD, Prof., Kazan, Russia

Malyavskaya S.I., MD, PhD, Prof., Arkhangelsk, Russia

Melnikova I.M., MD, PhD, Prof., Yaroslavl, Russia

Nikanorova M.Yu., MD, PhD, Prof., Denmark

Perenovska P.I., MD, PhD, Prof., Sofia, Bulgaria

Bayko S.V., MD, PhD, Prof., Minsk, Belarus

Sukhareva G.E., MD, PhD, Prof., Simferopol, Russia

Uzunova A.N., MD, PhD, Prof., Chelyabinsk, Russia

Chepur'naya M.M., MD, PhD, Prof.,

Rostov-on-Don, Russia

Gardner A., Researcher, MD, PhD, Prof., Sweden

Holmberg Ch., MD, PhD, Prof., Finland

Boles R.G., MD, PhD, Prof., USA

ISSN 1027-4065 (print)

ISSN 2500-2228 (online)

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

### EDITORIAL POSTAL ADDRESS:

2, Taldomskaya Street, Moscow 125412

Telephone: (495) 483-95-49

Fax: (495) 483-33-35

e-mail: redakciya@pedklin.ru

<http://ped-perinatology.ru>

The magazine is available in electronic form!

Subscription to an electronic publication:

### Rukont

National Digital Resource

Index: 485861

### Ural-Press

Electronic catalog

Index: 43516

Full texts on the NEB

platform – <https://elibrary.ru>

In the East View electronic database –

<https://shop.eastview.com>

On the magazine's website –

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

## ПЕРЕДОВАЯ

Кошурникова А.С., Захарова И.Н., Османов И.М.,  
Скоробогатова Е.В., Елифанова Е.И.  
Современные эндоскопические возможности в педиатрической практике

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Тарасова З.Г., Кирилочев О.К., Сагитова Г.Р.,  
Черкасов Н.С.  
Клинико-патофизиологические аспекты нарушения обмена воды и натрия у новорожденных и неврологические осложнения

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Кравченко Л.В., Крукиер И.И., Афонин А.А.,  
Левкович М.А., Бережанская С.Б., Авилова О.В.,  
Пузикова О.З., Созаева Д.И.  
Оценка содержания аргинина и глутаминовой кислоты в сыворотке крови у доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития

Образцов И.В., Жиркова Ю.В., Черникова Е.В.,  
Крапивкин А.И., Брунова О.Ю., Абдраисова А.Т.,  
Давыдова Н.В.  
Значение функционального анализа фагоцитов для диагностики неонатального сепсиса

Белюсова Е.Д., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю.  
Анализ трудностей диагностики у пациентов с нейронным цероидным липофусцинозом, тип 2

Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л.  
Клинико-генетические варианты первичной цилиарной дискинезии у детей

Мизерницкий Ю.Л., Гаймоленко И.Н., Марковская А.И.,  
Потапова Н.Л.  
Клиническая эффективность антилейкотриеновой терапии у детей с острыми бронхитами

Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Неклюдова Г.В.,  
Карпов Р.С.  
Особенности продольной деформации левого желудочка у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, родившихся с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела

Шумов А.В., Краева Н.В., Макарова В.И.  
Влияние физической нагрузки на электрофизиологические процессы в миокарде желудочков у детей-спортсменов

Калашникова Э.М., Раупов Р.К., Любимова Н.А.,  
Кучинская Е.М., Масалова В.В., Исупова Е.А.,  
Гайдар Е.В., Дубко М.Ф., Снегирева Л.С., Сорокина Л.С.,  
Корнишина Т.Л., Канева М.А., Чикова И.А.,  
Лихачева Т.С., Колобова О.Л., Калашникова О.В.,  
Часнык В.Г., Костик М.М.  
Опыт применения ритуксимаба у пациентов с ювенильной системной красной волчанкой: предварительные результаты двухцентрового когортного исследования

Никитин С.С., Гусева Н.Б., Крапивкин А.И.,  
Колодяжная А.В., Хлебтутина Н.С.  
Задержка становления функции мочеиспускания у детей

Панасенко Л.М., Неведова Ж.В., Карцева Т.В.,  
Фадеева Х.А., Оладеле Д.А., Леонова Н.В.  
Анализ факторов риска формирования недостаточности и дефицита витамина D у детей

## FRONT-RANK

5 Koshurnikova A.S., Zakharova I.N., Osmanov I.M.,  
Skorobogatova E.V., Epifanova E.I.  
Modern endoscopic solutions in pediatric practice

## LITERATURE REVIEW

11 Tarasova Z.G., Kirilochev O.K., Sagitova G.R.,  
Cherkasov N.S.  
Clinical and pathophysiological aspects of impaired water and sodium metabolism in newborns and neurological complication

## ORIGINAL ARTICLES

16 Kravchenko L.V., Krukier I.I., Afonin A.A., Levkovich M.A.,  
Berezhanskaya S.B., Avilova O.V., Puzikova O.Z.,  
Sozaeva D.I.  
Assessment of the arginine and glutamic acid content in the blood serum of full-term newborns with intrauterine growth retardation

24 Obraztsov I.V., Zhirkova Yu.V., Chernikova E.V.,  
Krapivkin A.I., Brunova O.Yu., Abdraisova A.T.,  
Davydova N.V.  
Feasibility of phagocytes functional testing in neonatal sepsis diagnostics

30 Belousova E.D., Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu.  
The diagnostic challenges presented in a patient with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2

39 Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L.  
Clinical and genetic spectrum of primary ciliary dyskinesia in children

47 Mizernitskiy Yu.L., Gaymolenko I.N., Markovskaya A.I.,  
Potapova N.L.  
Clinical efficacy of antileukotriene therapy in children with acute bronchitis

56 Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Neklyudova G.V.,  
Karpov R.S.  
Features of left ventricle longitudinal strain in children from one to five years old, born with low, very low, and extremely low body weight

67 Shumov A.V., Kraeva N.V., Makarova V.I.  
The effect of physical activity on electrophysiological processes in the ventricular myocardium in child-athletes

74 Kalashnikova E.M., Raupov R.K., Lyubimova N.A.,  
Kuchinskaya E.M., Masalova V.V., Isupova E.A.,  
Gaidar E.V., Dubko M.F., Snegireva L.S., Sorokina L.S.,  
Kornishina T.L., Kaneva M.A., Chikova I.A.,  
Likhacheva T.S., Kolobova O.L., Kalashnikova O.V.,  
Chasnyk V.G., Kostik M.M.  
The experience of rituximab therapy in patients with juvenile systemic lupus erythematosus: the preliminary results of two-center cohort study

85 Nikitin S.S., Guseva N.B., Krapivkin A.I.,  
Kolodyazhnaya A.V., Khlebutina N.S.  
Delay in the formation of urination function in children

91 Panasenko L.M., Nefedova Zh.V., Kartseva T.V.,  
Fadееva Kh.A., Oladele D.A., Leonova N.V.  
Analysis of risk factors for the formation of insufficiency and deficiency of vitamin D in children

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Долгополов И.С., Федерякина О.Б., Волженина О.М.,  
Ерохина Г.Г., Леонов К.А., Шнейвайс А.О., Сядрин М.Г.,  
Рыков М.Ю.

Врожденный туберкулез легких

Тебиева И.С., Базрова Ф.В., Габисова Ю.В.,  
Туриева С.В., Зинченко Р.А.

Современные подходы к диагностике и лечению детей  
с дефицитом лизосомной кислой липазы

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Батаев С.М., Соснова С.П., Зурбаев Н.Т.,  
Молотов Р.С., Еремин Д.Б., Батаев А.С.

Ошибки и осложнения в диагностике и лечении детей  
с инородными органическими телами дыхательных путей

## ОБМЕН ОПЫТОМ

Лукьянчик Ю.Д., Малинина Е.И., Чернышева Т.В.,  
Гапон Л.И., Петелина Т.И., Леонович С.В., Зуева Е.В.,  
Петров С.А.

Оценка главных регуляторов обмена внеклеточного  
матрикса у здоровых подростков Крайнего Севера

Щапов Н.Ф., Кешисян Е.С., Екимовская Е.В.,  
Мельник Т.Н., Пыхтеев Д.А.

Организация помощи новорожденным с врожденными  
пораками развития в Московской области

Аксенова М.Е., Морозов С.Л., Шумихина М.В.

Отдаленные последствия противоопухолевой терапии  
в практике нефролога: описание серии случаев

Сухарева Г.Э.

Новые перспективы развития санаторного этапа кардиологической реабилитации детей на евпаторийском курорте

## CLINICAL CASES

97 Dolgopolov I.S., Federiakina O.B., Volzhenina O.M.,  
Erokhina G.G., Leonov K.A., Shneivais A.O., Stadrin M.G.,  
Rykov M.Yu.

Congenital pulmonary tuberculosis

105 Tebieva I.S., Bazrova F.V., Gabisova Yu.V., Turieva S.V.,  
Zinchenko R.A.

Current approaches to the diagnosis and treatment of lysosomal acid lipase deficiency

## FOR THE PRACTITIONER

110 Bataev S.M., Sosnova S.P., Zurbayev N.T., Molotov R.S.,  
Eremin D.B., Bataev A.S.

Mistakes and complications in the diagnosis and treatment of children with organic foreign body aspiration

## EXPERIENCE EXCHANGE

117 Lukiyanchik Yu.D., Malinina E.I., Chernysheva T.V.,  
Gapon L.I., Petelina T.I., Leonovich S.V., Zueva E.V.,  
Petrov S.A.

Evaluation of the main regulators of extracellular matrix metabolism in healthy adolescents in the Far North

123 Shchapov N.F., Keshishyan E.S., Ekimovskaya E.V.,  
Melnik T.N., Pykhteev D.A.

Organization of medical care for newborns with congenital malformations in the Moscow Region

128 Aksenova M.E., Morozov S.L., Shumikhina M.V.

Long-term effects of antitumor therapy in nephrology practice: case series

133 Sukhareva G.E.

The new prospects for the development of children cardiologic rehabilitation at sanatoriums of Yevpatoria health resort



## Современные эндоскопические возможности в педиатрической практике

А.С. Кошурникова<sup>1</sup>, И.Н. Захарова<sup>2</sup>, И.М. Османов<sup>1</sup>, Е.В. Скоробогатова<sup>1</sup>, Е.И. Епифанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой» ДЗМ, Москва, Россия

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

### Modern endoscopic solutions in pediatric practice

A.S. Koshurnikova<sup>1</sup>, I.N. Zakharova<sup>2</sup>, I.M. Osmanov<sup>1</sup>, E.V. Skorobogatova<sup>1</sup>, E.I. Epifanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bashlyaeva Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

**Аннотация.** Представлены современные эндоскопические возможности в педиатрической практике и актуальные вопросы детской гастроэнтерологии с применением новых эндоскопических технологий. Обращено внимание на необходимость применения имеющихся современных эндоскопических и гастроэнтерологических протоколов диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также создание новых протоколов по наиболее распространенным нозологическим формам; подчеркнута роль правильной и качественной эндоскопической и патоморфологической интерпретации полученных данных для верификации диагноза при заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** эндоскопия, дети, болезни органов пищеварения, диагностика, новые технологии в эндоскопии и гастроэнтерологии.

**Для цитирования:** Кошурникова А.С., Захарова И.Н., Османов И.М., Скоробогатова Е.В., Епифанова Е.И. Современные эндоскопические возможности в педиатрической практике. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(1):5–10. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-5-10

**Abstract.** Modern endoscopic solutions in pediatric practice and topical issues of pediatric gastroenterology with the use of new endoscopic technologies are discussed. Attention is drawn to the need for the use of existing modern endoscopic and gastroenterological protocols for the diagnosis of diseases of the gastrointestinal tract, as well as the creation of new protocols for the most common nosological forms; the role of correct and high-quality endoscopic and pathomorphological interpretation of the data obtained for the verification of the diagnosis of gastrointestinal diseases is emphasized.

**Key words:** endoscopy, children, digestive diseases, diagnostics, new technologies in endoscopy and gastroenterology.

**For citation:** Koshurnikova A.S., Zakharova I.N., Osmanov I.M., Skorobogatova E.V., Epifanova E.I. Modern endoscopic capabilities in pediatric practice. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(1): 5–10 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-5-10

Эндоскопия в настоящее время стала неотъемлемой частью клинической педиатрии и применяется повсеместно. Принципиально новый подход к диагностике, а именно визуальная оценка изменений внутренних органов с лабораторным и морфологическим изучением биологического материала, полученного при эндоскопии, открывает большие перспективы в расшифровке ранних и доклинических стадий различных заболеваний, улучшает

результаты лечения. Широкое использование эндоскопии в педиатрии стало возможным в начале 1960-х годов, когда на основе достижений научно-технического прогресса были сконструированы различные типы детских эндоскопов, которые отвечали требованиям, предъявляемым к инструментальным вмешательствам у детей. Неоценимый вклад в развитие и совершенствование детской эндоскопии внесли ученые и врачи отечественной и зарубежной педиатрии, которые успешно разрабатывали и реализовывали вопросы методического характера, позволившие обосновать проведение инструментальных исследований на органах дыхания и пищеварения у детей [1, 2].

Диагностическая и лечебная эндоскопия в педиатрии является неотъемлемой частью клинической практики любого стационара. Эндоскопия предоставляет врачу-клиницисту большие возможности диагностики и лечения разнообразных заболеваний желудочно-кишечного тракта и трахеобронхиального дерева. Эндоскопия сегодняшнего времени — это современные видеотехнологии с увеличением изображения в 150–160 раз, возможность совмещения в одном аппарате эндоскопического и ультразвукового метода, это разнообразные вспомогательные

© Коллектив авторов, 2023

**Адрес для корреспонденции:** Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии им. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0003-4200-4598.

123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

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

Кошурникова Анастасия Сергеевна — к.м.н., зав. эндоскопическим отделением, врач-эндоскопист Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0002-2306-9743.

E-mail: saller03@mail.ru

Скоробогатова Екатерина Владимировна — к.м.н., зав. гастроэнтерологическим отделением Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой.

Епифанова Елена Игоревна — врач-патологоанатом Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой, ORCID: 0000-0003-3795-3203.

125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28.

методики для уточнения локализации патологического очага (хромоскопия, узкоспектральная эндоскопия), это возможность взятия материала для гистологического и цитологического анализа, это, наконец, современные технологии лечения раннего рака. В педиатрической практике на характер и объем эндоскопических вмешательств накладывает определенный отпечаток и своеобразие патологии внутренних органов в детском возрасте: чаще, чем у взрослых, встречаются всевозможные респираторные нарушения, синдромы «острого живота», «срыгивания и рвоты», обусловленные врожденными и приобретенными патологическими изменениями в верхних и нижних дыхательных путях, органах пищеварения. Благодаря достижениям методического плана сфера применения эндоскопии значительно расширилась. Заложенный в основу эндоскопического исследования у детей принцип высокой результативности, атравматичности и безопасности сделал возможным появление на рынке эндоскопического оборудования, с помощью которого в настоящее время выполняется эндоскопия у детей любого возраста, включая новорожденных, при самых тяжелых состояниях.

С учетом увеличения гастроэнтерологической патологии у детей разного возраста на базе Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой совместно с кафедрой педиатрии им. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования созданы центры компетенции, такие как: целиакийный центр, центр нарушения обмена липидов, центр воспалительных заболеваний кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), центр детской алергодерматологии, центр эозинофильного поражения желудочно-кишечного тракта. Данные нозологические направления требуют командной и преемственной работы, которая успешно осуществляется между отделениями гастроэнтерологии, педиатрии, хирургии, эндоскопии, патоморфологии, анестезиологии. Ежедневно в больнице проводятся школы клинического мышления, где разбираются аспекты педиатрии по различным нозологиям, что дает возможность совершенствовать свои знания, а также проводить консилиумы со специалистами других клиник при обсуждении тяжелых пациентов.

Эндоскопическое отделение относится к параклиническим службам больницы, которое предназначено для обследования пациентов на стационарном этапе диагностического и лечебного процесса. Парк эндоскопического оборудования отделения ДГКБ им. З.А. Башляевой представлен современными эндоскопами экспертного класса фирмы Olympus, Fujifilm, Pentax, Erbe для различного возраста детей, что позволяет выполнять исследования даже у самых маленьких пациентов. Видеоэндоскопические системы рассредоточены по отделениям больницы

с возможностью оказания экстренной и плановой помощи детям без задержек: отделение интенсивной терапии и реанимации №1, №2, реанимации новорожденных, операционный блок, кабинет эндоскопии в инфекционном корпусе, эндоскопическое отделение. Данное распределение эндоскопического оборудования позволяет своевременно и профессионально оказывать экстренную помощь детям в кратчайшие сроки от момента поступления ребенка в больницу. Отделение оказывает необходимую диагностическую, лечебную и специальную хирургическую, экстренную эндоскопическую помощь круглосуточно, любому ребенку и любого возраста, находящемуся на стационарном лечении в отделениях ДГКБ им. З.А. Башляевой, при наличии соответствующих показаний. Ведущим направлением отделения является гастроэнтерологическая патология у детей.

Специфика эндоскопии у ребенка определяется анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания и пищеварения. Существенные различия взрослого и ребенка, создающие серьезные проблемы при инструментальных вмешательствах, — это малые размеры исследуемых органов. Особенности нервно-психической сферы (эмоциональная неустойчивость, легкая возбудимость, негативное отношение к медицинским манипуляциям) создают дополнительные трудности, которые решаются с помощью применения анестезиологического пособия при эндоскопических манипуляциях. Анестезия при диагностических исследованиях создает оптимальные условия для выполнения задач предполагаемого вмешательства, является безопасной, управляемой, обеспечивает безболезненность манипуляций и не отягощает состояние больного после окончания исследования. Возможности современной анестезиологии позволяют избрать наиболее удобный и безопасный вид обезболивания при проведении различных эндоскопических процедур. Выбор обезболивания зависит от характера и продолжительности исследования, состояния и возраста больного. Для проведения наркоза применяют аппаратуру, соответствующую физиологическим особенностям детского организма.

За последние годы диагностические возможности эндоскопии в верификации диагноза у детей приближаются к 100% за счет наличия оборудования экспертного класса с возможностью цифровой хромоскопии и расширения показаний к выполнению биопсии из слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Современные видеоэндоскопы дают яркое контрастное изображение с четкой цветопередачей за счет наличия алгоритма цифровой обработки сигнала; эти эндоскопы имеют угол зрения до 110° (рис.1).

Стоит отметить вклад цифровой хромоскопии в диагностику заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей. Цифровая хромоскопия — это измене-



**Рис. 1.** Слизистая оболочка желудка. (Угол обзора 110°).  
**Fig. 1.** Gastric mucosa. (Viewing angle 110°).

ние окраски, контрастирование сосудистого рисунка и усиление рельефа слизистой оболочки за счет освещения ее световым пучком с узким спектральным диапазоном (система NBI) или цифровой обработки и улучшения изображения в реальном времени (системы FICE, i-SCAN). В режиме цифровой хромоскопии на эндоскопическом оборудовании экспертного класса у врача эндоскописта появляется возможность более четко визуализировать патологически измененную слизистую оболочку и прицельно выполнить биопсию (рис.2).

По нашим данным, эозинофильный эзофагит в настоящее время имеет тенденцию к увеличению заболеваемости среди детского населения, оставаясь при этом недооцененной проблемой. У детей раннего и младшего возраста эндоскопическая картина эозинофильного эзофагита нетипичная, чаще его эндоскопические проявления минимальные. Своевременное выявление эозинофильного эзофагита и назначенное лечение может предотвратить такие осложнения, как рубцовый стеноз пищевода. Эндоскопическую диагностику эозинофильного эзофагита следует проводить у всех пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью либо явлениями дисфагии и диспепсии. Стоит помнить о том, что эозинофильный эзофагит может быть не связан с отягощенным аллергоанамнезом. При проведении эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта необходимо выполнять множественную биопсию из всех отделов с последующим и патоморфологическим исследованием биологического материала с целью верификации диагноза.

Эндоскопический метод с применением цифровой хромоскопии при диагностике опухолей (особенно злокачественных) позволяет определить стадию процесса, размер опухоли, локализацию, состояние окружающих тканей, что играет исключительно важную роль для разработки тактики лечения больного (рис 3.). Применение цифровой хромоскопии у детей с подозрением на пищевод Барретта позволяет четко визуализировать очаги метаплазированного эпителия пищевода (рис.4).



**Рис. 2.** Эндоскопическое изображение в белом свете и режиме цифровой хромоскопии на примере эозинофильного эзофагита: а — осмотр в белом свете — слизистая розовая, скудно слизистый секрет; б — осмотр с применением цифровой хромоскопии — более выраженный экссудат по стенкам и продольные борозды, что соответствует эндоскопическим проявлениям эозинофильного эзофагита.

**Fig. 2.** Endoscopic image in white light and digital chromoscopy mode on the example of eosinophilic esophagitis: а — examination in white light — pink mucous, sparsely mucous secret; б — examination using digital chromoscopy — more pronounced exudate along the walls and longitudinal furrows, which corresponds to endoscopic manifestations of eosinophilic esophagitis.



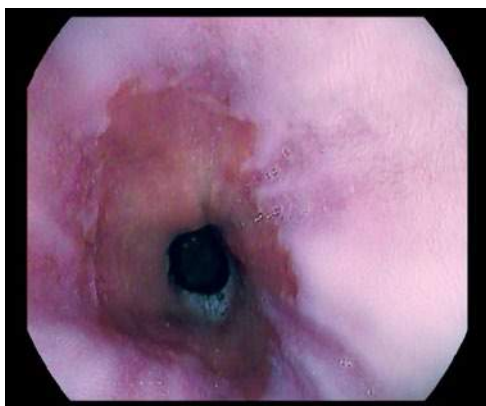
**Рис. 3.** Эндоскопическое изображение аденоматозного образования пищевода.

**Fig. 3.** Endoscopic image of the adenomatous formation of the esophagus.

С учетом найденных патологических изменений на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта выполняется множественная биопсия из всех осмотренных отделов в очагах воспаления и из нормальной слизистой с целью подтверждения эндоскопического диагноза, а также для исключения микроизменений в исследуемом биоптате.



Полученные биопсийные образцы ткани помещают в 10%-ный раствор формалина и отправляются в патологоанатомическое отделение для проведения прижизненного патологоанатомического исследования. Изготовление микропрепаратов осуществляется на современном автоматизированном оборудовании с использованием рутинных и дополнительных гистохимических окрасок. Просмотр микропрепаратов осуществляют высококвалифицированные врачи-патологоанатомы на микроскопах экспертного класса. Исследование проводится в кратчайшие сроки, 2–5 дней (в зависимости от сложности и объема исследованного материала). Для верификации эозинофильного поражения желудочно-кишечного тракта врачи-патологоанатомы применяют визуальный подсчет клеток-эозинофилов для более точной верификации эозинофильной инфильтрации. Патоморфологическое подтверждение эндоскопи-



**Рис. 4.** Использование цифровой хромокопии у ребенка 14 лет с пищеводом Барретта. Четко визуализируется метаплазированный эпителий пищевода.

**Fig. 4.** The use of digital chromoscopy in a 14-year-old child with Barrett's esophagus. The metaplastic epithelium of the esophagus is clearly visualized.



**Рис. 5.** Эндоскопическое ультразвуковое сканирование у девочки 13 лет с подозрением на мелкие конкременты в желчевыводящих путях: а — изображение, получаемое при эндоскопическом ультразвуковом сканировании; б — работа эндоскопической бригады.

**Fig. 5.** Endoscopic ultrasound scanning in a 13-year-old girl with suspected small concretions in the biliary tract: a — endoscopic ultrasound scanning image; б — work of the endoscopic team.

ческого диагноза позволяет врачам гастроэнтерологам быстро, точно и правильно назначить лечение и предотвратить отдаленные последствия и осложнения, которые могут быть при несвоевременной диагностике заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей. В эндоскопическом отделении ДГКБ им. З.А. Башляевой проводятся исследования верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, а также внедрены новые современные эндоскопические диагностические и лечебные методики.

Диагностика и лечение заболеваний панкреатобилиарной зоны у детей в настоящее время является актуальной проблемой. В последнее десятилетие в современную педиатрию внедрены диагностические и лечебные эндоскопические методы на желчных протоках у детей с применением ретроградной холангиопанкреатографии, а также эндоскопического ультразвукового сканирования [3, 4]. Эндоскопическое ультразвуковое сканирование — уникальный метод эндоскопической диагностики, в ходе которого производится внутрисветное ультразвуковое сканирование стенок изучаемого органа желудочно-кишечного тракта, а также прилежащих к ним анатомических структур и тканей [5]. Исследование выполняется с помощью специального эхоэндоскопа, на конце которого имеется не только оптический прибор, но и миниатюрный ультразвуковой датчик. Эндоскопическое ультразвуковое сканирование позволяет диагностировать патологию панкреатобилиарной зоны, определить характер и расположение подслизистых образований желудочно-кишечного тракта у детей и решить вопрос об консервативном или оперативном лечении (рис. 5).

Неоценима роль видеокапсульной эндоскопии в педиатрии, которая применяется в отделении у детей с подозрением на воспалительные заболевания кишечника и эозинофильным поражением





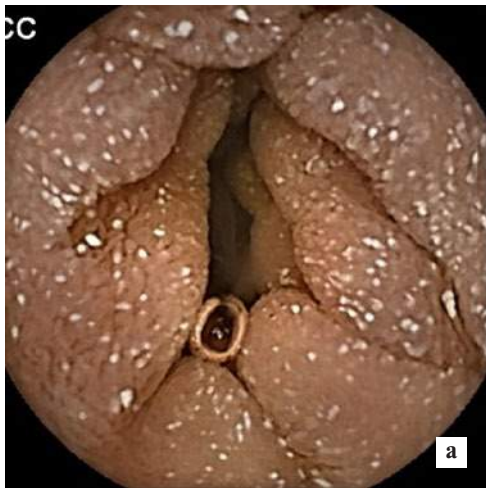


Рис. 6. Эндоскопическое изображение капсульного исследования: а — болезнь Вальдмана — лимфангиэктазии тонкой кишки; б — эозинофильное поражение тонкой кишки.

Fig. 6. Endoscopic image of a videocapsular study: а — Waldman's disease — lymphangiectasia of the small intestine; б — eosinophilic lesion of the small intestine.

желудочно-кишечного тракта [6]. За 2 года проведено 21 исследование, из них у 5 детей выявлены эрозии и язвы тонкой кишки и диагностирована болезнь Крона, в двух случаях выявлено редкое заболевание болезнь Вальдмана (множественные лимфангиэктазии тонкой кишки), в трех случаях выявлено эозинофильное поражение тонкого кишечника (рис. 6).

Гастростомия с видеоэндоскопическими технологиями — хирургическая операция, заключающаяся в создании искусственного входа в полость желудка через переднюю брюшную стенку с видеоэндоскопическим ассистированием во время операции. Гастростома нужна для кормления или введения лекарств непосредственно через отверстие (стому) в брюшной стенке прямо в желудок [7, 8].

Диагностическая и лечебная бронхоскопия у детей любого возраста сотрудниками отделения выполняется при подозрении на инородное тело трахеобронхиального дерева, а также при необходимости санации. Наличие ультратонких эндоскопов экспертного класса позволяет выполнить бронхоскопию ребенку от периода новорожденности и до 18 лет.

Стоит отметить особенности экстренной и срочной эндоскопической помощи у детей. В экстренном порядке выполняется эндоскопическое исследование при подозрении на кровотечение желудочно-кишечного тракта, инородные тела. Самые частые случаи обращений — это проглоченные инородные тела детьми различного возраста от 4 месяцев до 18 лет. Дети с проглоченными инородными телами госпитализируются часто, особенно в вечернее, ночное время, а также в праздничные и выходные дни, что, возможно, связано с отсутствием должного контроля родителями. Дети проглатывают всевозможные бытовые предметы и мелкие игрушки, которые их окружают. Самые опасные инородные тела: батарейки различного диаметра (электролит батарейки вызывает

ожог слизистой и затем перфорацию органа и кровотечение), магнитные шарики (вызывают кишечную непроходимость и перфорацию стенок кишечника), острые (иголки, гвозди, фрагменты от бреккетов, проволока), гидрогелиевые шарики (разбухают в 10 раз в кишечнике, вызывая непроходимость) и т.д. [9]. В эндоскопическом отделении создан музей инородных предметов, проглоченный детьми, где указан возраст пациента и проглоченное инородное тело.

Важным моментом в эндоскопической практике является эпидемиологическая безопасность при нестерильных эндоскопических вмешательствах. В отделении в моечно-дезинфекционном помещении осуществляется дезинфекция высокого уровня гибких эндоскопов механизированным способом и с применением современных моечно-дезинфекционных машин.

## Заключение

Таким образом, современное материально-техническое оснащение детских больниц Московского здравоохранения эндоскопической техникой позволяет стремительно развивать эндоскопические технологии в педиатрической практике не только с диагностической, но и с лечебной целью. Наличие эндоскопического оборудования в необходимом количестве позволяет оказывать оперативно экстренную медицинскую помощь, а также повышать доступность для плановых пациентов, в том числе для оказания высокотехнологичной медицинской помощи. При этом главным принципом является междисциплинарный подход и обеспечение возможности лечебно-диагностического применения эндоскопического оборудования на уровне различных подразделений клиники (эндоскопического, отделений реанимации, инфекционного корпуса, операционного блока).

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Долецкий С.Я., Стрекаловский В.П., Климанская Е.В., Сурикова О.А. Эндоскопия органов пищеварительного тракта. М., Медицина; 1984: 279 [Doletsky S.Ya., Strekalovsky V.P., Klimanskaya E.V., Surikova O.A. Endoscopy of the digestive tract. M., Medicina; 1984: 279 (in Russ.)]
2. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Мостовая С.С. Диагностическая эндоскопия при заболеваниях детского возраста. В книге: Руководство по клинической эндоскопии. М., Медицина; 1985: 254–64. [Isakov Yu.F., Stepanov E.A., Mostovaya S.S. Diagnostic endoscopy in childhood diseases. In the book: Guidelines for clinical endoscopy. M., Medicina; 1985: 254–64 (in Russ.)]
3. Makita S., Amano H., Kawashima H., Akinari H., Chiyo S., Takahisa T. et al. Utility of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in management of pediatric pancreaticobiliary disease. BMC Pediatr. 2022; 22: 134. DOI: 10.1186/s12887-022-03207-3
4. Солодинина Е.Н., Соколов Ю.Ю., Ефременков А.М., Фомичева Н.В., Зыкин А.П., Уткина Т.В. Эндосонаграфия панкреатобилиарной области у детей. Первый опыт. Детская хирургия. 2021; 25(6): 368–374. [Solodina E.N., Sokolov Yu.Yu., Efremenkov A.M., Fomicheva N.V., Zykin A.P., Utkina T.V. Endosonography of the pancreatobiliary region in children. The first experience. Detskaja hirurgija 2021; 25(6): 368–374 (in Russ.)]. DOI: 10.55308/1560-9510-2021-25-6-368-374
5. Lakhole A., Liu Q.Y. Role of endoscopic ultrasound in pediatric disease. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2016; 26:137–153. DOI: 10.1016/j.giec.2015.08.001
6. Лохматов М.М., Будкина Т.Н., Олдаковский В.И., Дьяконова Е.Ю., Потапов А.С. Первый опыт применения у детей инновационной эндоскопической видеокапсульной системы с панорамным обзором. Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (6): 587–591 [Lokhmatov M. M., Budkina T. N., Oldakovsky V. I., Dyakonova E. Yu., Potapov A.S. The first experience of using an innovative endoscopic video capsule system with a panoramic view in children. Pediatricheskaja farmakologija 2016; 13 (6): 587–591 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v13i6.1673
7. Гавишук М.В., Гостимский А.В., Завьялова А.Н., Барсукова И.М., Карпатский И.В., Лисовский О.В. и др. Эволюция гастростомы в паллиативной медицине. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018;4(64):232–236 [Gavshchuk M.V., Gostimsky A.V., Zavyalova A.N., Barsukova I.M., Carpathian I.V., Lisovsky O.V. et al. The evolution of gastrostomy in palliative medicine. Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii 2018;4(64):232–236 (in Russ.)]. DOI:10.17816/brmma12380
8. Pardy C., Kharma N., Lau R., Kelly V., Yardley I. Point Prevalence of Gastrostomy in a Paediatric Population. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021 1;72(4):528–531. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003016
9. Акилов Х.А., Асадуллаев Д.Р. Диагностика и лечение инородных тел желудочно-кишечного тракта у детей. Детская хирургия. 2020; 24(3): 198–204 [Akilov H.A., Asadullaev D.R. Diagnosis and treatment of foreign bodies of the gastrointestinal tract in children. Detskaja hirurgija 2020; 24(3): 198–204 (in Russ.)]. DOI: org/10.18821/1560-9510-2020-24-3-198-204

Поступила: 23.12.22

Received on: 2022.12.23

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support, which should be reported.

## Клинико-патфизиологические аспекты нарушения обмена воды и натрия у новорожденных и неврологические осложнения

З.Г. Тарасова, О.К. Кирилочев, Г.Р. Сагитова, Н.С. Черкасов

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

## Clinical and pathophysiological aspects of impaired water and sodium metabolism in newborns and neurological complication

Z.G. Tarasova, O.K. Kirilochev, G.R. Sagitova, N.S. Cherkasov

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

В представленном обзоре литературы рассмотрены патофизиологические особенности обмена воды и натрия у новорожденных. Основные механизмы, регулирующие водно-электролитный баланс у новорожденных, недостаточно изучены. Объем и состав внеклеточной жидкости обеспечиваются функциональной активностью почек под контролем нейроэндокринной системы. Основная роль в регулировании почками экскреции воды принадлежит антидиуретическому гормону. Объем внутриклеточной жидкости регулируется пассивным транспортом воды с участием аквапоринов. Лабильность водно-электролитного обмена у новорожденных может сопровождаться гипонатриемией. Для различных патологических состояний в неонатальном периоде характерны определенные виды гипонатриемии. Коррекция гипонатриемии должна проводиться с учетом ее патофизиологического вида. Гипонатриемия — распространенное осложнение, которое ассоциируется с тяжелым поражением головного мозга у новорожденных. Гипонатриемия способствует повреждению головного мозга как самостоятельный фактор. Исследование показателей водно-электролитного баланса в неонатальном периоде имеет важное прогностическое значение для раннего выявления поражения центральной нервной системы.

**Ключевые слова:** новорожденные, водно-электролитные нарушения, гипонатриемия, центральная нервная система.

**Для цитирования:** Тарасова З.Г., Кирилочев О.К., Сагитова Г.Р., Черкасов Н.С. Клинико-патфизиологические аспекты нарушения обмена воды и натрия у новорожденных и неврологические осложнения. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2023; 68:(1): 11–15. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-11-15

This literature review covers the pathophysiological features of water and sodium exchange in newborns. The main mechanisms regulating fluid and electrolyte balance in newborns are poorly studied. The volume and composition of the extracellular fluid are provided by the functional activity of the kidneys under the control of the neuroendocrine system. The antidiuretic hormone plays the main role in the regulation of water excretion by the kidneys. The volume of intracellular fluid depends on the passive water transport with the participation of aquaporins. Lability of water and electrolyte metabolism in newborns may be accompanied by hyponatremia. For various pathological conditions in the neonatal period, certain types of hyponatremias are characteristic. Correction of hyponatremia should be carried out taking into account its pathophysiological type. Hyponatremia is a common complication associated with severe neonatal brain damage. Hyponatremia contributes to brain damage as an independent factor. The study of indicators of water and electrolyte balance in the neonatal period has an important prognostic value for early detection of damage to the central nervous system.

**Key words:** newborns, water and electrolyte imbalance, hyponatremia, central nervous system.

**For citation:** Tarasova Z.G., Kirilochev O.K., Sagitova G.R., Cherkasov N.S. Clinical and pathophysiological aspects of impaired water and sodium metabolism in newborns and neurological complication. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2023; 68:(1): 11–15 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-11-15

Функциональная активность живой клетки человеческого организма зависит от физиологической сохранности водно-электролитного баланса. Водно-электролитные нарушения наиболее часто встречаются у новорожденных детей с критическими состояниями и ассоциируются с увеличением летальности [1, 2]. Нарушение уровня натрия в сыворотке крови взаимосвязано с дисфункцией центральной нервной системы (ЦНС) различной степени

выраженности [3]. По результатам ранее проведенного нами исследования выявлено, что гипонатриемия в неонатальном периоде можно рассматривать как предиктор формирования детского церебрального паралича [4]. Последствия электролитных нарушений в виде неврологических осложнений могут быть обратимыми, если их скорректировать на ранней стадии. Изучение особенностей патофизиологических механизмов водно-электролитных нарушений при пери-

© Коллектив авторов, 2023

**Адрес для корреспонденции:** Тарасова Зоя Германовна — к.м.н., асс. кафедры госпитальной педиатрии Астраханского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2480-6407

e-mail: zoya\_isenalieva@mail.ru

Кирилочев Олег Константинович — д.м.н., доц., проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии Астраханского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-2821-7896

Сагитова Гульнара Рафиковна — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Астраханского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8377-6212

Черкасов Николай Степанович — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Астраханского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7353-3615.

414000 Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

натальных поражениях ЦНС составляет актуальную проблему современной медицины. Рассмотрение этих вопросов необходимо для обеспечения адекватной терапии пациентам детского возраста.

**Особенности регуляции обмена натрия и воды у новорожденных.** Физиологическая норма уровня натрия в крови составляет  $140 \pm 5$  ммоль/л. В клинической практике гипо- или гипернатриемией считается содержание натрия ( $\text{Na}^+$ ) за пределами 130–150 ммоль/л [5]. Объем, состав, концентрация внеклеточной жидкости обеспечиваются функциональной активностью выделительных органов под контролем нейроэндокринной системы. Объем внутриклеточной жидкости регулируется пассивным транспортом воды через клеточную мембрану посредством осмотических сил. При трансцеллюлярном переносе вода проходит через двойной слой липидов или через аквапорины (aquaporins — AQP). В почках они экспрессированы на определенных участках собирательной трубочки: AQP2 — в апикальной части мембраны; AQP3 и AQP4 — в структуре базолатеральной мембраны основных клеток [6]. Отсутствие почечных аквапоринов приводит к нарушению концентрации мочи почками. Для головного мозга специфичен AQP4, который локализован в клетках эпендимы и мембранах астроглии на границе кровь—мозг, мозг—спинномозговая жидкость [7]. Основная роль в регулировании экскреции почками свободной воды принадлежит антидиуретическому гормону. Повышение осмоляльности плазмы и/или значительное уменьшение объема циркулирующей крови, изменение артериального давления стимулируют секрецию антидиуретического гормона, который осуществляет два эффекта: вазоконстрикцию и реабсорбцию воды из дистальных извитых канальцев нефрона и собирательных трубочек [8, 9]. Это своего рода защитно-приспособительная реакция, направленная на предотвращение критических дефицитов объема циркулирующей крови и объема внеклеточной жидкости [10]. Реабсорбция воды замыкает петлю обратной связи и приводит к уменьшению секреции антидиуретического гормона.

Антидиуретический гормон секретируется преимущественно в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса. В физиологических условиях содержание гормона в сыворотке крови зависит от осмоляльности плазмы и регулируется осморепторами. В норме осмоляльность сыворотки находится в диапазоне 276–295 мосмоль/кг. Остается открытым вопрос об онтогенезе осморепторов, в частности, не установлено, является ли чувствительность осморепторов достаточно зрелой при рождении. Основным ионом внеклеточной жидкости служит  $\text{Na}^+$ . Вместе с глюкозой и мочевиной он определяет ее осмоляльность. Активация осморепторов наступает при внутриклеточной гипергидратации, сопровождающейся повышением внутриклеточной концентрации  $\text{Na}^+$  или при внеклеточной дегидратации, сопровождаю-

щейся повышением концентрации ангиотензина II в капиллярной сети гипоталамуса. Увеличение объема внутрисосудистой жидкости стимулирует периферические волюморецепторы, что влечет за собой подавление секреции антидиуретического гормона [11]. Гемодинамические рецепторы в основном расположены в барорецепторных клетках предсердий, каротидного синуса и аорты. При уменьшении объема циркулирующей крови осмо- и барорецепторы функционируют интегрировано. Установлено, что у пациентов с гиповолемией и гипонатриемией не уменьшается выброс антидиуретического гормона в ответ на снижение осмоляльности плазмы [12]. Секреция антидиуретического гормона приводит к уменьшению клубочковой ультрафильтрации, увеличению реабсорбции натрия, мочевины в собирательных трубочках коркового вещества и толстой восходящей части петли Генле, синтезу простагландинов в интерстициальных клетках мозгового вещества почки. Водонепроницаемость клеток собирательных трубочек за счет эндцитоза везикул, содержащих AQP2, снижается после прекращения выброса антидиуретического гормона [12, 13]. Низкая скорость клубочковой фильтрации и незрелость тубулярного аппарата способствуют увеличению степени электролитных нарушений в неонатальном периоде [14]. Почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации регулируются несколькими вазоактивными агентами и гормонами. В условиях артериальной гипотензии или при потере  $\text{Na}^+$  ключевую роль в обеспечении почками водно-электролитного гомеостаза выполняет ренин-ангиотензин-альдостероновая система. В результате активации системы происходит задержка  $\text{Na}^+$ , воды, экскреция с мочой калия, повышение артериального давления. Почечные потери  $\text{Na}^+$  стимулируются натрийуретическими пептидами (natriuretic peptides — NP), простагландинами, кининами, оксидом азота и адреномедуллином [6]. Среди натрийуретических пептидов были выделены следующие основные типы: А (ANP), В (BNP), С (CNP) и уродилатин [15]. После рождения увеличивается секреция ANP и BNP, достигая плато через 1–2 нед [16]. Преимущественно они секретируются тканями сердечно-сосудистой системы, головного мозга и почек в ответ на растяжение стенок и другие причины. Натрийуретические пептиды ингибируют высвобождение антидиуретического гормона, играют важную роль в регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, оказывают диуретический, натрийуретический, вазодилатирующий и гипотензивный эффекты [15–18]. При различных патологических процессах для неонатального периода более характерно преобладание  $\text{Na}^+$ - и водозадерживающих механизмов.

**Виды гипонатриемии.** Выделяют следующие классические виды гипонатриемии: гиперводемическая, эуводемическая, гиповодемическая. Гиповодемиче-



ская гипонатриемия развивается вследствие избыточной потери натрия и воды почками: использование мочегонных лекарственных препаратов, минералокортикоидная недостаточность, синдром церебральной потери соли (cerebral salt-wasting syndrome — CSWS), нефропатия, осмотический диурез — или в результате внепочечных потерь натрия и воды (рвота, диарея, утечка жидкости в третье пространство). Эуволемическая гипонатриемия наблюдается при синдроме неадекватной (избыточной) секреции антидиуретического гормона (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone — SIADH), глюкокортикоидной недостаточности, гипотиреозе, стрессе, применении различных наркотических и психотропных средств [12, 19]. Гиперволемическая гипонатриемия встречается при циррозе печени, сердечной недостаточности, нефротическом синдроме, острой или хронической почечной недостаточности, избыточной инфузионной терапии [20, 21]. Клинический опыт показывает, что в ряде случаев гипонатриемия может носить смешанный характер [22]. В неонатальной практике условно, в зависимости от времени возникновения, гипонатриемии подразделяют на «ранние» и «поздние» [5].

**Нарушения уровня натрия в крови и неврологические осложнения.** Снижение уровня  $\text{Na}^+$  в сыворотке крови часто возникает у пациентов с черепно-мозговой травмой, субарахноидальным кровоизлиянием, менингитом, после резекции новообразований гипофиза [23–25]. В свою очередь гипонатриемия способствует повреждению головного мозга как самостоятельный фактор. При гипонатриемии вода по осмотическому градиенту перемещается из внеклеточного пространства в клетки головного мозга, вызывая отек клеток, осложнениями которого могут быть дислокация мозговых структур, внутричерепная гипертензия с нарушением церебрального кровотока. В неврологическом статусе у таких пациентов могут наблюдаться судороги и коматозное состояние [26].

Степень выраженности симптомов поражения ЦНС зависит от скорости снижения уровня  $\text{Na}^+$  в сыворотке крови. Если гипонатриемия развивается в течение нескольких дней или недель, она может быть бессимптомной в результате адаптации клеток головного мозга. При постепенном снижении уровня  $\text{Na}^+$  в сыворотке крови развивается феномен «регуляторного уменьшения объема» клеток [27]. Ионы натрия, хлора, калия и глутамин транспортируются из внутриклеточных во внеклеточные компартменты, что несколько уменьшает внутриклеточную гипергидратацию [28, 29].

Чрезмерно быстрая коррекция уровня  $\text{Na}^+$  в сыворотке крови может вызвать повреждение ЦНС. Это обусловлено резким изменением осмотического градиента и развитием внутриклеточной дегидратации. В результате этих процессов возникают осмотические демиелинизирующие синдромы,

такие как понтинный миелолиз и экстрапонтинный миелолиз [30].

У новорожденных повреждения гипоталамо-гипофизарной области недостаточно изучены. Поражения ЦНС различного генеза (гипоксического, инфекционного, травматического, токсического, неопластического) могут провоцировать развитие таких патологических состояний, как синдром церебральной потери соли, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона и центральный несахарный диабет (central diabetes insipidus — CDI) [31–34].

Патогенез синдрома церебральной потери соли до сих пор окончательно не изучен [35]. Существует мнение, что при этом синдроме неидентифицированный медиатор нарушает функцию проксимальных канальцев и приводит к почечной экскреции электролитов [36]. Некоторые исследователи склоняются к мнению, что этими медиаторами служат натрийуретические пептиды [23]. Для синдрома церебральной потери соли характерны следующие клинические симптомы: гиповолемия, гипонатриемия, низкая осмоляльность плазмы, низкое содержание мочевины в сыворотке, полиурия, повышенная концентрация в моче  $\text{Na}^+$  и мочевины, повышенная осмоляльность мочи, осмотический диурез [28]. Основным методом лечения признана коррекция гиповолемии и гипонатриемии [23, 37]. При правильном лечении тяжелые неврологические и гемодинамические осложнения этого синдрома могут быть предотвращены [38].

Для синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона характерна эуволемическая гипонатриемия. У новорожденных причинами данного синдрома могут быть внутрижелудочковое кровоизлияние, гидроцефалия, врожденный порок развития головного мозга, менингит, асфиксия, респираторный дистресс-синдром, пневмоторакс, вентиляция легких с положительным давлением [39, 40]. Характерные клинические критерии синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона: гипонатриемия, низкая осмоляльность сыворотки, эуволемия, максимально концентрированная моча, натрийурез [23, 39]. Общепринятый метод коррекции этого вида гипонатриемии — ограничение жидкости, введение  $\text{Na}^+$ , лечение основного заболевания.

Существуют диагностические сложности дифференциации синдрома церебральной потери соли от синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона. В первом случае вторично может повышаться уровень антидиуретического гормона. Дифференцировать эти два синдрома необходимо для обеспечения правильной терапии. Надежным индикатором синдрома церебральной потери соли служит гиповолемия [23].

Установлена значительная роль гипернатриемии в развитии внутричерепных кровоизлияний, тромбозов сосудов головного мозга у новорожденных [5, 41, 42]. Распространенная причина нефизиоло-

гического повышения уровня  $\text{Na}^+$  в сыворотке крови кроется в дегидратации [1, 42]. При критических состояниях гипернатриемия возможна как ятрогенное осложнение избыточного введения гидрокарбоната натрия или других натрийсодержащих растворов [43].

Гипернатриемия характерна для центрального несахарного диабета. У детей центральный несахарный диабет может развиваться при поражении ЦНС разной этиологии [44]. В литературе описаны клинические случаи центрального несахарного диабета у новорожденных с внутрижелудочковым кровоизлиянием и с энтеровирусным менингоэнцефалитом [45, 46]. Это заболевание характеризуется дефицитом синтеза или недостаточной секрецией антидиуретического гормона. Клиническими критериями центрального несахарного диабета служат повышение уровня  $\text{Na}^+$  в сыворотке крови, полиурия, дегидратация, гиповолемия, высокая осмоляльность сыворотки, низкая осмоляльность мочи [47]. Гиперосмолярное состояние сопровождается дегидратацией нейронов, что может привести к разрыву сосудов головного мозга, субарахноидальным кровоизлияниям и тромбозу венозного синуса.

#### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Bockenbauer D., Zieg J. Electrolyte disorders. Clin Perinatol 2014; 41(3): 575–590. DOI: 10.1016/j.clp.2014.05.007
2. Прометной Д.В., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Перегрузка жидкостью как предиктор летального исхода у детей в критическом состоянии. Общая реаниматология 2019; 15(1): 12–26. [Prometnoi D.V., Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Fluid Overload as a Predictor of Lethal Outcome in Critically-Ill Children. Obshhaya reanimatologiya 2019; 15(1): 12–26. (in Russ.)] DOI: 10.15360/1813–9779–2019–1–12–26
3. Тенаев Р.Ф. Гипонатриемия у детей. В фокусе — неврологические осложнения. Педиатрическая фармакология 2011; 8 (4): 69–75. [Tepaev R.F. Hyponatremia in children. Focus — neurological complications. Peditricheskaya farmakologiya 2011; 8(4): 69–75. (in Russ.)]
4. Кирилочев О.К., Белопасов В.В., Тарасова З.Г. Неврологические исходы у детей, перенесших синдром полиорганной недостаточности в неонатальном периоде. Лечащий врач 2019; 5: 26–29. [Kirilochev O.K., Belopasov V.V., Tarasova Z.G. Neurological outcomes in children undergoing multi-organ syndrome insufficiency in the neonatal period. Lechashhii vrach 2019; 5: 26 — 29. (in Russ.)]
5. Иванов Д.О., Мавропуло Т.К., Сурков Д.Н. Практические аспекты водно-электролитных и эндокринных нарушений у детей раннего возраста. Под ред. Д.О. Иванова СПб: Информ-Навигатор, 2014; 368. [Ivanov D.O., Mavropulo T.K., Surkov D.N. Practical aspects of water-electrolyte and endocrine disorders in young children. Ed. D.O. Ivanov. SPb: Inform-Navigator, 2014; 368. (in Russ.)]
6. Оу В., Гиняр Ж.-П., Баумгарт Ш. Нефрология и водно-электролитный обмен. Проблемы и противоречия в неонатологии. Под ред. Р.А. Полина; пер. с англ. под ред. О.Л. Чугнуновой. М.: Логосфера, 2015; 344. [Oh W., Guignard J.-P., Baumgart S. Nephrology and Fluid/Electrolyte Physiology. Neonatology Questions and Controversies. Ed. R.A. Polin; translation from English ed. O.L. Chugunova. M.: Logosphere, 2015; 344. (in Russ.)]
7. Nagelhus E.A., Ottersen O.P. Physiological roles of aquaporin-4 in brain. Physiol Rev 2013; 93(4): 1543–1562. DOI: 10.1152/physrev.00011.2013
8. Кетмайль В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. Пер. с англ. М.: БИНОМ, 2016; 336. [Ketmail V.M., Arches R.A. Pathophysiology of the endocrine system. Translation from English. Moscow: BINOM, 2016; 336. (in Russ.)]
9. Шейман Д.А. Патофизиология почки. Пер. с англ. М.: БИНОМ, 2019; 190. [Sheiman D.A. Pathophysiology of the kidney. Translation from English. Moscow: BINOM, 2019; 190. (in Russ.)]
10. Шанин В.Ю. Патофизиология критических состояний. СПб.: Элби-СПб., 2003; 436. [Shanin V.Yu. Pathophysiology of critical conditions. SPb: Elbi-SPb., 2003; 436. (in Russ.)]
11. Бер М., Фротшер М. Топический диагноз в неврологии по Петеру Дуусу: Анатомия, физиология, клиника. Пер. с англ.; под ред. О.С. Левина М.: Практическая медицина, 2014; 584. [Ber M., Frotscher M. Topical diagnosis in neurology according to Peter Duus: Anatomy, physiology, clinic. Translation from English; ed. O.S. Levin, M.: Practical Medicine, 2014; 584. (in Russ.)]
12. Zieg J. Pathophysiology of Hyponatremia in Children. Front Pediatr 2017; 5: 213. DOI: 10.3389/fped.2017.00213
13. Jung H.J., Kwon T.H. Molecular mechanisms regulating aquaporin-2 in kidney collecting duct. Am J Physiol Renal Physiol 2016; 311(6): F1318–F1328. DOI: 10.1152/ajprenal.00485.2016
14. Suarez-Rivera M., Bonilla-Felix M. Fluid and electrolyte disorders in the newborn: sodium and potassium. Curr Pediatr Rev 2014; 10(2):115–122. DOI: 10.2174/157339631002140513102053
15. Fu S., Ping P., Wang F., Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. J Biol Eng 2018; 12: 2. DOI: 10.1186/s13036–017–0093–0

#### Заключение

Водно-электролитные нарушения наиболее часто встречаются у детей периода новорожденности с критическими состояниями и обуславливают высокую летальность. Регуляция обмена воды и натрия у новорожденных имеет особенности в силу большой лабильности этой системы. Патофизиологические механизмы водно-электролитных нарушений изучены недостаточно. Наиболее тяжелое осложнение нарушения обмена воды и натрия у новорожденных — поражение головного мозга. Исследование показателей водно-электролитного баланса в неонатальном периоде имеет большое прогностическое значение для раннего выявления дисфункции ЦНС. Своевременная интерпретация изменений водно-электролитного гомеостаза в зависимости от вида гипонатриемии имеет решающее значение для оптимизации стратегии инфузионной терапии и прогноза. Дальнейшее изучение этих вопросов позволит оптимизировать методы коррекции водно-электролитных нарушений у новорожденных и детей раннего возраста.

16. Mir T.S., Laux R., Hellwege H.H., Liedke B., Heinz C., von Buelow H. et al. Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics* 2003; 112(4): 896–899. DOI: 10.1542/peds.112.4.896
17. Porzionato A., Macchi V., Rucinski M., Malendowicz L.K., De Caro R. Natriuretic peptides in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Int Rev Cell Mol Biol* 2010; 280: 1–39. DOI: 10.1016/S1937–6448(10)80001–2
18. Масленникова И.Н., Бокерия Е.Л., Казанцева И.А., Иванец Т.Ю., Дегтярев Д.Н. Диагностическое значение определения уровня натрийуретического пептида при сердечной недостаточности у новорожденных детей. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2019; 64(3): 51–59. [Maslennikova I.N., Bokerija E.L., Kazantseva I.A., Ivanets T.Yu., Degtyarev D.N. Value of the natriuretic peptide level in diagnostics of newborns with heart failure. *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2019; 64(3): 51–59. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–3–51–59
19. Mohottige D., Lehrich R.W., Greenberg A. Hypovolemic Hyponatremia. *Front Horm Res* 2019; 52: 93–103. DOI: 10.1159/000493240
20. Sola E., Gines P. Hypervolemic Hyponatremia (Liver). *Front Horm Res* 2019; 52: 104–112. DOI: 10.1159/000493241
21. Davila C.D., Udelson J.E. Hypervolemic Hyponatremia in Heart Failure. *Front Horm Res* 2019; 52: 113–129. DOI: 10.1159/000493242
22. Gross P., Pusch T. Hyponatriämie [Causes, diagnosis and differential diagnosis of hyponatremia]. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141 (21):1543–1548. German. DOI: 10.1055/s-0042–108694
23. Cui H., He G., Yang S., Lv Yu., Jiang Z., Gang X. et al. Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Cerebral Salt-Wasting Syndromes in Neurological Patients. *Front Neurosci* 2019; 13: 1170. DOI: 10.3389/fnins.2019.01170
24. Cuesta M., Hannon M.J., Thompson C.J. Diagnosis and treatment of hyponatremia in neurosurgical patients. *Endocrinol Nutr* 2016; 63(5): 230–238. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.endonu.2015.12.007
25. Yuen K.C.J., Ajmal A., Correa R., Little A.S. Sodium Perturbations After Pituitary Surgery. *Neurosurg Clin N Am* 2019; 30(4): 515–524. DOI: 10.1016/j.nec.2019.05.011
26. Peri A. Morbidity and Mortality of Hyponatremia. *Front Horm Res* 2019; 52: 36–48. DOI: 10.1159/000493235
27. Nathan B.R. Cerebral correlates of hyponatremia. *Neurocrit Care* 2007; 6(1): 72–78. DOI: 10.1385/NCC:6:1:72
28. Von Saint Andre-von Arnim A., Farris R., Roberts J.S., Yanay O., Brogan T.V., Zimmerman J.J. Common endocrine issues in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Clin* 2013; 29(2): 335–358. DOI: 10.1016/j.ccc.2012.11.006
29. Adrogue H.J., Madias N.E. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342(21): 1581–1589. DOI: 10.1056/NEJM200005253422107
30. Lambeck J., Hieber M., Drebing A., Niesen W.D. Central Pontine Myelinolysis and Osmotic Demyelination Syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116(35–36): 600–606. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0600
31. Zheng F., Ye X., Shi X., Lin Z., Yang Z., Jiang L. Hyponatremia in Children with Bacterial Meningitis. *Front Neurol* 2019; 10: 421. DOI: 10.3389/fneur.2019.00421
32. Moritz M.L. Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66(1): 209–226. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.09.005
33. Williams C.N., Riva-Cambrin J., Bratton S.L. Etiology of post-operative hyponatremia following pediatric intracranial tumor surgery. *J Neurosurg Pediatr* 2016; 17(3): 303–309. DOI: 10.3171/2015.7.PEDS15277
34. Kasim N., Bagga B., Diaz-Thomas A. Intracranial pathologies associated with central diabetes insipidus in infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018; 31(9): 951–958. DOI: 10.1515/jpem-2017–0300
35. Verbalis J.G. The Curious Story of Cerebral Salt Wasting: Fact or Fiction? *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15(11): 1666–1668. DOI: 10.22215/CJN.00070120
36. Kamel K.S., Halperin M.L. Use of Urine Electrolytes and Urine Osmolality in the Clinical Diagnosis of Fluid, Electrolytes, and Acid-Base Disorders. *Kidney Int Rep* 2021; 6(5): 1211–1224. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.02.003
37. Lin Yu.L., Hung K.L., Lo C.W. Mycoplasma pneumoniae-associated encephalitis complicated by cerebral salt wasting syndrome. *Clin Case Rep* 2017; 5(11): 1830–1833. DOI: 10.1002/ccr3.1192
38. Han M.J., Kim S.C., Joo C.U., Kim S.J. Cerebral salt-wasting syndrome in a child with Wernicke encephalopathy treated with fludrocortisone therapy: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (36): e4393. DOI: 10.1097/MD.0000000000004393
39. Caffarelli C., Santamaria F., Mirra V., Bacchini E., Santoro A., Bernasconi S. et al. Advances in paediatrics in 2019: current practices and challenges in allergy, endocrinology, gastroenterology, public health, neonatology, nutrition, nephrology, neurology, respiratory diseases and rheumatic diseases. *Ital J Pediatr* 2020; 46(1): 89. DOI: 10.1186/s13052–020–00853–0
40. Cizmeci M.N., Kanburoglu M.K., Akelma A.Z., Donmez A., Duymaz S., Tali M.M. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion refractory to treatment in a newborn with alobar holoprosencephaly. *Genet Couns* 2013; 24(3): 313–318
41. Dalton J., Dechert R.E., Sarkar S. Assessment of association between rapid fluctuations in serum sodium and intraventricular hemorrhage in hypernatremic preterm infants. *Am J Perinatol* 2015; 32(8): 795–802. DOI: 10.1055/s-0034–1396691
42. Jani S., Ariss R., Velumula P., Altinok D., Chawla S. Term Infant with Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Case Rep Pediatr* 2020; 2020: 8883007. DOI: 10.1155/2020/8883007
43. Ranjan R., Lo S.C., Ly S., Krishnananthan V., Lim A.K.H. Progression to Severe Hyponatremia in Hospitalized General Medicine Inpatients: An Observational Study of Hospital-Acquired Hyponatremia. *Medicina (Kaunas)* 2020; 56(7): 358. DOI: 10.3390/medicina56070358
44. Patti G., Ibba A., Morana G., Napoli F., Fava D., di Iorgi N. et al. Central diabetes insipidus in children: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34(5): 101440. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101440
45. Thakore P., Dunbar A.E., Lindsay E.B. Central diabetes insipidus: A rare complication of IVH in a very low birth weight preterm infant. *J Neonatal Perinatal Med* 2019; 12(1):103–107. DOI: 10.3233/NPM-1837
46. Jones G., Muriello M., Patel A., Logan L. Enteroviral Meningoencephalitis Complicated by Central Diabetes Insipidus in a Neonate: A Case Report and Review of the Literature. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015; 4(2): 155–158. DOI: 10.1093/jpids/pit055
47. Verbalis J.G. Acquired forms of central diabetes insipidus: Mechanisms of disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34(5): 101449. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101449

Поступила: 22.08.22

Received on: 2022.08.22

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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



## Оценка содержания аргинина и глутаминовой кислоты в сыворотке крови у доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития

Л.В. Кравченко, И.И. Крукиер, А.А. Афонин, М.А. Левкович, С.Б. Бережанская, О.В. Авилова, О.З. Пузикова, Д.И. Созаева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

## Assessment of the arginine and glutamic acid content in the blood serum of full-term newborns with intrauterine growth retardation

L.V. Kravchenko, I.I. Krukier, A.A. Afonin, M.A. Levkovich, S.B. Berezhanskaya, O.V. Avilova, O.Z. Puzikova, D.I. Sozaeva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Проблема задержки внутриутробного развития актуальна в настоящее время, так как это одна из причин неонатальной заболеваемости и смертности.

**Цель исследования.** Изучение течения неонатального периода и оценка содержания аргинина и глутаминовой кислоты у доношенных новорожденных в зависимости от степени тяжести задержки внутриутробного развития.

**Материалы и методы.** Обследованы 78 доношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития по гипотрофическому типу. Содержание глутаминовой кислоты и аргинина в сыворотке крови определяли в раннем неонатальном периоде методом капиллярного электрофореза с использованием немодифицированного кварцевого капилляра («Капель-105», «Люмэкс», Санкт-Петербург, Россия).

**Результаты.** Выявлены маркеры формирования тяжелой степени задержки внутриутробного развития: повышение уровня глутаминовой кислоты и аргинина в сыворотке крови с учетом нарушения мозгового кровотока в раннем неонатальном периоде. Предложена модель прогнозирования сохранения тяжелой степени задержки внутриутробного развития у новорожденных к концу неонатального периода.

**Заключение.** Предложенные диагностические критерии дают возможность своевременно начинать специфическую терапию, чтобы предотвратить формирование тяжелой задержки внутриутробного развития.

**Ключевые слова:** новорожденные, задержка внутриутробного развития, аргинин, глутаминовая кислота.

**Для цитирования:** Кравченко Л.В., Крукиер И.И., Афонин А.А., Левкович М.А., Бережанская С.Б., Авилова О.В., Пузикова О.З., Созаева Д.И. Оценка содержания аргинина и глутаминовой кислоты в сыворотке крови у доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(1): 16–23. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–1–16–23

The problem of intrauterine growth retardation is currently relevant, as it is one of the causes of neonatal morbidity and mortality.

**Purpose.** To study the course of the neonatal period and evaluate the content of arginine and glutamic acid in full-term newborns depending on the severity of intrauterine growth retardation.

**Material and methods.** 78 full-term newborns with intrauterine growth retardation according to hypotrophic type were examined. The content of glutamic acid and arginine in blood serum was determined in the early neonatal period by capillary electrophoresis using an unmodified quartz capillary (Kapel-105, Lumeks, St. Petersburg, Russia).

**Results.** Markers of the formation of a severe degree of intrauterine growth retardation were identified: increased levels of glutamic acid and arginine, taking into account impaired cerebral blood flow in the early neonatal period. A model is proposed for predicting the persistence of a severe degree of intrauterine growth retardation in newborns by the end of the neonatal period.

**Conclusion.** The proposed diagnostic criteria make it possible to start specific therapy in a timely manner in order to prevent the formation of a severe degree of intrauterine growth retardation.

**Key words:** newborns, intrauterine growth retardation, arginine, glutamic acid.

**For citation:** Kravchenko L.V., Krukier I.I., Afonin A.A., Levkovich M.A., Berezhanskaya S.B., Avilova O.V., Puzikova O.Z., Sozaeva D.I. Assessment of the arginine and glutamic acid content in the blood serum of full-term newborns with intrauterine growth retardation. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(1): 16–23 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–1–16–23

**П**роблема задержки внутриутробного развития актуальна в настоящее время, так как это одна из причин неонатальной заболеваемости и смертности. У новорожденных с задержкой внутриутробного развития антенатально наблюдаются нарушения плацентарной гемодинамики, изменения проницаемости плаценты. После рождения новорожденные с задержкой внутриутробного развития сложнее проходят период адаптации к внеутробной жизни в связи с наличием у них последствий хронической внутриутробной гипоксии, нарушений обмена

веществ и функции желудочно-кишечного тракта. В ряде исследований, выполненных в последние годы, доказано, что у новорожденных с низкой массой тела в последующие периоды жизни формируются дефицит внимания, гиперактивность и депрессивные расстройства, связанные с нарушением нейрогенеза. Доказано при сопоставлении показателей церебральной оксиметрии, что снижение фракционной экстракции кислорода тканями у новорожденных с задержкой внутриутробного развития служит объективным показателем перина-



тального поражения мозга [1–5]. Приведенные данные согласуются с работами других исследователей, доказавших, что как у доношенных, так и у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития в большом проценте случаев на первом году жизни имеются задержка нейроразвития и неврологический дефицит [6–10].

В связи с этим проведены исследования свободных аминокислот (L-аргинина и L-цитруллина) в околоплодных водах у женщин с плацентарной недостаточностью и доказано, что уровень аргинина у них повышен, а цитруллина, наоборот, снижен в среднем в 2 раза по сравнению с аналогичными показателями у пациенток с физиологическим течением беременности. Аргинин, наряду с такими аминокислотами, как глутамин, глутамат, совместно с глицином регулирует функцию нейронов и участвует в антиоксидантной защите организма, считаясь незаменимой аминокислотой у новорожденных. На основании полученных данных был сделан вывод о возможности использования коэффициента аргинин/цитруллин для прогноза неврологических нарушений у детей раннего возраста, связанных с задержкой развития плода [10].

Известна важная роль аминокислот как незаменимых субстратов в метаболических процессах, биохимических и физиологических реакциях. Центральное место в обмене аминокислот мозга занимает

глутаминовая кислота. Реакция превращения альфа-кетоглутаровой кислоты в глутамат протекает в ткани мозга с большой скоростью. Глутаминовая кислота используется для образования глутатиона, глутамина и гамма-аминомасляной кислоты. Кроме того, глутаминовая кислота играет важную роль в энергетическом обеспечении нервных клеток. Поэтому уменьшение ее содержания способствует понижению уровня энергетического обеспечения нейронов и, соответственно, торможению их специфических функций [11–13].

Изучение фундаментальных биохимических процессов позволит выявить наиболее точные диагностические критерии, характеризующие тяжелую степень задержки внутриутробного развития. Изложенное делает оправданным более углубленное изучение биохимических маркеров, таких как аргинин и глутаминовая кислота.

**Цель исследования:** изучение течения неонатального периода и оценка содержания аргинина и глутаминовой кислоты у доношенных новорожденных в зависимости от степени тяжести задержки внутриутробного развития.

#### Характеристика детей и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных 78 доношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития по гипотрофическому типу. Исследование проведено в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ в соответствии со стандартом МЗ РФ от 29 декабря 1998 г. «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ». При включении в исследование матери всех новорожденных детей подписывали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Критериями включения были доношенность, наличие задержки внутриутробного развития. Критериями отказа от включения служили отсутствие задержки внутриутробного развития, недоношенность, врожденные пороки развития, стигмы дизэмбриогенеза.

У всех новорожденных выявлена асимметричная форма задержки внутриутробного развития. Диагноз задержки внутриутробного развития легкой степени был выставлен при отставании массы тела от должной соответственно 10%, среднетяжелой степени — при отставании массы тела от <10% до 3% от должной и тяжелой степени — в случаях отставания массы тела от должной <3% согласно центильным таблицам. В зависимости от степени задержки внутриутробного развития все новорожденные были разделены на 3 группы: 1-я — 27 (34,6%) новорож-

© Коллектив авторов, 2023

**Адрес для корреспонденции:** Кравченко Лариса Вахтанговна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0036-4926  
e-mail: larakra@list.ru

Крукиер Ирина Ивановна — д.б.н., вед. науч. сотр. акушерско-гинекологического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4570-6405

Афонин Александр Алексеевич — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1078-8391

Левкович Марина Аркадьевна — д.м.н., доц., вед. науч. сотр. отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-8047-7148

Бережанская Софья Борисовна — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5810-3200

Авилова Оксана Владимировна — врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-5810-3200

Пузикова Олеся Зиновьевна — д.м.н., вед. науч. сотр. отдела педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-2868-0664

Созаева Диана Исмаиловна — д.м.н., науч. сотр. отдела педиатрии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Ростовского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3941-5540  
344012 Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43

денных с задержкой легкой степени; 2-я — 19 (24,4%) новорожденных с задержкой внутриутробного развития средней тяжести; 3-я — 32 (41%) новорожденных с тяжелой степенью задержки внутриутробного развития. Контрольную группу (0) составили 17 здоровых доношенных новорожденных.

Проведен анализ анамнеза у матерей обследуемых новорожденных. Новорожденные поступали в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей в раннем неонатальном периоде. У всех новорожденных оценивали антропометрические показатели при рождении в сопоставлении с гестационным возрастом с использованием центильных таблиц. Обследование новорожденного включало оценку состояния при поступлении с учетом особенностей неврологического статуса. Все пациенты были осмотрены неврологом на 1-й неделе жизни. Для оценки мозгового кровотока использовали доплерографию среднечеребрных артерий головного мозга и базальных вен Розенталя, которую проводили с помощью ультразвукового аппарата Aloca-SSD-1400 (Япония), снабженного доплеровским блоком пульсирующей волны с микроконвексным датчиком частотой 5 МГц, а также с помощью аппарата MultiDop<sup>r</sup>T2 версия DWL2.55a (DWL Elektronische System GmbH, Германия).

У всех новорожденных при поступлении проведено определение глутаминовой кислоты и аргинина в сыворотке крови методом капиллярного электрофореза с использованием немодифицированного кварцевого капилляра («Капель-105», «Люмэкс», Санкт-Петербург, Россия). Материалом для исследования служила периферическая кровь.

*Статистическая обработка данных.* В связи с тем, что многие биологические характеристики не подчиняются закону нормального распределения в качестве дескриптивных статистик, наиболее часто используется медиана и межквартильный размах, непараметрический коэффициент [14, 15]. Применяли процедуры описательной статистики, с помощью которых оценивали значения медианы и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Обработку исходных признаков осуществляли с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 13.5, EXCEL 2019, IBM SPSS 27.0.0.1. В целях сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса для независимых выборок с поправкой Бонферрони. Для нахождения решающих правил с помощью пакета SPSS применяли алгоритм TREE (дерева классификации). Значения коэффициента корреляции  $\rho$  интерпретировали в соответствии со шкалой Чеддока.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной

группе, и показатель относительного риска (ОР), отражающий, во сколько раз риск исхода при наличии фактора риска выше риска исхода в отсутствие фактора риска. Показатель ОШ рассчитывали исходя из полученных таблиц сопряженности по формуле. С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность рассчитывали границы 95% доверительного интервала (ДИ). Исходя из полученных данных значимость взаимосвязи исхода и фактора считали доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за единицу [13–15].

## Результаты и обсуждение

При анализе особенностей течения беременности у матерей новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития выявлены ведущие перинатальные факторы (табл. 1). Установлено, что почти с одинаковой частотой во всех группах встречались такие патологии, как угроза прерывания, кольпит, эндометрит, вагинит, токсокоз, нарушение маточно-плацентарного кровотока, острая респираторно-вирусная инфекция. Употребление алкоголя, курение, анемия, фетоплацентарная недостаточность, статистически более значимо встречались у новорожденных с тяжелой степенью задержки внутриутробного развития по сравнению с другими группами пациентов.

Представляет интерес наличие четкой взаимосвязи между оценкой по шкале Апгар при рождении с тяжестью задержки внутриутробного развития у новорожденных обследованных групп (табл. 2). При этом установлено, что в группе детей с тяжелой формой задержки внутриутробного развития отмечались наиболее низкие ее оценки по шкале Апгар.

При оценке клинических данных на 1-м месяце у всех детей выявлена группа признаков (бледность и иктеричность кожи, «мраморный» рисунок кожи, одышка, систолический шум в сердце, спленомегалия, гепатомегалия), частота которых в группах не различалась (табл. 3). В то же время клиническая картина заболевания имела особенность, характерную только для новорожденных с тяжелой степенью задержки внутриутробного развития. У них достоверно чаще, чем у новорожденных с легкой и среднетяжелой степенью задержки внутриутробного развития, встречался такой симптом, как сниженный тургор кожи ( $p < 0,0003$ ).

При оценке неврологического статуса в раннем неонатальном периоде гипертенус мышц конечностей и синдром возбуждения у новорожденных 1-й и 2-й групп выявлялись значительно чаще, чем в 3-й группе, в которой данный симптом не зарегистрирован (табл. 4). С высокой частотой отмечалось выявление флексорной позы у новорожденных 1-й группы по сравнению с пациентами 3-й группы. К особенностям неврологической симптоматики новорожденных с тяжелой степенью задержки внутриутробного развития, достоверно отличавшим их от новорожден-

Таблица 1. Особенности течения беременности и родов у матерей новорожденных с задержкой внутриутробного развития  
 Table 1. Features of the course of pregnancy and childbirth in mothers of newborns with a delay of intrauterine development

Параметр	1-я группа (n=27)	1-я группа (n=19)	3-я группа (n=32)	$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
Неразвивающаяся беременность	4	3	2	0,627	0,257	0,262
Маловодие	3	2	4	0,667	0,597	0,604
Многоводие	4	3	1	0,620	0,128	0,124
Угроза прерывания	20	8	16	0,03	0,052	0,400
Фетоплацентарная недостаточность	12	6	20	0,216	0,130	0,032
Анемия	0	9	22	0,052	0,0000007	0,112
Преждевременное созревание плаценты	3	0	4	0,440	0,597	0,079
Кесарево сечение	8	6	12	0,57	0,360	0,453
Пиелонефрит	0	3	5	0,064	0,040	0,400
Эндометрит	3	2	6	0,667	0,330	0,360
Аднексит	1	0	1	0,587	0,710	0,627
Вагинит	5	1	3	0,195	0,260	0,520
Кольпит	10	10	17	0,227	0,260	0,600
Вредные привычки отца	15	9	20	0,402	0,331	0,223
Курение матери	8	3	13	0,234	0,273	0,050
Употребление алкоголя матерью	3	0	9	0,193	0,097	0,007
Хронический тонзиллит	1	3	0	0,184	0,458	0,047
Сахарный диабет	2	0	1	0,333	0,453	0,628
Гестационный диабет	2	1	1	0,333	0,453	0,610
Коагулопатия	1	1	3	0,587	0,373	0,521
Токсикоз	5	6	8	0,250	0,390	0,422
Гестоз	1	1	4	0,661	0,234	0,377
Нарушение маточно-плацентарного кровотока	6	3	9	0,441	0,415	0,258
Острая респираторно-вирусная инфекция	3	6	6	0,090	0,330	0,239
Инфекция урогенительного тракта	0	1	3	0,422	0,153	0,521
Преждевременное излитие околоплодных вод	2	1	4	0,632	0,421	0,376
Слабость родовой деятельности	0	1	1	0,413	0,542	0,610
Стремительные роды	0	0	1	1,0	0,542	0,627

ных с легкой и среднетяжелой степенью задержки, следует отнести гипотонию мышц, снижение сухожильных рефлексов, выявление слабой реакции на свет и звук, снижение рефлексов орально-спинальных автоматизмов, синдром угнетения.

В связи с тем, что абсолютное большинство детей во всех группах имели перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, был проведен анализ церебральной гемодинамики, оцениваемой по индексу резистентности в средней мозговой артерии и систолической линейной скорости кровотока в базальной вене Розенталя (табл. 5). Согласно результатам транскраниальной доплерографии нарушение мозгового кровотока в той или иной степени выявлено во всех группах обследованных детей, статистически значимо отличаясь от значений контрольной группы новорожденных.

У детей исследуемых групп статистически значимых межгрупповых изменений показателя индекса резистентности в правой среднемозговой артерии по мере нарастания гипотрофии не выявлено. В то же время индекс резистентности в среднемозговой артерии значительно превышал контрольные значения. Это свидетельствует о снижении интенсивности кровотока на фоне повышения параметров периферического сосудистого сопротивления, что может приводить к возникновению ишемии перивентрикулярных зон.

Уровни глутаминовой кислоты и аргинина в сыворотке крови между группами, выявленные в ходе исследования, представлены в табл. 6. При тяжелой степени задержки внутриутробного развития содержание аргинина в сыворотке крови было статистически значимо выше, чем при средне-

Таблица 2. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте у новорожденных с задержкой внутриутробного развития  
Table 2. Apgar score at 1 minute in newborns with intrauterine growth retardation

Оценка по шкале Апгар, баллы	1-я группа (n=27)	1-я группа (n=19)	3-я группа (n=32)	$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
7–9	26	17	6	0,367	0,0000001	0,0000008
4–6	1	2	24	0,368	0,0000001	0,0000002
Менее 4	0	0	2	1,0	0,289	0,389

Таблица 3. Число случаев развития клинических симптомов у детей с задержкой внутриутробного развития на первом месяце жизни

Table 3. Frequency of clinical symptoms in children with intrauterine growth retardation in the first month of life

Параметр	1-я группа (n=27)	1-я группа (n=19)	3-я группа (n=32)	$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
Бледность кожи	7	4	14	0,492	0,124	0,279
«Мраморный» рисунок кожи	15	9	22	0,402	0,29	0,11
Иктеричность кожи	10	10	9	0,227	0,326	0,074
Сниженный тургор кожи	5	8	21	0,078	0,0003	0,089
Одышка	2	2	4	0,551	0,421	0,604
Систолический шум в сердце	3	3	2	0,484	0,418	0,262
Спленомегалия	2	0	1	0,339	0,645	0,627
Гепатомегалия	1	1	2	0,660	0,565	0,697

Таблица 4. Число случаев выявления основных неврологических симптомов и синдромов на 1-м месяце жизни у новорожденных с задержкой внутриутробного развития

Table 4. Frequency of the main neurological symptoms and syndromes in children with intrauterine growth retardation in the first month of life

Параметр	1-я группа (n=27)	1-я группа (n=19)	3-я группа (n=32)	$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
Нейрогенная кривошея	5	2	5	0,380	0,518	0,475
Мышечная дистония	12	8	17	0,558	0,345	0,319
Гипертонус мышц	7	4	0	0,492	0,0026	0,016
Гипотонус мышц	7	6	24	0,462	0,00019	0,0029
Тремор конечностей	6	3	6	0,440	0,517	0,553
Снижение сухожильных рефлексов.	6	6	24	0,353	0,000058	0,0029
Флексорная поза	14	6	6	0,144	0,0079	0,239
Слабая реакция на свет и звук	6	7	24	0,225	0,000058	0,008
Нистагм	2	3	6	0,260	0,189	0,553
Снижение рефлексов орально-спинальных автоматизмов	7	7	24	0,319	0,00018	0,008
Синдром пирамидной недостаточности	0	0	3	1,0	0,152	0,238
Синдром возбуждения	6	5	1	0,507	0,030	0,021
Синдром угнетения	8	6	22	0,570	0,0029	0,011
Вегето-висцеральный синдром	15	8	23	0,275	0,151	0,036

тяжелой и легкой степенях, у обследованных новорожденных. При этом различия с контрольной группой были статистически значимыми.

Повышение аргинина у новорожденных с тяжелой степенью задержки внутриутробного развития с учетом выявленных изменений скорости венозного оттока по правой вене Розенталя при доплере-

рографии можно объяснить его влиянием как предшественника оксида азота на повышение кровотока на уровне микрососудистого русла в условиях гипоксии при задержке внутриутробного развития.

Содержание глутаминовой кислоты во всех группах было выше, чем в контрольной. При этом самые высокие ее уровни зарегистрированы в группе ново-



рожденных с легкой степенью задержки внутриутробного развития.

У 24 (75%) новорожденных 3-й группы к концу неонатального периода сохранялась тяжелая степень задержки внутриутробного развития. С целью совершенствования оказания медицинской помощи новорожденным с задержкой внутриутробного развития нами предложена модель прогнозирования сохранения задержки развития тяжелой степени у новорожденных к концу неонатального периода. Проведен сравнительный анализ влияния на развитие тяжелой степени задержки внутриутробного развития у новорожденных изучаемых в совокупности биохимических параметров, а именно глутаминовой кислоты и аргинина, которые рассматриваются как независимые переменные. Важность влияния указанных независимых переменных у данного контингента новорожденных составила 100 и 39,4% соответственно. С помощью метода «деревья классификации» получены системы неравенств, последовательное применение которых позволяет выделить из входного потока больных только новорожденных с тяжелой степенью задержки внутриутробного развития. Это дало возможность сформулировать диагностическое правило: «В случае выполнения одного из следующих неравенств:

если  $8,95 \text{ мкг/мл} < \text{глутаминовая кислота} \leq 9,15 \text{ мкг/мл}$

или если  $\text{глутаминовая кислота} > 11,61 \text{ мкг/мл}$  и  $\text{аргинин} \leq 1,515 \text{ мкг/мл}$ ,

или если  $\text{глутаминовая кислота} > 38,50 \text{ мкг/мл}$  и  $\text{аргинин} > 1,97 \text{ мкг/мл}$ ,

то прогнозируем сохранение тяжелой степени задержки внутриутробного развития к концу неона-

тального периода (чувствительность 78,8%; специфичность 87,4%)».

Все изложенное позволяет сделать вывод, что наиболее часто встречающейся патологией у матерей новорожденных с тяжелой степенью задержки внутриутробного развития являлись анемия и фетоплацентарная недостаточность. Неонатальный период у большинства новорожденных с задержкой внутриутробного развития тяжелой степени характеризовался сохранением низкой массы тела, нарушением адаптации, наличием сочетанной патологии, из которой наиболее часто встречалось перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС.

Полученные нами результаты согласуются с данными, представленными в других исследованиях, указывающими на связь задержки внутриутробного развития, в том числе на фоне цитомегаловирусной инфекции, с наличием хронической плацентарной недостаточности, при которой плацента не в состоянии адекватно удовлетворить потребности растущего плода в кислороде и питательных веществах [16–18].

В данном исследовании доказано статистически значимое увеличение скорости венозного оттока при доплерографическом исследовании головного мозга у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Сопоставление клинического состояния новорожденных, полученных доплерографических данных с выраженностью выявленных метаболических изменений в виде статистически значимого повышения содержания аргинина и глутаминовой кислоты в сыворотке крови подтвердило их взаимосвязь. Выявленная 100%-я статистическая значимость уровня глутаминовой кислоты в прогнозе сохранения тяжелой степени задержки внутриутробного раз-

Таблица 5. Параметры доплерографии у новорожденных с разной степенью задержкой внутриутробного развития  
Table 5. Doppler parameters in newborns with intrauterine growth retardation

Параметр	1-я группа (n=27)	1-я группа (n=19)	3-я группа (n=32)	Контрольная группа (n=17)	Межгрупповые различия по группе больных (критерий Краскела–Уоллиса)
Скорости венозного оттока по правой вене Розенталя, см/с	16,00* [15,00; 17,00]	16,00* [10,0; 17,00]	17,00* [16,0; 18,0]	8,0 [7,0; 9,0]	0,039
Индекс резистентности в правой среднемозговой артерии	0,78* [0,77; 0,79]	0,78* [0,77; 0,78]	0,78* [0,77; 0,78]	0,66 [0,66; 0,67]	0,424

Примечание. Данные представлены в виде: медиана [Q1; Q3]. \* — различия между группами больных и контрольной группой статистически значимы ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 6. Уровни аргинина и глутаминовой кислоты у новорожденных с задержкой внутриутробного развития  
Table 6. Indicators of arginine and glutamic acid in newborns with intrauterine growth retardation

Биохимический показатель, мкг/мл	1-я группа (n=27)	1-я группа (n=19)	3-я группа (n=32)	Контрольная группа (n=17)	$P_{1-2}$	$P_{1-3}$	$P_{2-3}$
Аргинин	3,22* [2,29; 13,38]	1,93* [1,93; 9,09]	4,40* [4,40; 9,68]	3,80 [3,49; 6,65]	1,0	0,046	0,022
Глутаминовая кислота	29,51* [21,04; 35,03]	12,91* [12,70; 19,97]	9,05* [9,05; 27,41]	7,68 [7,04; 9,05]	1,0	0,043	0,040

Примечание. Данные представлены в виде: медиана [Q1; Q3]. \* — различия между группами больных и контрольной группой статистически значимы ( $p < 0,003$ ).

вития у новорожденных к концу неонатального периода объясняется важной ролью этой аминокислоты как энергетического субстрата в нервных клетках за счет участия в процессах окислительного дезаминирования, иммунных реакциях [11].

### Заключение

Ведущими факторами в формировании тяжелой степени задержки внутриутробного развития у новорожденных служили такие осложнения гестации, как анемия и фетоплацентарная недостаточность.

Установлено, что у новорожденных с задержкой внутриутробного развития достоверно увеличен венозный кровоток по правой вене Розенталя в зависимости от степени тяжести задержки.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Евсюкова И.И., Ковальчук-Ковалевская О.В., Зверева Н.А., Гурьева Н.Г., Величко Т.А. Церебральная оксиметрия как метод диагностики перинатального поражения мозга у новорожденных с задержкой внутриутробного развития. Неонатология: новости, мнения, обучение 2020; 8(1): 9–14. [Evsyukova I.I., Kovalchuk-Kovalevskaya O.V., Zvereva N.A., Guryeva N.G., Velichko T.A. Cerebral oximetry as a method for diagnosing perinatal brain damage in newborns with intrauterine growth retardation. Neonatlogiya: novosti, mneniya, obucheniye 2020; 8(1): 9–14. (in Russ.)] DOI: 10.33029/2308–2402–2020–8–1–9–14
2. Wang Yu., Fu W., Liu J. Neurodevelopment in children with intrauterine growth restriction: adverse effects and interventions. J Matern Fetal Neonatal Med 2016; 29(4): 660–668. DOI: 10.3109/14767058.2015.1015417
3. Hartkopf J., Schlegel F., Keune J., Wiechers C., Pauluschke-Froehlich J., Weiss M. et al. Impact of intrauterine growth restriction on cognitive and motor development at 2 years of age. Front Physiol 2018; 9: 1278. DOI: 10.3389/fphys.2018.01278
4. Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. Clin Med Insights Pediatr 2016; 10: 67–83. DOI: 10.4137/CMPed.S40070
5. Eriksson L., Haglund B., Odland V., Altman M., Ewald U., Kjelner H. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. Acta Paediatr 2015; 104(3): 259–263. DOI: 10.1111/apa.12888
6. Юдицкий А.Д., Коваленко Т.В., Петрова И.Н. Особенности перинатального периода у новорожденных различного гестационного возраста с задержкой внутриутробного развития. Пермский медицинский журнал. 2019; XXXVI(4): 21–26. [Yuditskiy A.D., Kovalenko T.V., Petrova I.N. Features of the perinatal period in newborns of different gestational age with intrauterine growth retardation. Permskiy meditsinskiy zhurnal 2019; XXXVI(4): 21–26. (in Russ.)] DOI: 10.17816/pmj36421–26
7. Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. Clinical Medicine Insights: Pediatrics 2016; 10: 67–83. DOI: 10.4137/CMPed.S40070
8. Тимофеева Л.А., Рюмина И.И., Ионова О.В., Дегтярева А.В., Зубков В.В., Кан Н.Е. Особенности неонатальной адаптации и постнатального развития детей, родившихся на сроке гестации 34 0/7 — 36 6/7 недель. Акушерство и гинекология 2017; 1: 72–76 [Timofeeva L.A., Ryumina I.I., Ionov O.V., Degtyareva A.V., Zubkov V.V., Kan N.E. Features of neonatal adaptation and postnatal development of children born at a gestational age of 34 0/7 — 36 6/7 weeks. Akusherstvo i ginekologiya 2017; 1: 72–76. (in Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2017.1.72–6
9. Bruno C.L., Bengani S., Gomes W.A., Brewer M., Vega M., Xie X. et al. MRI differences associated with intra uterine growth restriction in preterm infants. Neonatology 2017; 111(4): 317–323. DOI: 10.1159/000453576
10. Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Левкович М.А., Друккер Н.А., Никашина А.А. Значение уровня аргинина и цитрулина околоплодных вод в прогнозе задержки развития плода. Сборник статей XIV конференции врачей первичного звена здравоохранения Юга России. Ростов-на-Дону; 2019; 103–105. [Krukier I.I., Avrutskaya V.V., Levkovich M.A., Drukker N.A., Nikashina A.A. The significance of the level of arginine and citrulline in amniotic fluid in the prognosis of fetal growth retardation. Collection of articles of the XIV Conference of Primary Health Care Physicians of the South of Russia. Rostov-on-Don; 2019; 103–105. (in Russ.)]
11. Северин Е.С. NO — новый взгляд на механизм действия старых лекарств. Биомедицинская химия. 2005; 51(1): 19–29. [Severin E.S. NO — a new look at the mechanism of action of old drugs. Biomeditsinskaya khimiya 2005; 51(1): 19–29. (in Russ.)]
12. Давыдов В.В., Комаров О.С. Биохимия нервной ткани. Учебно-методическое пособие под общей редакцией проф. А.В. Шестопалова. Москва; Белый Ветер, 2018; 57. [Davydov V.V., Komarov O.S. Biochemistry of nervous tissue. Biokhimiya nervnoy tkani. Teaching aid under the general editorship of prof. A.V. Shestopalova. Moscow: White Wind; 2018. 56 p. (in Russ.)]
13. Бояркина А.В., Потанов А.Л. Методология оценки информационной значимости диагностических тестов в анестезиологии и реаниматологии. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2013; 12(5): 71–75. [Boyarkina A.V., Potanov A.L. Methodology for assessing the informational significance of diagnostic tests in anesthesiology and resuscitation. Vestnik anesteziologii i reanimatologii 2013; 12(5): 71–75. (in Russ.)] DOI: 10.21292/2078–5658–2015–12–5–71–75
14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999; 459. [Glantz S. Medico-biological statistics. Moscow: Practice; 1999. 459. (in Russ.)]
15. Наследов А.Д. SPSS 19. Профессиональный статистический анализ данных СПб; Издательский дом «Питер», 2011; 399. [Nasledov A.D. SPSS 19. Professional Statistical

Data Analysis. St. Petersburg: Piter Publishing House, 2011; 399. (in Russ.)]

16. Кравченко Л.В. Прогноз тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей. Инфекция и иммунитет 2021; 11 (4): 745–751. [Kravchenko L.V. Prognosis of a severe form of cytomegalovirus infection in newborn children. Infektsiya i иммунитет 2021; 11(4): 745–751. (in Russ.)]
17. Кравченко Л.В. Значение иммуносупрессии в развитии тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2020; 12(4): 108–115. [Kravchenko L.V. Significance of immunosuppression in the development of a severe form of cytomegalovirus infection in newborns. VICH-infektsiya i immunosupressii 2020; 12(4): 108–115. (in Russ.)] DOI: 10.22328/2077–9828–2020–12–4–108–115
18. Левкович М.А., Кравченко Л.В., Афонин А.А., Крукиер И.И., Левкович А.Ю., Никашина А.А. Факторы врожденного и адаптивного иммунитета в патогенезе внутриутробной генерализованной цитомегаловирусной инфекции. Медицинская иммунология 2021; 23(4): 799–804. [Levkovich M.A., Kravchenko L.V., Afonin A.A., Krukier I.I., Levkovich A. Yu., Nikashina A.A. Factors of congenital and adaptive immunity in the pathogenesis of intrauterine generated cytomegalovirus infection. Meditsinskaya immunologiya 2021; 23(4): 799–804. (in Russ.)] DOI: 10.15789/1563–0625-FOC-2303

Поступила: 28.11.23

Received on: 2023.11.28

*Исследование проведено в рамках прикладных научных исследований (в интересах общества) по теме: «Совершенствование диагностики и лечения новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС и их последствиями у детей первых трех лет жизни», № темы в ЕГИСУ: 121070200072-8 от 02.07.2021.*

*The study was conducted as part of applied scientific research (in the public interest) on the topic: “Improving the diagnosis and treatment of newborns with perinatal lesions of the central nervous system and their consequences in children of the first three years of life”, topic number in EGISU: 121070200072-8 dated 02.07.2021*

*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.*

## Значение функционального анализа фагоцитов для диагностики неонатального сепсиса

И.В. Образцов<sup>1</sup>, Ю.В. Жиркова<sup>1,2</sup>, Е.В. Черникова<sup>1</sup>, А.И. Крапивкин<sup>1</sup>, О.Ю. Брунова<sup>1</sup>,  
А.Т. Абдраисова<sup>1</sup>, Н.В. Давыдова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ, Москва, Россия;

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

## Feasibility of phagocytes functional testing in neonatal sepsis diagnostics

I.V. Obratsov<sup>1</sup>, Yu.V. Zhirkova<sup>1,2</sup>, E.V. Chernikova<sup>1</sup>, A.I. Krapivkin<sup>1</sup>, O.Yu. Brunova<sup>1</sup>,  
A.T. Abdraisova<sup>1</sup>, N.V. Davydova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Speransky City Children Hospital, Moscow, Russia;

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

Проблема сепсиса новорожденных по-прежнему актуальна для здравоохранения России и зарубежных стран в связи с высокой летальностью и рефрактерностью к терапии. Генерализация инфекции у новорожденных реализуется за счет развития дефицита врожденного иммунитета, проявляющегося, в частности, нарушением активности нейтрофилов и моноцитов. В настоящее время в повседневную практику диагностики неонатального сепсиса не внедрены методы функционального тестирования фагоцитов. Цель исследования. Изучение возможности на основании оценки содержания биомаркеров сепсиса (С-реактивный белок, прокальцитонин, лактат, CD64, CD16, HLA-DR) дифференцировать патогенез органной дисфункции у новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы. Оценили поверхностную экспрессию нейтрофилов CD64 и CD16 и моноцитов HLA-DR у новорожденных пациентов с течением сепсиса или тяжелой асфиксией в группах, характеризующихся различным генезом полиорганной недостаточности — сепсис, асфиксия, сочетанный, а также различным исходом госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии — выживших и умерших.

Результаты. Показано достоверное увеличение экспрессии CD64 нейтрофилами и снижение экспрессии HLA-DR моноцитами при инфекционном и сочетанном генезе полиорганной недостаточности по сравнению с тяжелой асфиксией; умершие пациенты характеризовались сниженной экспрессией CD16.

Заключение. Выявленные закономерности могут лечь в основу сочетанного использования предлагаемых показателей функциональной активности фагоцитов вместе с конвенциональными биомаркерами с целью повышения их прогностических и предиктивных способностей.

**Ключевые слова:** новорожденные, сепсис, нейтрофилы, моноциты, CD16, CD64, HLA-DR.

**Для цитирования:** Образцов И.В., Жиркова Ю.В., Черникова Е.В., Крапивкин А.И., Брунова О.Ю., Абдраисова А.Т., Давыдова Н.В. Значение функционального анализа фагоцитов для диагностики неонатального сепсиса. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(1): 24–29. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–1–24–29

Neonatal sepsis is a problem still relevant for healthcare in Russia and worldwide due to high mortality and resistance to treatment. Generalization of infection in newborns occurs because of innate immunity deficiency that particularly leads to neutrophil and monocyte malfunction. Nowadays clinical practice of neonatal sepsis diagnostics does not include phagocytes functional testing.

**Purpose.** The study aims at evaluating the ability of sepsis biomarkers (CRP, PCT, lactate, CD64, CD16, HLA-DR) to differentiate the pathogenesis of organ dysfunction in newborns in the ICU setting.

**Material and methods.** We assessed the surface expression of neutrophil CD64 and CD16, as well as monocytic HLA-DR in newborn ICU patients with different genesis of multiple organ failure — sepsis, asphyxia and combined; as well as different outcomes of hospitalization in the ICU — survivors and deaths.

**Results.** We have shown a significant increase in the neutrophil CD64 expression and a decrease in the monocytic HLA-DR in infectious and combined genesis of multiple organ failure compared with severe asphyxia; deaths were associated with reduced expression of neutrophil CD16.

**Conclusion.** Our data could substantiate combined use of the phagocytes functional testing indicators together with conventional sepsis biomarkers in order to increase their prognostic and predictive value.

**Key words:** newborns, sepsis, neutrophils, monocytes, CD16, CD64, HLA-DR.

**For citation:** Obratsov I.V., Zhirkova Yu.V., Chernikova E.V., Krapivkin A.I., Brunova O.Yu., Abdraisova A.T., Davydova N.V. Feasibility of phagocytes functional assay in neonatal sepsis diagnostics. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(1): 24–29 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–1–24–29

Согласно современным представлениям сепсис определяется как угрожающая жизни органная недостаточность, вызванная дисрегуляцией иммунного ответа на инфекцию [1]. Сепсис, развивающийся в течение первых 30 дней жизни, называют неонатальным. Заболеваемость неонатальным сепсисом составляет 0,5–8,0‰. Заболевание характери-

зуется высокой летальностью, которая при раннем развитии может достигать 40%, при позднем — 20%. К факторам риска развития сепсиса относятся низкая масса при рождении, низкие оценки по шкале Апгар, материнский хориоамнионит и колонизация стрептококками группы В [2]. Диагностика сепсиса у новорожденных сложна из-за неспецифичности



клинических проявлений: помимо температурной нестабильности, гемодинамических нарушений и изменения сознания, заболевание на ранних этапах может проявляться только изменениями дыхания, периферической циркуляции или поведения новорожденного [3]. В связи с этим любое подозрение на развитие сепсиса у новорожденного требует выполнения развернутого лабораторного обследования, включающего оценку формулы крови, воспалительных биомаркеров, таких как С-реактивный белок и прокальцитонин, а также бактериологические исследования крови, мочи, спинномозговой жидкости и других сред по показаниям. Диагностическая точность конвенциональных лабораторных маркеров неонатального сепсиса высока и составляет в среднем около 90% [4]. Тем не менее сложная последовательность появления биомаркеров в ответ на развитие инфекции, а также индивидуальные особенности иммунного реагирования организма новорожденного могут стать источником диагностических ошибок при раннем выявлении септического процесса [5]. Поэтому не теряют актуальность поиск и внедрение в практику новых биомаркеров неонатального сепсиса.

Предложено большое количество перспективных биомаркеров сепсиса новорожденных. К ним относятся, в частности, цитокины и хемокины: интерлейкины (ИЛ) 6, 8 и 10, RANTES и др.; молекулы адгезии (sTREM-1), сывороточный амилоид А и гепцидин [6–12].

Особое внимание исследователей заслужила оценка функциональной активности фагоцитов в контексте ранней диагностики сепсиса. Система фаго-

цитов (в первую очередь нейтрофилов и моноцитов) одна из первых реагирует на минимальные изменения гомеостаза под воздействием инфекционных агентов и других повреждающих факторов [13]. Процесс фагоцитоза усиливается благодаря связыванию патогенов в иммунные комплексы с иммуноглобулином G (IgG) и активации фагоцитов через рецепторы IgG на поверхности клеточной мембраны. Выделение провоспалительных цитокинов, таких как интерферон-гамма, альфа-фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-6 и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, вызывает экспрессию высокоаффинного Fc-рецептора IgG CD64 на мембране нейтрофилов [14]. Мембранная экспрессия CD64 увеличивается при генерализации инфекционного процесса различной этиологии, этот биомаркер предлагается различными авторами к использованию как прогностический и предиктивный при сепсисе [15]. Потеря экспрессии низкоаффинного Fc-рецептора IgG CD16 нейтрофилами показана некоторыми авторами как фактор, ассоциированный с летальным исходом при сепсисе [16]. Функциональное истощение моноцитов при генерализации инфекции связано с потерей поверхностной инфекции HLA-DR. Оценка этого показателя также используется в качестве перспективного биомаркера неонатального сепсиса [17].

**Цель исследования:** изучение возможности на основании оценки содержания биомаркеров сепсиса (С-реактивный белок, прокальцитонин, лактат, CD64, CD16, HLA-DR) дифференцировать патогенез органной дисфункции у новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии.

### Характеристика детей и методы исследования

Исследовали кровь новорожденных пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии с сепсисом или тяжелой асфиксией (21 человек). Возраст детей составил 10 — 23 дня; срок гестации 27–40 нед; для оценки стабильности показателей исследования проводили на 11–23-и сутки заболевания, образцы крови брали 1–4 раза в зависимости от длительности пребывания пациентов в отделении. Всего проанализировано 43 образца крови. Оценили биомаркеры сепсиса в группах, характеризующихся различным генезом полиорганной недостаточности: сепсис ( $n=10$ ), асфиксия ( $n=5$ ), сочетанный ( $n=6$ ), а также различным исходом госпитализации — выжившие ( $n=15$ ) и умершие ( $n=6$ ).

Образцы крови собирали в вакуумные пробирки Vacuette с литий-гепарином (Франция). Цельную кровь пациентов, стабилизированную гепарином, доставляли в лабораторию в течение 1 ч. Образец крови окрашивали флуоресцентно-мечеными антителами в соответствии с инструкцией производителя. Для исследования указанных биомаркеров использовали следующие панели: CD45-APC / CD64-PE / HLA-DR-PerCP-Cy5.5 и CD45-APC / CD16-PE (BD, США). Затем лизировали

© Коллектив авторов, 2023

**Адрес для корреспонденции:** Образцов Игорь Владимирович — к.м.н., врач-аллерголог-иммунолог центра аллергологии и иммунологии Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0002-6649-853X  
e-mail: igor\_obraztsov@bk.ru

Жиркова Юлия Викторовна — д.м.н., проф. кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, и.о. зав. отделением реанимации и интенсивной терапии для новорожденных Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0001-7861-6778

Черникова Екатерина Алексеевна — врач-анестезиолог-реаниматолог Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0001-9409-7832

Крапивкин Алексей Игоревич — д.м.н., зам. гл. врача по лечебной части Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID 0000-0002-4653-9867

Брунова Ольга Юрьевна — зав. отделением реанимации новорожденных Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0003-2158-6672

Абдраисова Айгера Таймысовна — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации новорожденных Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0001-6141-5873

Давыдова Наталья Владимировна — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики лаборатории иммунологии Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0002-7325-6045  
123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29

эритроциты и выполняли цитометрию. Лизис эритроцитов проводили раствором BD FACS Lysing solution (BD, США); цитометрию выполняли при помощи инструмента FACSCanto II (BD, США). Выделяли регион CD45-позитивных событий, затем по морфологии выделяли моноциты и нейтрофилы. Среди нейтрофилов определяли среднюю интенсивность флуоресценции CD64 и CD16, среди моноцитов определяли среднюю интенсивность флуоресценции HLA-DR.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в пакете IBM SPSS 21 (IBM, США). Построены описательные статистики; выполнена проверка на нормальность на основании критерия Шапиро–Уилка. Поскольку полученные распределения статистически значимо отличались от нормального, межгрупповые сопоставления выполняли на основании критерия Манна–Уитни для парных выборок и Краскела–Уоллиса для множественных

сопоставлений. Корреляцию между показателями оценивали на основании коэффициента  $\rho$  Спирмена, силу корреляции определяли по шкале Чеддока, где  $\rho < 0,33$  — слабая взаимосвязь;  $0,33 < \rho < 0,66$  — взаимосвязь средней силы и  $\rho > 0,66$  — сильная взаимосвязь. Численные значения показателей представлены в виде диапазона между 25-м и 75-м перцентилими.

## Результаты

Согласно полученным данным уровень лактата не различается в группах с различным генезом полиорганной недостаточности. Сочетанный генез характеризуется более высоким уровнем С-реактивного белка (2,88–41,0 мг/л по сравнению с 1,00–15,8 мг/л при сепсисе и 0,43–2,98 мг/л при асфиксии); уровень прокальцитонина в группе асфиксии (0,01–1,05 нг/мл) достоверно ниже, чем при инфекционном (0,18–4,30 нг/мл) и смешанном (0,15–4,90 нг/мл) генезе полиорганной

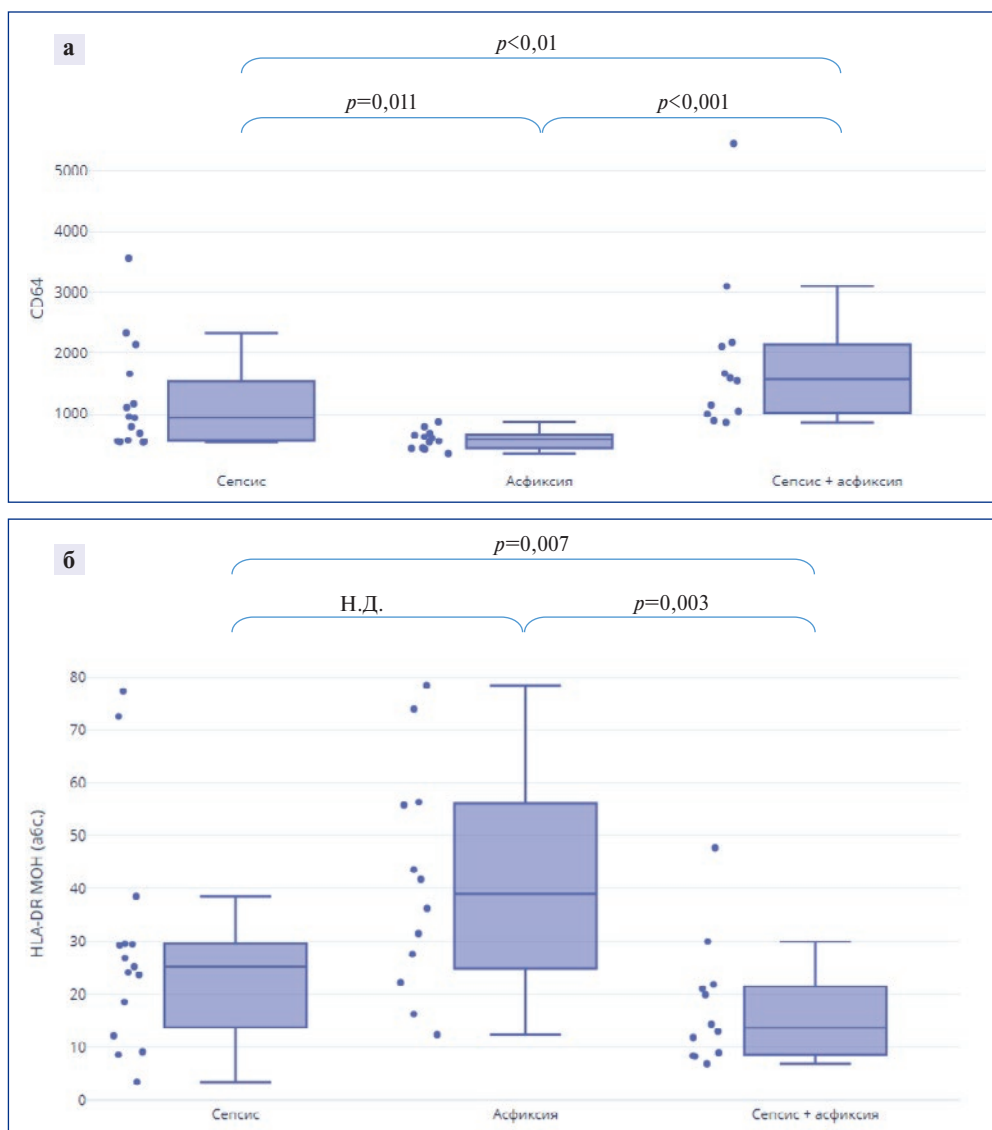


Рис. 1. CD64 (отн. ед. флуор.; а) и HLA-DR (отн. ед. флуор.; б) при различном генезе полиорганной недостаточности.

Fig. 1. CD64 (relative. fluor. units; а) and HLA-DR (relative. fluor. units; б) in different genesis of multiorgan failure.

НД — недостоверно.

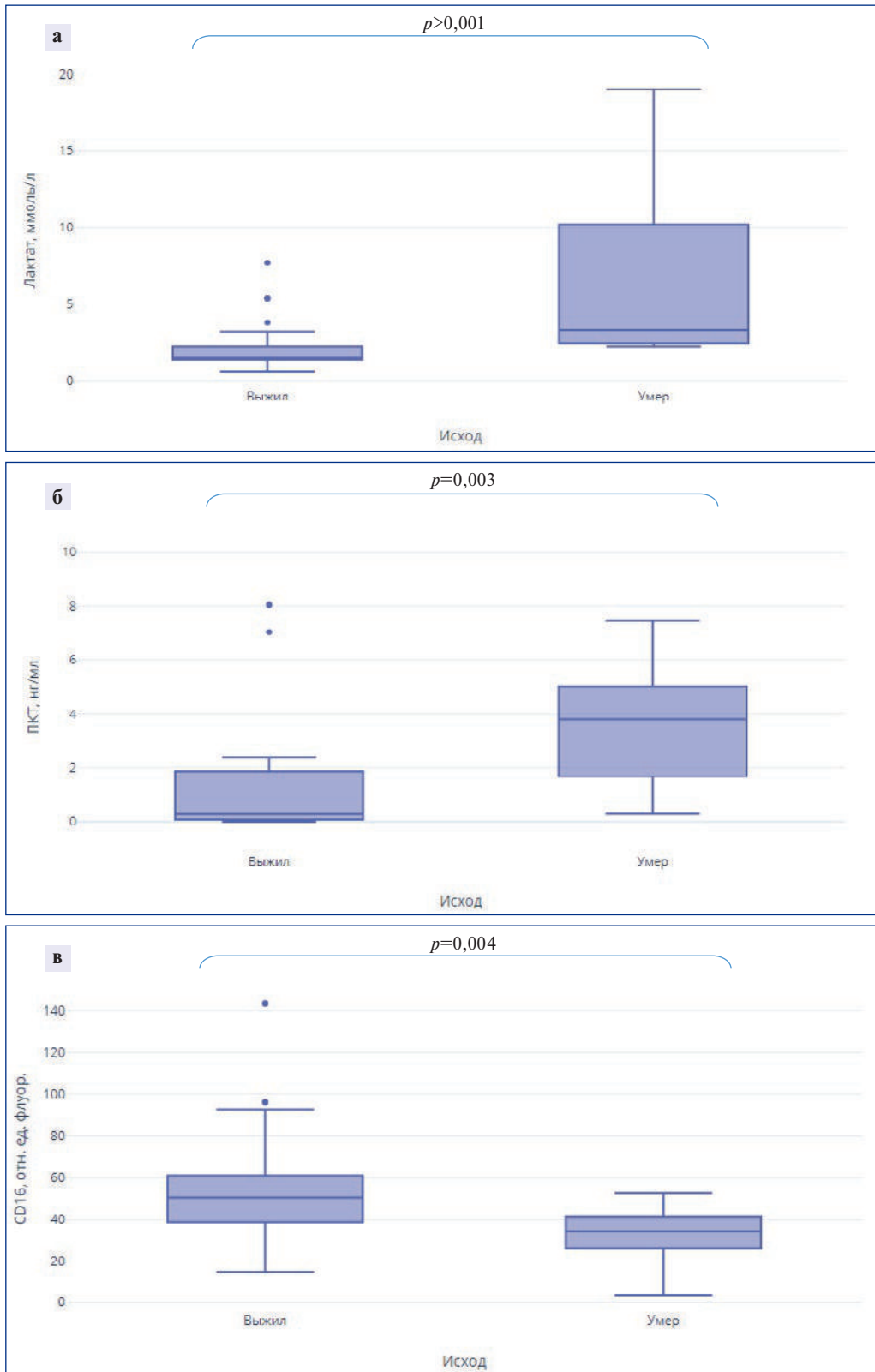


Рис. 2. Уровень лактата (а), прокальцитонина (б) и CD16 (в) при различных исходах.  
Fig. 2. Lactate (a), PCT (б) and CD16 (в) in different outcomes.

недостаточности. Асфиксия также характеризуется меньшим уровнем нейтрофилов CD64 (433–674 отн. ед. флуор.); показатель достоверно выше в группе сепсиса (552–1660 отн. ед. флуор.) и наиболее высокий — в группе сочетанной полиорганной недостаточности (1010–2162 отн. ед. флуор.; рис. 1, а). Экспрессия HLA-DR моноцитами не различается в группах сепсиса и асфиксии (12,2–29,6 и 23,6–56,3 отн. ед. флуор. соответственно), в то же время этот показатель достоверно снижен у пациентов с сочетанной патологией и составляет 8,56–21,7 отн. ед. флуор. (рис. 1, б).

Умершие пациенты характеризовались значительным повышением уровня лактата (2,3–10,3 ммоль/л) и прокальцитонина (1,18–5,25 нг/мл) по сравнению с таковыми у выживших (1,4–2,08 ммоль/л и 0,06–1,38 нг/мл); кроме того, эта группа характеризовалась снижением экспрессии CD16 нейтрофилами (25,5–42,8 и 37,8–62,3 отн. ед. флуор. соответственно; рис. 2). Вариация показателей между пробами, взятыми от одного пациента, составила 13,0–81,7% для CD64, 22,6–40,7% для CD16 и 24,2–66,0% для моноцитов HLA-DR.

Корреляционный анализ выявил статистически значимую прямую взаимосвязь средней силы между CD64 и уровнем лактата ( $\rho=0,443$ ;  $p=0,005$ ) и С-реактивным белком ( $\rho=0,496$ ;  $p=0,001$ ), а также обратную — между уровнем CD16 и лактата ( $\rho=-0,417$ ;  $p=0,008$ ).

### Обсуждение

Полученные данные демонстрируют отсутствие достоверных различий между уровнем С-реактивного белка в группах сепсиса и тяжелой асфиксии, а также между уровнем прокальцитонина в группах сепсиса и полиорганной недостаточности сочетанного генеза. Это может быть объяснено как малым размером обследуемой совокупности, так и недостаточной точностью биомаркеров при использовании по отдельности. Экспрессия CD64 оказалась наименьшей

у пациентов с асфиксией, при этом она достоверно увеличивается в группе с течением сепсиса, а в группе сочетанного генеза полиорганной недостаточности экспрессия CD64 максимальна. Эти данные полностью согласуются с описанной в литературе концепцией усиления экспрессии CD64 нейтрофилами на фоне течения инфекционного процесса, причем, по нашим данным, продукты гипоксического повреждения тканей еще больше стимулируют этот процесс [14]. Аналогичным образом можно наблюдать более интенсивную потерю HLA-DR моноцитами при сепсисе, развившемся на фоне асфиксии, в то время как уровень HLA-DR моноцитов в группах изолированного сепсиса и асфиксии достоверно не различается. Таким образом, одновременное применение конвенциональных биомаркеров сепсиса вместе с показателями функциональной активности фагоцитов позволит более точно судить о патогенезе полиорганной недостаточности. Потеря CD16 нейтрофилами по нашим данным может быть связана с повышенной вероятностью летального исхода наравне с повышением уровня лактата и прокальцитонина. Эти результаты согласуются с данными М.О.Ф. Нанна и соавт. [16] и дают основание для дальнейшего расширения обследуемой группы с целью улучшения прогностических возможностей биомаркеров, особенно при их комбинированном применении.

### Заключение

Показатели функциональной активности фагоцитов (экспрессия CD64 и CD16 нейтрофилами, экспрессия HLA-DR моноцитами) обладают прогностическим потенциалом на клинической модели новорожденных пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии и позволяют дифференцировать инфекционный и неинфекционный генез полиорганной недостаточности, а также определить повышенный риск летального исхода.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315(8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
2. Дмитриев А.В., Заплатников А.Л. Неонатальный сепсис: современные диагностические возможности. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2022; 101(1): 140–148. [Dmitriev A.V., Zaplatnikov A.L. Neonatal sepsis: modern diagnostic possibilities. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2022; 101(1): 140–148. (in Russ.)] DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-140-148
3. Gilfillan M., Bhandari V. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis and necrotizing enterocolitis: Clinical practice guidelines. *Early Hum Dev* 2017; 105: 25–33. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2016.12.002
4. Akhmaltdinova L., Kolesnichenko S., Lavrinenko A., Kadyrova I., Avdienko O., Panibratov L. Influence of Pathogen Type on Neonatal Sepsis Biomarkers. *Int J Inflamm* 2021; 2021: 1009231. DOI: 10.1155/2021/1009231
5. Procianny R.S., Silveira R.C. The challenges of neonatal sepsis management. *J Pediatr (Rio J)* 2020; 96 Suppl 1: 80–86. DOI: 10.1016/j.jpmed.2019.10.004
6. Sun B., Liang L.F., Li J., Yang D., Zhao X.B., Zhang K.G. A meta-analysis of interleukin-6 as a valid and accurate index in diagnosing early neonatal sepsis. *Int Wound J* 2019; 16(2): 527–533. DOI: 10.1111/iwj.13079
7. Эфендиев А.М., Керимова Н.Т. Клиническая информативность цитокинов при оценке тяжести течения сепсиса. *Российский педиатрический журнал* 2022; 3(1): 360. [Efendiev A.M., Kerimova N.T. Clinical information content of cytokines in assessing the severity of sepsis. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal* 2022; 3(1): 360. (in Russ.)]
8. Omran A., Sobh H., Abdalla M.O., El-Sharkawy S., Rezk A.R., Khashana A. Salivary and Serum Interleukin-10, C-Reac-



- tive Protein, Mean Platelet Volume, and CRP/MPV Ratio in the Diagnosis of Late-Onset Neonatal Sepsis in Full-Term Neonates. *J Immunol Res* 2021; 2021: 4884537. DOI: 10.1155/2021/4884537
9. Fahmy E.M., Kamel N.M., Abdelsadik A., Botrous O.E., Sheemy M.S., Soliman S.R., Hodeib M.M. Assessment of Interleukin-27 and Chemokine RANTES as Biomarkers for Early Onset Neonatal Sepsis. *Egypt J Immunol* 2020; 27(1): 9–18
  10. Doughty C., O'Driscoll D.N., Smith S., O'Curra E., Grant T., O'Hare F.M. et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) in neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022; 35(13): 2485–2492. DOI: 10.1080/14767058.2020.1786520
  11. Обедин А.Н., Васильев А.Ю. Значимость новых маркеров для диагностики неонатального сепсиса. *Анестезиология и реаниматология* 2021; 2: 45–49. [Obedin A.N., Vasiliev A.Yu. Significance of new markers for the diagnosis of neonatal sepsis. *Anesteziologiya i reanimatologiya* 2021; 2: 45–49. (in Russ.)] DOI: 10.17116/anaesthesiology202102145
  12. Ho J., Zhang L., Liu X., Wong S.H., Wang M.H.T., Lau B.W.M. et al. Pathological Role and Diagnostic Value of Endogenous Host Defense Peptides in Adult and Neonatal Sepsis: A Systematic Review. *Shock* 2017; 47(6): 673–679. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000815
  13. Мухин В.Е., Панкратьева Л.Л., Милева О.И., Ярцев М.Н., Володин Н.Н. Значение морфологических и функциональных особенностей нейтрофилов недоношенных новорожденных в развитии неонатальных инфекций. *Иммунология* 2021; 42(2): 140–147. [Mukhin V.E., Pankrat'yeva L.L., Mileva O.I., Yartsev M.N., Volodin N.N. Significance of morphological and functional features of neutrophils in premature newborns in the development of neonatal infections. *Immunologiya* 2021; 42(2): 140–147. (in Russ.)] DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-2-140-147
  14. El-Madbouly A.A., El Sehemawy A.A., Eldesoky N.A., Abd Elgalil H.M., Ahmed A.M. Utility of presepsin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, and neutrophil CD64 for early detection of neonatal sepsis. *Infect Drug Resist* 2019; 12: 311–319. DOI: 10.2147/IDR.S191533
  15. Patnaik R., Azim A., Agarwal V. Neutrophil CD64 a Diagnostic and Prognostic Marker of Sepsis in Adult Critically Ill Patients: A Brief Review. *Indian J Crit Care Med* 2020; 24(12): 1242–1250. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23558
  16. Hanna M.O.F., Abdelhameed A.M., Abou-Elalla A.A., Hassan R.M., Kostandi I. Neutrophil and monocyte receptor expression in patients with sepsis: implications for diagnosis and prognosis of sepsis. *Pathog Dis* 2019; 77(6): ftz055. DOI: 10.1093/femspd/ftz055
  17. Khaertynov K.S., Anokhin V.A., Mustafin I.G., Rizyanov A.A., Sofronova S.A., Lubin S.A., Khaertynova A.K. Changes in HLA-DR Expression on Monocytes and Lymphocytes in Neonatal Sepsis. *BioNanoScience* 2018; 2(8): 647–653. DOI: 10.1007/s12668-018-0519-2

Поступила: 08.11.22

Received on: 2022.11.08

*Исследование выполнено при поддержке гранта АНО «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении» на реализацию научно-практического проекта в сфере медицины, грантовое соглашение №1712–3/22 от 06 апреля 2022 года.*

*The study was supported by a grant from ANO «Moscow Center for Innovative Technologies in Health Care» for the implementation of a scientific and practical project in the field of medicine, grant agreement No. 1712–3/22 dated April 06, 2022.*

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

## Анализ трудностей диагностики у пациентов с нейрональным цероидным липофуцинозом, тип 2

Е.Д. Белоусова<sup>1</sup>, С.В. Михайлова<sup>2</sup>, Е.Ю. Захарова<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия

## The diagnostic challenges presented in a patient with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2

E.D. Belousova<sup>1</sup>, S.V. Mikhaylova<sup>2</sup>, E.Yu. Zakharova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

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

<sup>3</sup>Bochkov Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia

Нейрональный цероидный липофуциноз 2-го типа — тяжелое непрерывно прогрессирующее наследственное заболевание обмена веществ, для которого существует эффективная ферментная заместительная терапия.

Цель исследования. Изучение мнения специалистов (детских неврологов, неврологов-эпилептологов, генетиков) о препятствиях на пути к ранней диагностике нейронального цероидного липофуциноза 2-го типа у пациентов.

Материалы и методы. Исследование проводилось методом глубинного интервью. В интервью приняли участие 25 врачей, наблюдающих пациентов с данной патологией.

Результаты. С 2000 по 2021 г. в РФ выявлены 45 пациентов с нейрональным цероидным липофуцинозом 2-го типа. Данные о течение болезни получены по 38 пациентам в возрасте от 3 до 11 лет, из них 16 получили ферментную заместительную терапию. На момент интервью 32/38 были живы, 4/32 умерли, информация по исходу у 2 пациентов отсутствовала. Возраст появления первых симптомов заболевания существенно различался: от 1 года 10 мес до 3 лет 6 мес. Средний возраст, в котором детям подтвердили диагноз, составлял 52 мес, или 4 года 5 мес, но он варьировал в сроки от 12 до 96 мес. К моменту установления диагноза, кроме эпилептических приступов и задержки речевого развития, отмечались атаксия и утрата двигательного развития, а также другие симптомы. Электроэнцефалография проведена в 73% всех случаев (с фотостимуляцией только у 34%). Магнитно-резонансная томография на раннем этапе болезни проведена только у 40%. Лишь 46% пациентов получают (или когда-либо получали) ферментную заместительную терапию. В 41% случаев ферментная заместительная терапия не была назначена по причине длительной постановки диагноза нейронального цероидного липофуциноза, что привело к паллиативному статусу и отказу родителей пациентов от терапии. В 13% всех случаев пациенты умерли до появления возможности ферментной заместительной терапии.

Заключение. Ранняя диагностика нейронального цероидного липофуциноза 2-го типа затруднена из-за неспецифичности первых симптомов, а также из-за плохой осведомленности врачей о заболевании и основных методах его диагностики, что приводит к позднему назначению ферментной заместительной терапии.

**Ключевые слова:** дети, нейрональный цероидный липофуциноз, тип 2, путь пациента, диагностика, ферментная заместительная терапия, интервью.

**Для цитирования:** Белоусова Е.Д., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю. Анализ трудностей диагностики у пациентов с нейрональным цероидным липофуцинозом, тип 2. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(1): 30–46. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–1–30–46

Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (NCL2) is a severe, continuously progressive hereditary metabolic disease for which there is an effective enzyme replacement therapy.

Purpose. To study the opinions of specialists (pediatric neurologists, neurologists-epileptologists, geneticists) about the obstacles to the early diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 in patients.

Material and methods. The study was conducted by the method of in-depth interviews. 25 physicians dealing with NCL2 pts took part in the interview.

Results. From 2000 to 2021, 45 patients with NCL2 were identified in the Russian Federation. Data on the course of the disease were obtained from 38 patients aged 3 to 11 years, of which 16 received enzyme replacement therapy. At the time of the interview, 32/38 were alive, 4/32 had died, and outcome data for 2 patients were missing. The age of onset of the first symptoms varied significantly: from 1 year 10 months to 3 years 6 months. The median age at which children were diagnosed with NCL2 was 52 months, or 4 years 5 months, but it varied from 12 to 96 months. At the time of diagnosis, in addition to epileptic seizures and delayed speech development, ataxia and loss of motor development, as well as other symptoms, were already noted. EEG was performed in 73% of all cases (with photostimulation only in 34%). MRI at an early stage of the disease was performed in only 40%. Only 46% of patients receive (or have ever received) enzyme replacement therapy. In 41% of cases, enzyme replacement therapy was not prescribed due to the long-term diagnosis of NCL2, which led to a palliative status and refusal of the patients' parents from therapy.

Conclusion. Early diagnosis of NCL2 is difficult due to the non-specificity of the first symptoms, as well as due to the poor awareness of doctors about the disease and the main methods of its diagnosis, which leads to late prescribing of enzyme replacement therapy.

**Key words:** children, neuronal ceroid lipofuscinosis, type 2, patient's routing, diagnostics, enzyme replacement therapy, interviews.

**For citation:** Belousova E.D., Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu. The diagnostic challenges presented in a patient with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(1): 30–46 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–1–30–46

**Н**ейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа (НЦЛ2, син.: поздняя инфантильная форма НЦЛ, историческое название болезнь Бильшовского–Янсского) — тяжелое прогрессирующее редкое (орфанное) наследственное заболевание обмена веществ [1–3]. Нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа вызван дефектом гена *CLN2*, расположенного на 11p15, что приводит к дефициту фермента трипептидилпептидазы-1. Снижение активности трипептидилпептидазы-1 вызывает накопление в клетках, в том числе головного мозга, аутофлюоресцентного липо пигмента липофусцина, гибель нейронов и разрастание глии. Тип наследования болезни аутосомно-рецессивный.

Заболеваемость и распространенность варьируют в разных географических регионах и недостаточно изучены, но в целом считается, что распространенность составляет 6–8 случаев на 100 000 живых новорожденных [3]. В Российской Федерации заболеваемость и распространенность не изучены.

Типична манифестация болезни в возрасте от 2 до 4 лет. Клиническая картина заключается в быстром и предсказуемо тяжелом прогрессировании интеллектуальных, двигательных нарушений, потере остроты зрения, судорожном синдроме и угасании жизненно важных функций [1–5]. Начальными симптомами болезни служат впервые развившиеся эпилептические приступы и атаксия у ребенка с задержкой речевого развития.

Ранняя диагностика нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа затруднена, поскольку до 2–3-летнего возраста ребенок развивается без видимых особенностей, а первые симптомы неспецифичны, и врачи недостаточно осведомлены о заболевании. Установление диагноза в среднем (как в мире, так и в России) происходит спустя 2 года и более после первого зафиксированного судорожного приступа. Средний возраст постановки диагноза — 5 лет (как в мире, так и в России). «Золотым стандартом» лабораторного подтверждения диагноза служит обнаружение сниженной активности трипептидилпептидазы-1 (в лейкоцитах, фибробластах

или методом сухого пятна) и идентификация гомозиготной патогенной мутации в гене *TPPI/CLN2* [3].

Ранняя диагностика нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа и скорейшее обеспечение патогенетической ферментной заместительной терапии, которая проводится препаратом церлипоназа альфа — критический фактор для стабилизации состояния больного ребенка. Ранняя диагностика позволяет получить доступ не только к специализированной медицинской помощи, в том числе к ферментной заместительной терапии, но и к социальной поддержке. Это положительно влияет на исход болезни и качество жизни ребенка и семьи, а также позволяет родителям своевременно получить семейное генетическое консультирование.

Последствия ошибочного диагноза — это длительное и безуспешное лечение противосудорожными препаратами, паллиативный статус пациента и летальный исход заболевания. Поэтому нами было запланировано исследование, в ходе которого мы постарались проследить путь диагностики, лечения и исходов у пациентов с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа в Российской Федерации.

**Цель исследования:** изучение мнения специалистов (детских неврологов, неврологов-эпилептологов, генетиков), наблюдавших или наблюдающих пациентов с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа, о препятствиях на пути к его ранней диагностике у пациентов и желаемых мерах по преодолению этих препятствий.

### Характеристика детей и методы исследования

В ходе исследования решались следующие его задачи:

- сформулировать перечень проблем ранней диагностики нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа;
  - описать путь пациента (основные симптомы, время между приемами специалистов/нарастанием симптоматики и т.п.) на основе данных медицинских карт выявленных пациентов;
  - получить рекомендации по преодолению барьеров на пути ранней диагностики нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа.
- Методы исследования:**
- качественное исследование методом глубоких интервью;
  - анализ карт пациентов.

Исследование проводилось методом глубокого интервью. Такое интервью предполагает обсуждение не только общей темы, но и предварительно продуманного круга вопросов, определяющих структуру, содержание этой темы. Последовательность вопросов не закрепляется в определенной единообразной форме. С каждым новым респондентом эти характеристики могут меняться, включая новые вопросы [6].

© Коллектив авторов, 2023

**Адрес для корреспонденции:** Белоусова Елена Дмитриевна — д.м.н., проф. зав. отделом психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID ID: 0000–0003–3594–6974  
e-mail: edbelous56@gmail.com

127412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Михайлова Светлана Витальевна — д.м.н., зав. отделением медицинской генетики Российской детской клинической больницы Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID ID: 0000–0002–2115–985X  
119571 Москва, Ленинский пр-т, д. 117

Захарова Екатерина Юрьевна — д.м.н., зав. лабораторией наследственных болезней обмена веществ и лабораторией селективного скрининга Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова, ORCID ID: 0000–0002–5020–1180

115522 Москва, ул. Москворечье, д. 1

При проведении интервью заполнялась анкета — соответствующая исследовательскому замыслу и логически выстроенная система вопросов, касающихся нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа. В ходе интервью пациенты «ослеплялись», т.е. интервьюеру не были известны их фамилии, имена, отчества и адрес проживания. Фиксировали возраст, пол пациента, регион проживания, данные клинического, лабораторного и инструментального обследований, кем наблюдался пациент, с какими трудностями столкнулся врач и многие другие вопросы.

В интервью приняли участие 25 врачей, наблюдающих пациентов с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа. Среди участников интервью были как неврологи, так и генетики, работающие в медицинских учреждениях различного уровня (от районной больницы до республиканской), а также в образовательных медицинских учреждениях (ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ) и в крупных научных центрах (ФГАУ МЗ РФ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей», ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра Российской Академии наук и др.).

## Результаты

Всего за период с 2000 по 2021 г. в РФ выявлены 45 пациентов с подтвержденным диагнозом нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа. Данные о течение болезни и диагностическом пути были получены по 38 пациентам (20 пациентов женского пола, 18 — мужского) в возрасте от 3 до 11 лет, из них

16 получали ферментную заместительную терапию. Родены в неродственных браках 37/38 пациентов, 1 пациент родился от родителей, состоящих в троюродном родстве. Всего было 3 случая целенаправленного выявления болезни у младших сибсов, после того как заболевание было диагностировано у старшего ребенка в семье.

На момент интервью 32/38 были живы, 4/32 умерли, данные по исходу у 2 пациентов отсутствовали (они были потеряны для наблюдения). Практически все пациенты признаны инвалидами детства, этот статус не оформлен у 3 пациентов с недавно установленным диагнозом. Паллиативный статус оформлен у 10/38 пациентов в возрасте от 4 до 8 лет.

Возраст появления первых симптомов заболевания существенно варьировал: от 1 года 10 мес до 3 лет 6 мес. Возраст детей на момент установления диагноза также был различным: от 1 года (у сибса пациента с ранее установленным диагнозом болезни) до 8 лет. Отмечалась также разница в возрасте выявления первых симптомов и в возрасте установления диагноза в зависимости от места проживания пациента (рис. 1) с более ранней диагностикой в тех случаях, если пациент проживал в населенном пункте, где есть федеральный центр.

В том что касается первых симптомов заболевания, то ведущим симптомом были эпилептические приступы (они отмечались у 35 из 38 пациентов) и задержка или утрата речевого развития (табл. 1); у некоторых заболевание манифестировало с развития нескольких клинических симптомов.

После этого анализировали путь пациента с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа.

1. Путь пациента до постановки диагноза. Первоначальный диагноз у пациентов не всегда звучал как нейрональный цероидный липофусциноз

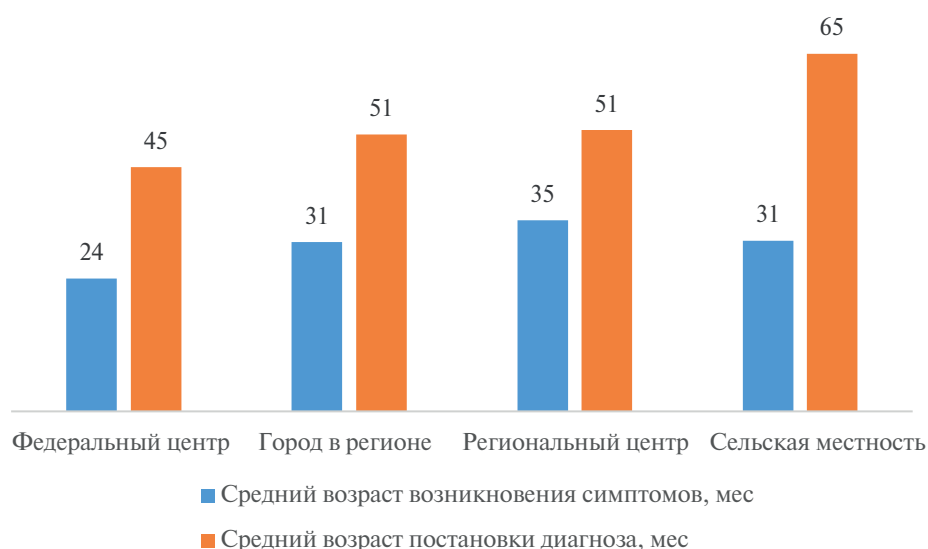


Рис. 1. Средний возраст возникновения симптомов и постановки диагноза в зависимости от места проживания пациентов. Составлено авторами.

Fig. 1. Mean age of onset of symptoms and diagnosis by location of patient. Compiled by the authors



Таблица 1. Первые симптомы нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа  
 Table 1. The first symptoms of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2

Первые симптомы заболевания	Число пациентов с симптомом	
	абс.	%
Эпилептические приступы	35	45
Задержка/утрата речевого развития	21	27
Миоклонус	5	6
Задержка/нарушение психического развития	4	5
Атаксия	4	5
Задержка/утрата ранее приобретенных двигательных навыков	4	5
Мышечная дистония в ногах	2	2,5
Повышенная раздражительность	1	1,5
Нарушение сна	1	1,5
Бульбарно-псевдобульбарный синдром	1	1,5
Итого:	78	100
Снижение остроты зрения/полная потеря зрения	0	0
Тремор головы / тремор конечностей	0	0
Пигментная дегенерация сетчатки	0	0
Частичная атрофия зрительных нервов	0	0

2-го типа (такая ситуация отмечалась только в 38% всех случаев); у отдельных пациентов диагноз звучал как неустановленный или как врожденный дефект метаболизма (по 2 в каждом случае). У 54% пациентов имелся диагноз неклассифицированного «генетического заболевания». В табл. 2 приведены сроки постановки диагноза с момента появления первых симптомов; становится очевидным, что у более 80% пациентов заболевание было диагностировано в сроки после 1 года клинического течения.

К моменту установления диагноза кроме эпилептических приступов и задержки речевого развития отмечались и другие симптомы прогрессирования болезни — атаксия и утрата двигательного развития (по 9%), тремор головы и конечностей (6%), спастический тетрапарез (7%), снижение остроты зрения, гиперкинезы, аутистикоподобные поведенческие нарушения и др. у отдельных пациентов.

Были проанализированы инструментальные и лабораторные методы обследования, необходимые при диагностике нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа, которые проводились пациентам. Результаты анализа приведены на рис. 2. Очевидно, что электроэнцефалографическое исследование проводилось не всем. При этом провокационная проба при проведении электроэнцефалографии была использована только у 34% пациентов. Электроэнцефалографическое исследование позволило зафиксировать эпилептиформную (межприступную) активность у 84% обследованных. Описания картины магнитно-резонансной томографии сделаны у 40%, при этом атрофические изменения коры и белого вещества, свойственные нейрональ-

ному цероидному липофусцинозу 2-го типа, часто описывались как наружная гидроцефалия или расширение субарахноидальных пространств; не во всех описаниях обращалось внимания на характерную для нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа атрофию мозжечка.

После этого пациента направляли либо на определение активности фермента трипептидилпептидазы-1 и таргетное секвенирование (определялись частые мутации в гене), либо на секвенирование нового поколения: полноэкзомное секвенирование или диагностическая эпилептическая панель и другие генетические диагностические панели. В 55% всех случаев диагноз устанавливали при помощи первого варианта обследования. Средний возраст, в котором детям подтвердили диагноз нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа, составлял 52 мес, или 4 года 5 мес, но он варьировал в сроки от 12 до 96 мес. В 66% всех случаев заболевание предположил невролог, в 23% случаев — генетик, в отдельных случаях — педиатры и специалист по магнитно-резонансной томографии.

2. Путь пациента после установления диагноза (текущая терапия и наблюдение пациентов). Ведение пациентов с диагнозом нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа осуществляется преимущественно неврологами (35%) и генетиками (15%), но в нем также участвуют врачи других специальностей — педиатры и специалисты паллиативной службы (по 14% соответственно). При этом только в 33% случаев (у 13 пациентов) врачи проводят исследование по шкале оценки состояния пациентов (так называемая Гамбургская шкала для оценки

Таблица 2. Распределение по времени от появления первых симптомов до постановки диагноза (в том числе среднее число лет)  
Table 2. Distribution by time from the onset of the first symptoms to the diagnosis (including average number of years)

Период постановки диагноза с момента первых симптомов	Число пациентов	
	абс.	%
До появления первых симптомов	1	3
В течение 1–3 нед*	2	5
От 1 мес до 11 мес	2	5
От 1 года до 1 года 11 мес	17	45
От 2 года до 2 лет 11 мес	8	21
От 3 года до 3 лет 11 мес	1	3
От 4 года до 4 лет 11 мес	1	3
От 5 лет до 5 лет 11 мес	2	5
Нет данных	4	11

Примечание. \* — диагностика у сибсов пациентов с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа.

пациента с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа). В остальных случаях осуществляется визуальный осмотр пациентов, в том числе по видеосвязи для больных с паллиативным статусом.

Согласно проведенному исследованию только 46% пациентов получают (или когда-либо получали) ферментную заместительную терапию. Еще 13% пациентов в настоящее время оформляют документы для врачебной комиссии на получении ферментной заместительной терапии. В остальных 41% случаев ферментная заместительная терапия не была назначена по причине длительной постановки диагноза нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа, что привело к паллиативному статусу и отказу родителей пациентов от терапии. Прекратили начатую ферментную заместительную терапию 3 пациента. Средний срок ожидания фермент-

ной заместительной терапии с момента назначения составил 1,5 года, но с 2019 г. обеспечение ферментной заместительной терапии заметно улучшилось и отдельные пациенты получают ее в течение месяца с момента установления диагноза. Позитивная динамика с сокращением срока ожидания ферментной заместительной терапии приведена на рис. 3.

В 56% случаев инфузии в рамках ферментной заместительной терапии осуществляются по месту жительства пациента. В 33% случаев пациенты из регионов для осуществления первой инфузии ферментной заместительной терапии направляются в Москву (в Российскую детскую клиническую больницу), после чего для продолжения терапии направляются по месту жительства. Данные по длительности получения ферментной замести-

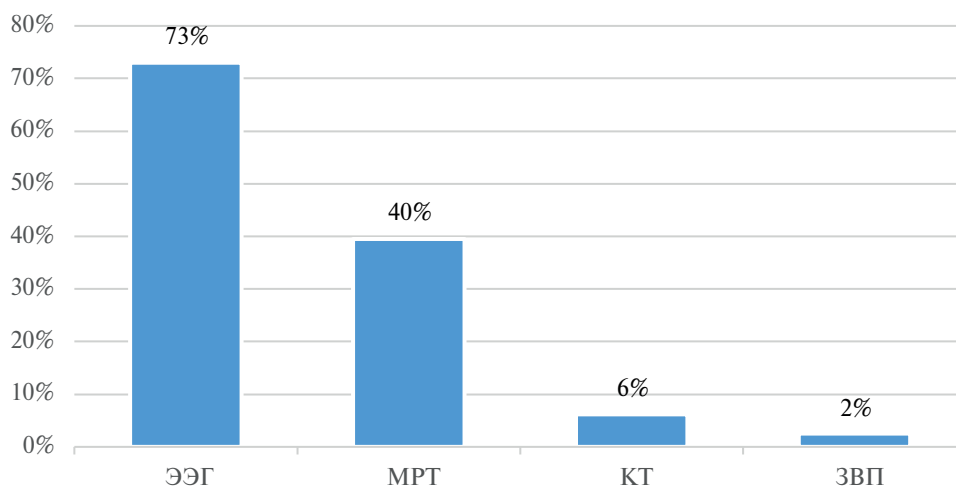


Рис. 2. Частота проведения инструментальных обследований у пациентов с диагнозом нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа ( $n=38$ ).

ЭЭГ — электроэнцефалограмма; МРТ — магнитно-резонансная томография головного мозга; КТ — компьютерная томография головного мозга; ЗВП — зрительные вызванные потенциалы. Составлено авторами.

Fig. 2. The frequency of instrumental examinations in patients diagnosed with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 ( $n=38$ ).

EEG — electroencephalogram; MRI — magnetic resonance imaging of the brain; CT — computed tomography of the brain; SVP — visual evoked potentials. Compiled by the authors.

тельной терапии имеются по 15 пациентам, из них только 22% (4/15) получают терапию от 1,5 до 2 лет, у остальных длительность получения колеблется от 1 мес до 1,5 года. Средняя продолжительность пребывания в стационаре для проведения инфузий составляет от 1 до 3 дней. В 67% случаев инфузии в рамках ферментной заместительной терапии осуществляют нейрохирурги по месту пребывания пациента, только в 1 случае инфузии осуществляют непосредственно неврологи. Редко (только в 17% всех случаев) проводится учет количества проколов резервуара Омайя при осуществлении инфузии, хотя специалисты считают, что это необходимо для профилактики инфекционных осложнений. В своих интервью врачи отмечают следующие нежелательные явления терапии: вениткулит у 3 пациентов, повышение температуры тела после введения у 2 и тошнота и рвота у 1 пациента. Врачи сообщили также, что довольно часто нарушается график проведения инфузий (в 44% всех случаев).

В качестве симптоматической терапии 62% пациентов получают самые разные противосудорожные препараты и их комбинации (вальпроевую кислоту, леветирацетам, ламотриджин, топирамат, клоназепам и фенобарбитал); кроме того, применяются миорелаксанты и снотворные средства.

Отвечая на вопрос, с чем связаны поздние сроки установления диагноза нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа и позднее назначение ферментной заместительной терапии у наблюдаемых ими пациентов, респонденты дали ответы, представленные на рис. 4.

### Обсуждение

Проведенное нами исследование показало, что нейрональный цероидный липофусциноз 2-го типа на ранних этапах заболевания диагности-

руется неполностью. Пациенты на начальном этапе наблюдаются педиатром или неврологом амбулаторно в поликлинике по месту жительства с различными диагнозами негенетической этиологии, и врачи часто не видят первых симптомов, характерных для этого редкого заболевания. Как правило, устанавливают диагнозы «незначительная задержка речевого развития», «когнитивные нарушения», «поведенческие нарушения» и назначают препараты без доказанной эффективности в отношении речевых нарушений (элькар, глицин, пантогам). При первом эпилептическом приступе чаще всего пациент госпитализируется по скорой помощи, при этом профиль стационара может быть различным — от травматологии до инфекционного отделения в зависимости от мнения врача. Не всем пациентам после этого назначается электроэнцефалография, а провокация фотостимуляцией проводится только в 1/3 случаев, хотя она позволила бы выявить специфический для нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа фотопароксизмальный ответ на низкие частоты фотостимуляции. Магнитно-резонансная томография головного мозга, как правило, проводится реже ввиду недостаточной оснащенности, недостаточного количества квот, неготовности родителей проводить обследование ребенку под наркозом. Существует противоречие между мнением врачей-экспертов, которые заявляют, что регионы в полной мере обеспечены техникой для диагностики и доступность для населения данных видов инструментального обследования находится на высоком уровне, и реальной практикой. Очевидно также отсутствие стандартизации заключений по магнитно-резонансной томографии головного мозга и по электроэнцефалографии. Так, описание электроэнцефалограммы варьирует от подробных дета-

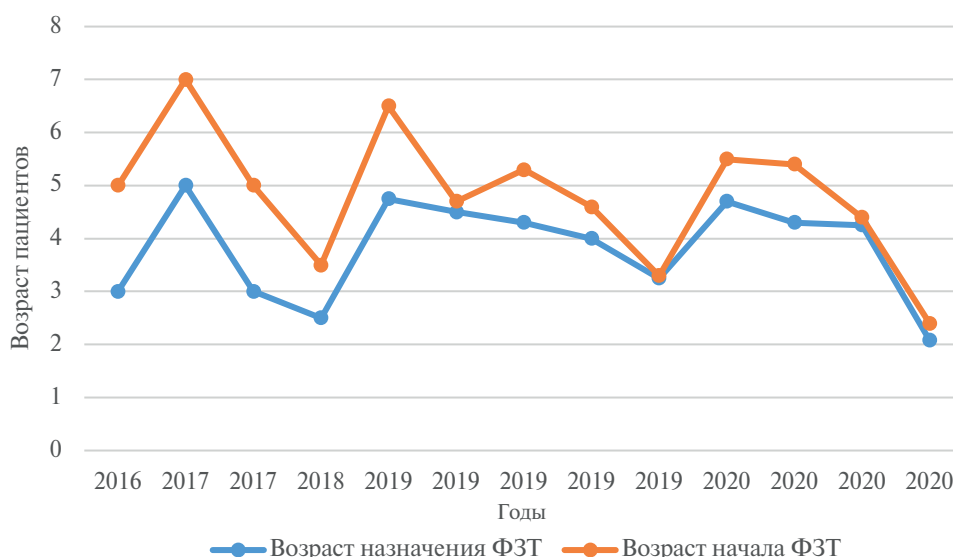


Рис. 3. Динамика ожидания ферментной заместительной терапии с даты назначения. Составлено авторами.

Fig. 3. Dynamics of waiting to receive of enzyme replacement therapy from the date of appointment. Compiled by the authors

лей до простого упоминания об отсутствии эпилептиформной активности. Неправильная трактовка полученных данных магнитно-резонансной томографии (в частности, описание атрофических изменений в мозге) приводит к утрате специфических симптомов заболевания и к задержке постановки диагноза. Фактически при постановке диагноза нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа врачи ориентируются на клиническую картину и данные генетических исследований. Довольно часто не проводится магнитно-резонансная томография головного мозга повторно через определенное время, хотя это исследование в динамике дает четкую картину нарастания атрофических изменений, особенно заметных в мозжечке.

Несмотря на позитивную динамику в последние годы, врачи считают, что информированность неврологов о заболевании находится на недостаточном уровне. Не все регионы могут быть в достаточной мере осведомлены о доступности программы биохимической диагностики. Определение активности фермента проводится в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова». Доставка и исследование проводятся бесплатно для пациента и медицинского учреждения. Незнание этого приводит к тому, что родителям предлагается пройти исследование платно, отправка биоматериала курьерской службой иногда оплачивается отдельно за счет лечебного учреждения. Низкая осведомленность о ней-

рональном цероидном липофусцинозе 2-го типа касается не только неврологов, но и генетиков, а также специалистов магнитно-резонансной томографии в части корректной интерпретации результатов обследования.

В идеальном варианте пациент с выявленным нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа должен быть сразу направлен в специализированный экспертный центр/центры и первая консультация после установления диагноза должна проводиться врачом, который имеет опыт работы с такими детьми [3]. Родители должны получить полную информацию по заболеванию, а мультидисциплинарная команда специалистов будет наблюдать и лечить этого пациента в дальнейшем. У нас в стране есть отдельные врачи, которые могут профессионально оценить состояние пациента, провести беседу и осуществить ферментную заместительную терапию. Но мультидисциплинарный подход осуществим пока только на уровне федеральных центров (Российская детская клиническая больница) и крупных больниц (Московской городской детской клинической больницы). Целостный и мультидисциплинарный подход должен применяться к пациентам с нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа везде, где это возможно [3]. Важна также эмоциональная и психологическая поддержка семей, в том числе профессиональная.

Недостаточно часто используется Шкала клинической оценки нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа (табл. 3), которая проста в проведе-



Рис. 4. Ответы врачей на вопрос о причинах поздней диагностики нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа и позднего осуществления ферментной заместительной терапии (процент от общего числа ответов). Составлено авторами.

Fig. 4. Doctors' answers to the question about the reasons for the late diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 and the late implementation of enzyme replacement therapy (percentage of the total number of answers). Compiled by the authors



Таблица 3. Шкала клинической оценки движения и речи при заболевании нейрональным цероидным липофусцинозом 2-го типа  
 Table 3. Scale for the clinical assessment of movement and speech in neuronal ceroid lipofuscinosis type 2

Область	Оценка баллы	описание
Моторика	3	Абсолютно нормальная походка. Нет выраженной атаксии или патологических падений
	2	Может ходить самостоятельно, определяемая способностью ходить без поддержки на 10 шагов. Явная нестабильность, могут быть периодические падения
	1	Требуется сторонняя помощь для ходьбы или возможно только перемещение ползком
	0	Невозможность передвигаться
Речь	3	Очевидно нормальная речь. Понятная и соответствует возрасту. Пока не отмечено снижение речевой функции
	2	Удается определить ненормальность речи: некоторые слова понятны, пациент может формировать короткие предложения для передачи понятий, запросов или потребностей. Эта оценка означает снижение способности по сравнению с предыдущим уровнем (от индивидуального максимума, достигнутого ребенком)
	1	Едва различимая речь. Несколько понятных слов
	0	Нет понятных слов или звукообразования

нии и позволяет оценить динамику неврологического статуса пациента, в том числе при получении ферментной заместительной терапии. Шкала клинической оценки нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа разработана на основе Гамбургской шкалы оценки позднего инфантильного нейронального цероидного липофусциноза. Стандартизованную систему оценки можно применять для получения количественной оценки прогрессирования заболевания в момент постановки диагноза и с целью контроля угасания функций с течением времени [7]. В шкале выделяются 2 первичных критерия — двигательная функция и речь, дополнительно можно оценивать еще 2 вспомогательных критерия — судороги и остроту зрения.

Каждая функциональная область оценивается по шкале от 3 (норма) до 0 баллов (полное нарушение функции) [7]. Самый высокий балл при оценке моторной и речевой функций — 6 [7]. Для отслеживания прогрессирования заболевания, кроме этой шкалы, необходимо использовать повторные записи электроэнцефалографии, дневники эпилептических приступов, осмотр окулиста, повторные магнитно-резонансные томограммы и оценку когнитивных функций по соответствующим шкалам 1 раз в 6–12 мес [3].

Длительная патогенетическая терапия церлипоназой альфа также должна проводиться опытной и квалифицированной командой врачей [8]. Препарат в РФ не зарегистрирован, применяется по специальному разрешению МЗ РФ после положительного заключения консилиума федерального центра. Следует обращать внимание на соблюдение интервалов между инфузиями и недопустимость перерывов в терапии,

так как нарушение режима лечения сопровождается потенциальным риском ухудшения состояния пациента и прогрессирования симптомов нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа. Основным клинически значимым побочным эффектом ферментной заместительной терапии являются бактериальные менингиты, венитрикулиты поэтому вопросы асептики при интратекальном введении препарата чрезвычайно важны. Терапия осуществляется пожизненно, поэтому так важны различные аспекты ее безопасности и адекватной оценки ее эффективности.

### Выводы

1. Эффективность ферментной заместительной терапии при нейрональном цероидном липофусцинозе 2-го типа в значительной мере определяется ее ранним началом.

2. Для раннего начала ферментной заместительной терапии необходима информированность врачей (педиатров, неврологов, генетиков) как о самом заболевании, так и современных методах его диагностики. Определение активности фермента проводится бесплатно методом «сухого пятна», и ответ будет получен быстро. Необходимое условие для обеспечения ферментной заместительной терапией и генетическое тестирование.

3. Диагноз нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа нужно предположить у любого ребенка с задержкой речевого развития, если у него развивается неспровоцированный эпилептический приступ, могут также возникать фебрильные судороги.

4. Динамическое наблюдение ребенка с диагнозом нейронального цероидного липофусциноза 2-го типа, осуществление ферментной заместитель-

ной терапии и оценка ее эффективности должны осуществляться специально обученной мультидисциплинарной командой специалистов.

### Благодарности

Авторы статьи выражают благодарность следующим докторам-экспертам, принявшим участие в интервью: Бархатову М.В. (Красноярск), Буяновой Г.В. (Челябинск), Вялых Е.К. (Курск), Ганиной Н.В. (Новосибирск), Гукосьяну Д.И. (Краснодар), Дубковой Н.Г. (Абакан), Ермоленко Н.А.

(Воронеж), Загайновой Н.С. (Барнаул), Кондаковой О.Б. (Москва), Коталевской Ю.Ю. (Москва), Краевой Л.С. (Томск), Крыловой И.Л. (Владимир), Невмержицкой К.С. (Екатеринбург), Номеровской А.А. (Симферополь), Пагава Л.Б. (Астрахань), Печатниковой Н.Л. (Москва), Понятовой О.А. (Москва), Поснову А.А. (Оренбург), Салюковой О.А. (Томск), Сайфулиной Е.В. (Уфа), Серебренниковой Э.Б. (Пермь), Сопруновой И.В. (Астрахань), Стародубцевой Ю.Б. (Коломна), Ткачевой Н.В. (Астрахань), Шафорост А.А. (Ставрополь).

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению (2-е изд., перераб. и доп.). М.: Литтерра, 2017; 233–251. [Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. Neurometabolic diseases in children and adolescents: diagnosis and treatment approaches (2nd ed., revised and expanded). Moscow: Litterra, 2017; 233–251. (in Russ.)]
2. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста. М.: GEOTAR-Media, 2018; 160–170. [Rudenskaya G.E., Zakharova E.Y. Hereditary neurometabolic diseases of youth and adulthood. Moscow: GEOTAR-Media, 2018; 160–170. (in Russ.)]
3. Mole S.E., Schulz A., Badoe E., Berkovic S.F., de Los Reyes E.C., Dulz S. et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 185. DOI: 10.1186/s13023-021-01813-5
4. Specchio N., Ferretti A., Trivisano M., Pietrafusa N., Pepi C., Calabrese C. et al. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: Potential for Targeted Therapy. *Drugs* 2021; 81(1): 101–123. DOI: 10.1007/s40265-020-01440-7. PMID: 33242182
5. Mole S.E., Anderson G., Band H.A., Berkovic S.F., Cooper J.D., Kleine Holthaus S.M. et al. Clinical challenges and future therapeutic approaches for neuronal ceroid lipofuscinosis. *Lancet Neurol* 2019; 18(1): 107–116. DOI: 10.1016/S1474
6. Сушко В.А., Спасенников Б.А. Социология медицины: вопросы методологии. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2021; 2: 90–99 [Sushko V.A., Spasennikov B.A. Sociology of medicine: issues of methodology. *Bulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko* 2021; 2: 90–99. (in Russ.)]
7. Steinfeld R., Heim P., von Gregory H., Meyer K., Ullrich K., Goebel H.H. et al. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet* 2002; 112(4): 347–354. DOI: 10.1002/ajmg.10660. PMID: 12376936
8. Schulz A., Ajayi T., Specchio N., de Los Reyes E., Gissen P., Ballon D. et al.; CLN2 Study Group. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med* 2018; 378(20): 1898–1907. DOI: 10.1056/NEJMoa1712649

Поступила: 10.10.22

Received on: 2022.10.10

### Конфликт интересов:

Статья подготовлена на основе данных исследования, проведенного АО «Астон Консалтинг». Исследование проводилось при поддержке «БиоМарин Интернэшнл» (Москва). Е.Ю. Захарова не имеет конфликта интересов по данной статье. Е.Д. Белоусова и С.В. Михайлова получали гонорары за лекции от компании «БиоМарин Интернэшнл» (Москва).

### Conflict of interest:

The article was prepared on the basis of data from a study conducted by Aston Consulting JSC. The study was supported by BioMarine International (Moscow). E.Yu. Zakharova has no conflict of interest under this article. E.D. Belousova and S.V. Mikhailova received lecture fees from BioMarine International (Moscow).

# Клинико-генетические варианты первичной цилиарной дискинезии у детей

А.А. Новак, Ю.Л. Мизерницкий

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

## Clinical and genetic spectrum of primary ciliary dyskinesia in children

A.A. Novak, Yu.L. Mizernitskiy

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

Первичная цилиарная дискинезия — редкая генетически детерминированная патология, приводящая к хроническому воспалительному поражению респираторного тракта, органов слуха и нарушению фертильной функции. В статье представлены предварительные результаты проводимого в клинике исследования, направленного на возможность прогнозирования клинического течения заболевания в зависимости от генетических вариантов заболевания. Это позволяет при своевременной диагностике персонализировать подход к лечению детей с таким инвалидизирующим заболеванием, как первичная цилиарная дискинезия.

**Цель исследования.** Определение клинико-генетических вариантов первичной цилиарной дискинезии и выявление закономерностей развития заболевания.

**Материалы и методы.** В исследование включены дети от 0 до 18 лет с дефектом цилиарного аппарата, верифицированным посредством анализа подвижности ресничек цилиарного эпителия слизистой оболочки дыхательных путей и прошедшим исследование экзома.

**Результаты.** Выявлены характерные закономерности поражения органов мишеней, преобладающие в группе детей с нарушением фактора сборки цилии, а также в группе детей с поражением динеиновых ручек.

**Заключение.** Проведение генетического обследования у детей с подозрением на первичную цилиарную дискинезию актуально с целью не только подтверждения заболевания, но и прогнозирования его течения.

**Ключевые слова:** дети, первичная цилиарная дискинезия, клинико-генетические варианты, синдром Картагенера, обратное расположение внутренних органов, тугоухость.

**Для цитирования:** Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-генетические варианты первичной цилиарной дискинезии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(1): 39–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-39-38

Primary ciliary dyskinesia is a rare genetically determined pathology that leads to chronic inflammatory damage to the respiratory tract, hearing organs and impaired fertility. This article presents the preliminary results of a study conducted in the clinic aimed at the possibility of predicting the clinical course of the disease depending on the genetic variants of the disease, which enables, with timely diagnosis, personalizing the approach to the treatment of children with such a disabling disease as primary ciliary dyskinesia.

**Purpose.** To determine the clinical and genetic variants of primary ciliary dyskinesia, and to identify patterns of disease development. **Material and methods.** The study included children from 0 to 18 years old with a verified defect of the ciliary apparatus, by analyzing the mobility of the cilia of the ciliary epithelium of the mucous membrane of the respiratory tract, and who underwent a next generation sequencing exome study.

**Results.** The study revealed characteristic patterns of target organ damage, prevailing in a group of children with impaired cilia assembly factor, as well as in a group of children with damaged dynein arms.

**Conclusion.** Thus, conducting a genetic examination in children with suspected primary ciliary dyskinesia is relevant not only to confirm the disease, but also to predict the course of the disease.

**Key words:** children, primary ciliary dyskinesia, clinical genetic variants, Kartagener's syndrome, reverse position of internal organs, hearing loss.

**For citation:** Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. Clinical and genetic spectrum of primary ciliary dyskinesia in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(1): 39–38 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-39-38

© Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л., 2023

Адрес для корреспонденции: Новак Андрей Александрович — мл. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-9398-2215 e-mail: drnovakaa@yandex.ru

Мизерницкий Юрий Леонидович — заслуженный работник здравоохранения РФ, д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, засл. работник здравоохранения РФ, ORCID: 0000-0002-0740-1718 127412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Первичная цилиарная дискинезия — редкое генетически детерминированное заболевание из группы цилиопатий, в основе которого лежит дефект ультраструктуры ресничек эпителия респираторного тракта и аналогичных им структур (жгутики сперматозоидов, ворсины фаллопиевых труб, эпендимы желудочков и др.), приводящий к нарушению их двигательной функции. Первичная цилиарная дискинезия характеризуется поражением всех отделов респираторного тракта с формированием хронического воспалительного процесса, а также нарушением фертильности (бесплодие,

преимущественно мужское, эктопические беременности у женщин). Около 50% пациентов с первичной цилиарной дискинезией имеют полное или неполное обратное расположение внутренних органов [1–3].

Первичная цилиарная дискинезия — редкое заболевание, распространенность которого колеблется от 1:2200 до 1:60 000. Широкий разброс данного показателя может быть обусловлен как различиями в критериях диагностики и технических аспектами его расчета, так и популяционными особенностями (географической локализацией различных видов мутаций, частотой кровнородственных браков и т.д.). Так, среди европейских стран самая высокая распространенность на Кипре, 1:9000, а самая низкая — в Эстонии и Болгарии, 1:60 000 детей [2].

В клинической картине у пациентов с первичной цилиарной дискинезией на первый план выступает ранняя манифестация симптомов тотального поражения респираторной системы. Типичные патологические проявления: влажный кашель с гнойной мокротой, яркая картина физикальных изменений в виде множества рассеянных разнокалиберных хрипов в легких, дыхательная недостаточность, рецидивирующий характер инфекций верхних и нижних дыхательных путей, беспокоящих уже с первых суток жизни. В частности, ранним проявлением первичной цилиарной дискинезии может быть неонатальный респираторный дистресс-синдром неясного генеза [3, 4]. Степень тяжести и проявления данного нарушения могут варьировать от транзиторного тахипноэ, начинающегося вскоре после рождения и самостоятельно разрешающегося в течение 5–7 дней, вплоть до длительной кислородозависимости в течение нескольких недель [4]. Первым проявлением, указывающим на наличие первичной цилиарной дискинезии в неонатальном периоде, может служить также пневмония или пневмоторакс [5].

В настоящее время нет единого метода — «золотого стандарта» диагностики первичной цилиарной дискинезии, диагноз устанавливается на основании характерной клинической картины в сочетании с результатами специальных исследований, к которым относятся следующие:

- оценка уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе [6];
- оценка подвижности цилиарного эпителия путем высокоскоростного видеоассистированного микроскопического анализа, при котором анализируется частота и паттерн биения ресничек в биоптате из полости носа или бронха [7];
- электронная микроскопия биоптата из полости носа или бронха либо сперматозоида (для выявления аномалий их строения) [8];
- высокого разрешения иммунофлуоресцентный анализ цилиарного эпителия [9];
- медико-генетическое обследование.

Ввиду трудностей в подходе к диагностике и субъективности методов верификации заболевания, отсутствия стандартизированных критериев постановки диагноза, особенно при получении пограничных значений обследования, именно молекулярно-генетические методы постепенно приобретают решающее значение в верификации диагноза первичной цилиарной дискинезии.

В настоящее время мутации, вызывающие первичную цилиарную дискинезию, идентифицированы в 47 генах. Данные мутации возможно сгруппировать по тем структурам, которые они кодируют, либо по процессам сборки цилии. Таким образом, выделяют мутации в генах, кодирующих белки динеиновых ручек, радиальных спиц, центрального аппарата, нексиновых связок (см. рисунок), и белки, обуславливающие нормальную сборку ресничек.

Динеиновые ручки в подвижных ресничках представляют собой двуглавые структуры, содержащие две тяжелые цепи динеина (ДНС),  $\gamma$  и  $\beta$ , а также две

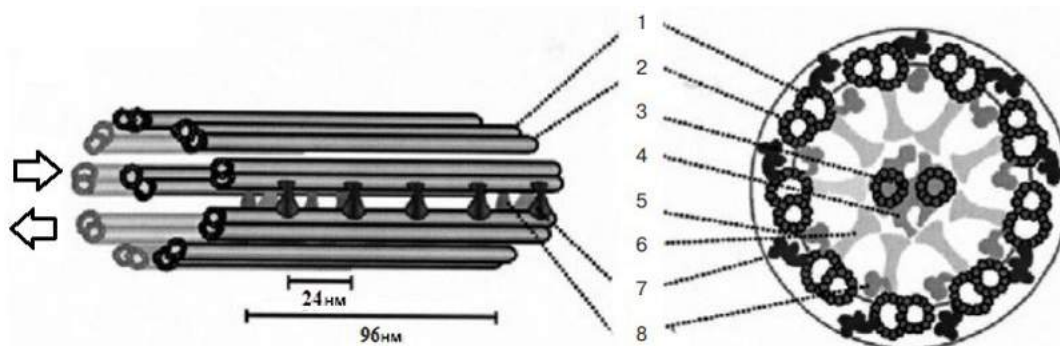


Рисунок. Структура аксонемы реснички в норме (цит. по [2]).

1 — микротрубочки А; 2 — микротрубочки В; 3 — центральная пара; 4 — оболочка центральной пары; 5 — нексиновая связка; 6 — радиальная спица; 7 — наружные динеиновые ручки; 8 — внутренние динеиновые ручки.

Figure. Structure diagram of the axoneme of cilia [2].

1 — microtubules A; 2 — microtubules B; 3 — central pair; 4 — covering of central pair; 5 — nexin link; 6 — radial spoke; 7 — outer dynein arms; 8 — inner dynein arms.



промежуточные легкие цепи [10]. В эпителиальных клетках, выстилающих дыхательные пути,  $\gamma$ -DHC кодируется только *DNAH5* (Dynein Axonemal Heavy Chain), тогда как  $\beta$ -DHC кодируется одним из двух генов: *DNAH11* или *DNAH9*. Внешние динеиновые ручки (ODA), содержащие тяжелую цепь аксонемы динеина 11  $\beta$ -DHC (кодируемую геном *DNAH11*), присутствуют в проксимальной части ресничек (ODA тип 1), в то время как внешние динеиновые ручки, содержащие тяжелую цепь аксонемы динеина 9 (кодируемую геном *DNAH9*), пристыкованы к дистальной части ресничек (ODA тип 2) [11]. Из этих трех вариантов мутаций динеина варианты в *DNAH5* вызывают самые тяжелые изменения в паттернах биения ресничек, в то время как мутации в *DNAH9* приводят к самым мягким изменениям [12]. Реснички респираторных эпителиальных клеток у пациентов с мутациями в *DNAH5* либо неподвижны, либо имеют низкую активность [13]. Мутации в *DNAH11*, наоборот, только снижают амплитуду биений ресничек и увеличивают их частоту [14]. При этом мутации *DNAH9* характеризуются изменением изгиба дистальной части ресничек без особого влияния на характер их биения [12].

Исследование клеток респираторного эпителия с помощью просвечивающей электронной микроскопии показало, что ODA отсутствуют по всей длине ресничек у пациентов с мутациями в гене *DNAH5*, а при мутации в *DNAH9* — только в дистальной части ресничек [12, 13]. В случае мутаций в *DNAH11* ультраструктурные дефекты ODA не могут быть обнаружены с помощью классической просвечивающей электронной микроскопии [15]. Реснички с отсутствующими или укороченными ODA также служат характерным признаком первичной цилиарной дискинезии, вызванной мутациями в генах *DNAI1* (Dynein Axonemal Intermediate Chain) и *DNAI2* [16].

Стыковочные белки с динеином ODA распределены регулярно, каждые 24 нм, вдоль наружных микротрубочек дублетов, за исключением дистального конца реснички [17]. В прикреплении внешних динеиновых ручек к микротрубочкам участвует набор белков, образующих стыковочный комплекс. Мутации в генах, кодирующих субъединицы стыковочного комплекса ODA, приводят к сборке ресничек, лишенных ODA. Полноэкзомное или полногеномное секвенирование образцов ДНК, полученных от пациентов с первичной цилиарной дискинезией, у которых исключительно отсутствуют ODA, выявило среди прочего мутации с потерей функции в следующих локусах: *CCDC114*, *CCDC151*, *ARMC4* и *TTC25* [18, 19].

Иммунофлуоресцентные исследования показали, что в клетках респираторного эпителия белки, кодируемые этими генами, локализуются в аксонемах ресничек. Мутации с потерей функции во всех перечисленных локусах имеют сходные фенотипические признаки. Исследования с помощью высокоскорост-

ной видеоассистированной микроскопии показали, что реснички, как правило, неподвижны или редко демонстрируют остаточные подергивания.

В большом проценте случаев у людей, страдающих первичной цилиарной дискинезией, характеризующейся отсутствием наружных и внутренних динеиновых ручек (по данным просвечивающей электронной микроскопии), генетические тесты не выявили мутаций в генах, кодирующих субъединицы этих структур, а обнаружили мутацию в генах, кодирующих цитоплазматические белки (называемые факторами сборки аксонемы динеина, DNAAF). Эти белки действуют как ко-шапероны во время предварительной сборки динеиновых ручек и белков, играющих роль в предварительной сборке или транспорте динеиновых ручек к ресничкам. Лица с первичной цилиарной дискинезией, вызванной мутацией в данных генах, имеют неподвижные реснички, которые либо лишены внешних и внутренних динеиновых ручек, либо имеют выраженные дефекты этих структур [20, 21].

Лица с первичной цилиарной дискинезией, вызванной мутациями в генах, кодирующих компоненты радиальных спиц, подобно лицам с мутацией белков, образующих центральный аппарат, имеют все симптомы заболевания, за исключением дефектов латерализации. Морфологически радиальные спицы напоминают заглавную букву «Т» и могут быть разделены на 3 части:

- стержень, который прикрепляется к периферическому дублету микротрубочек и тянется к центральному аппарату;
- головка, самая дистальная часть лучевой спицы, которая может взаимодействовать с выступами центрального аппарата;
- шейка, соединяющая ствол и головку.

Мутации в 5 генах, кодирующих белки радиальных спиц, ассоциированы с первичной цилиарной дискинезией. Это гены, кодирующие субъединицы головки радиальной спицы: *RSPH1*, *RSPH4A* и *RSPH9*; субъединицу стержня радиальной спицы — *RSPH3* и субъединицу шейки радиальной спицы — *RSP16* [22–26].

Высокоскоростная видеомикроскопия клеток носового эпителия у лиц, имеющих мутации в *RSPH4A* и *RSPH9*, показала, что реснички бьются с меньшей частотой и имеют аномальный характер биения (круговые движения). В случае мутаций в генах *RSPH1* и *RSPH3* реснички бьются не только с меньшей частотой, но и с уменьшенной амплитудой. Анализ с использованием классической просвечивающей электронной микроскопии показал, что более 50% поперечных сечений ресничек, по-видимому, имеют нормальную (9+2) организацию, в то время как остальные реснички лишены центрального аппарата (9+0) или имеют смещенный внешний дублет к центру реснички (8+1).

Сигнал, регулирующий биение ресничек, в норме исходит от центрального аппарата, и пока идентифи-

цированы мутации в трех генах, приводящих к развитию первичной цилиарной дискинезии, а именно в генах *HYDIN*, *SPEF2* и *CFAP221* [27–29]. У пациентов с первичной цилиарной дискинезией и мутацией в гене *HYDIN* практически не снижается частота биения ресничек, а с мутацией в генах *SPEF2* и *CFAP221* незначительное снижение частоты сопровождается дискоординацией биения с уменьшением амплитуды движения. Анализ этих ресничек с помощью просвечивающей электронной микроскопии выявил обычно нормальную (9+2) организацию строения аксонем [27, 28].

Нексиновые связки были впервые описаны как мостовидные структуры, соединяющие два соседних наружных микротубулярных дуплета [30]. Показано, что мутации в трех генах, кодирующих субъединицы нексиновых связок (*DRC1/CCDC164*, *DRC2/CCDC65* и *DRC4/GAS8*), вызывают первичную цилиарную дискинезию [31–34]. При проведении просвечивающей электронной микроскопии у людей с мутациями в данных генах не обнаруживаются явные аномалии строения ресничек, однако при тщательном изучении срезов возможно выявить отсутствие связок, сокращение числа внутренних динеиновых ручек и смещение некоторых периферических дуплетов [31]. Для идентификации таких незначительных изменений в ресничках требуется детальное исследование данных электронной микроскопии с привлечением опытного диагноста. Кроме того, следует иметь в виду, что даже у здоровых людей встречаются реснички со смещенными периферическими дуплетами, а также то, что не все нексиновые связки хорошо видны на поперечных срезах ресничек (в большинстве случаев на них можно обнаружить только от 1 до 4 нексиновых связок) [35].

Несмотря на трудность детекции аномалий в нексиновых связках, мутации в этих генах вызывают явные изменения биения ресничек. Микроскопия цилиарного эпителия у пациентов с мутацией в генах *CCDC164* или *CCDC65* показывает, что у лиц с первичной цилиарной дискинезией реснички бьются с более высокой частотой, чем у здоровых людей [32]. Более того, реснички кажутся ригидными и гиперкинетическими, а амплитуда их биений слегка снижена [31].

Мутации генов белков *MCIDAS* (белки клеточного цикла, ассоциированный с мультицилиевой дифференцировкой и синтезом ДНК) и *CCNO* (циклин O) значительно снижают количество собранных ресничек. У лиц с мутациями в этих генах нарушения мукоцилиарного клиренса аналогичны мутациям у лиц, страдающих первичной цилиарной дискинезией. Детальный анализ клеток респираторного эпителия, полученных при биопсии, показал, что у лиц с мутацией гена *MCIDAS* количество базальных телец значительно снижено, а среди тех, что имеются в клетке, некоторые базаль-

ные тельца не прилегают к апикальной поверхности клетки. Вследствие этого респираторные эпителиальные клетки лишены ресничек или редко имеют только 1–2 реснички. Более того, собранные реснички неподвижны и лишены их ключевых белков, таких как *CCDC39* и *DNAH5* [36]. Сходные, смещенные и менее многочисленные базальные тельца наблюдаются в клетках респираторного эпителия, полученных при биопсии от людей с мутациями гена белка *CCNO*, но в этом случае собранные редкие реснички имеют нормальную ультраструктуру и характер биения [37]. Таким образом, различные варианты первичной цилиарной дискинезии имеют ряд четких морфологических особенностей, которые проявляются в морфофункциональных характеристиках работы цилии, что влияет на клиническую картину заболевания у ребенка.

**Цель исследования:** определение клинико-генетических вариантов первичной цилиарной дискинезии для повышения эффективности диагностики, раннего выявления и возможности прогнозирования течения заболевания.

#### Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены 50 детей с первичной цилиарной дискинезией, средний возраст которых на момент обследования составил 6,8 [5,64; 8,13] года, из них 60% (30/50) девочек и 40% (20/50) мальчиков, находившихся в отделении пульмонологии НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева с 2019 по 2022 г. Средний возраст дебюта заболевания составил 5,3 [0,49; 10,17] мес, средний возраст установления диагноза — 58,2 [40,98; 75,45] мес. В анализируемой группе 42% (21/50) детей имели обратное расположение внутренних органов, т.е. синдром Картагенера. У этих детей отмечался более ранний возраст верификации заболевания, составивший в среднем 19,8 [8,2; 31,47] мес.

На основании результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований была диагностирована первичная цилиарная дискинезия. В зависимости от генов, варианты которых были выявлены у пациентов, сформированы следующие группы:

1-я — 17 детей с патологическими вариантами генов, кодирующих динеиновые ручки. В эту группу входили пациенты, имеющие патогенные и, вероятно, патогенные варианты генов, кодирующих белки динеиновых ручек (*DNAH11*, *DNAH3*, *DNAH5*, *DNAI2*, *CCDC114*);

2-я — 11 детей с патологическими вариантами генов, кодирующих процесса сборки цилии (pre-assembling factor). В эту группу входили пациенты, имеющие патогенные и, вероятно, патогенные варианты генов, кодирующих белки предварительной сборки цилии (*CCNO*, *CFAP300*, *DNAAF1*, *MSIDAS*, *PIH1D3*, *ZMYND10*);

3-я — 7 детей с патологическими вариантами генов, кодирующих центральную пару микротрубочек (central complex). В эту группу входили паци-

енты, имеющие патогенные и вероятно патогенные варианты генов, кодирующих белки центрального комплекса и сочетанных с ними структур (*HYDIN*, *CCDC39*, *DRC1*, *RSPH1*);

4-я — 15 детей с биаллельными вариантами генов, ответственных за развитие первичной цилиарной дискинезии. В эту группу входили пациенты, у которых не удалось верифицировать гомозиготные варианты генов ответственных за развитие первичной цилиарной дискинезии.

**Критерии включения:** диагноз первичной цилиарной дискинезии, установленный в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению первичной цилиарной дискинезии, а также наличие добровольного информированного согласия законного представителя на включение в настоящее исследование [2, 3].

**Критерии исключения:** возраст старше 18 лет на момент обследования, а также отсутствие добровольного информированного согласия законного представителя на включение в настоящее исследование.

Пациентам проводили клинико-диагностическое обследование в виде спирометрии и бодиплетизмографии на аппарате Jaeger type masterscreen-body, компьютерную томографию с применением аппарата Philips MX16, аудиологическое исследование на аппарате TymStar Pro по протоколу Tym226Hz, молекулярно-генетическое исследование в виде полноэкзомного секвенирования и анализ полученных данных с помощью модифицированного биоинформатического алгоритма, разработанного в НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева. Секвенирование полного экзона выполняли с помощью платформы HiSeq 1500 (Illumina), также набора экзомного обогащения — SureSelect Clinical Research Exome Enrichment Kit. Оценку качества необработанных данных секвенирования осуществляли с помощью алгоритма FastQC. Для удаления последовательностей с низким качеством и обрезания адаптерных последовательностей использовали программные пакеты Trimmomatic и SeqPurge, в то время как картирование рядов на референсный геном человека сборки GRCh38 проводили с помощью программного пакета bwa. Программа GATK4 была использована для удаления продуктов ПЦР и оптических дубликатов, а также в целях выявления однонуклеотидных генетических вариантов, коротких инсерций и делеций. Аннотация полученных генетических вариантов была проведена с помощью программы ENSEMBL-VEP. Обнаруженные генетические варианты были классифицированы в соответствии с рекомендациями ACMG.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0.1011 (Stat Soft Inc., США). Данные представлены в виде *Me* [Q1; Q2], где *Me* — медиана, [Q1; Q2] — первый и третий квартили.

## Результаты и обсуждение

Комплексное обследование пациентов с первичной цилиарной дискинезией позволило провести оценку структурных и функциональных нарушений в органах, непосредственно вовлеченных в патологический процесс, в соответствии с генетическим вариантом заболевания. В связи с этим проводился анализ данных, полученных в ходе компьютерной томографии органов грудной клетки, оценки функции внешнего дыхания, а также оценки состояния ЛОР-органов.

Инструментальная оценка структурного состояния органов дыхания проводилась на основе компьютерно-томографического исследования органов грудной полости. У пациентов с первичной цилиарной дискинезией выявлено преимущественное поражение средних и нижних долей легких, что проявлялось субсегментарными ателектазами, перибронхиальными уплотнениями, выраженными бронхоэктазами [38]. У всех детей с первичной цилиарной дискинезией, вне зависимости от клинико-генетического варианта, определялись признаки хронического бронхита, что соответствует данным зарубежных источников [39]. Самой распространенной локализацией ателектазов легких была средняя доля правого легкого (при *situs viscerum inversus* — леворасположенного легкого). Всего эти изменения были верифицированы у 46,6% ( $n=21$ ) детей, из них у 95% ( $n=20$ ) указанные изменения преобладали в области средней доли легкого.

Бронхоэктазы были верифицированы у 17,7% ( $n=8$ ) обследованных детей. При этом определялись цилиндрические, мешотчатые и смешанные бронхоэктазы. В 1-й группе детей бронхоэктазы выявлены у 25% ( $n=4$ ), во 2-й группе — только у 9% ( $n=1$ ), в 3-й группе — у 20% ( $n=1$ ), в 4-й группе — у 21,5% ( $n=3$ ). Имеется недостаточно информации о распространенности бронхоэктазов у детей с различными генетическими вариантами первичной цилиарной дискинезии в разном возрасте, однако, по данным М.А. Олм и соавт. [39], бронхоэктазы при компьютерной томографии выявляются у 61% этих детей.

Оценка функции внешнего дыхания проводилась посредством пульсоксиметрии, спирометрии и бодиплетизмографии. В рамках анализа представлялось целесообразным полученный массив данных визуализировать в виде диапазона распределения значений. Дети всех групп по данным пульсоксиметрии имели удовлетворительные показатели насыщения (сатурации) кислородом крови в состоянии покоя ( $SpO_2 > 95\%$ ).

Особое внимание привлекли показатели жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ), максимальной объемной скорости воздуха при выдохе 75% от форсированной жизненной емкости легких и показатели бронхиального сопротивления (см. таблицу). По данным мета-анализа 163 зарубежных исследований, проведенного

Таблица. Разброс показателей функции внешнего дыхания в анализируемых группах детей с первичной цилиарной дискинезией  
Table. Distribution of indicators of the function of external respiration in the analyzed groups of children with primary ciliary dyskinesia

Группа	ЖЕЛ		ОФВ <sub>1</sub>		МОС <sub>75</sub>		БС	
	min	max	min	max	min	max	min	max
1-я	60	120	64	124	40	92	81	151
2-я	46	98	45	96	15	73	73	184
3-я	66	89	64	97	23	79	—	—
4-я	58	92	72	102	29	121	68	144

Примечание. ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду; МОС<sub>75</sub> — максимальная объемная скорость воздуха при выдохе 75% от форсированной жизненной емкости легких; БС — бронхиальное сопротивление.

F.S. Halbeisen и соавт. [40], для детей с первичной цилиарной дискинезией характерны колебания показателей ОФВ<sub>1</sub> от 51 до 96%, составляя в среднем 75 [69; 80] %, показатели ЖЕЛ варьируют в диапазоне 66–92%, составляя в среднем 83 [78; 89] %.

При анализе отмечен широкий диапазон распределения показателей функции внешнего дыхания, однако при оценке объемных и скоростных показателей самые низкие из них отмечены во 2-й группе детей, а самой благоприятной явилась 1-я группа, в которой у отдельных детей определены показатели даже выше 100%. Для детей с первичной цилиарной дискинезией считается важной оценка максимальной объемной скорости воздуха при выдохе 75% от форсированной жизненной емкости легких; этот показатель отражает скорость воздушного потока по бронхам мелкого калибра. Самые низкие значения данного показателя отмечались во 2-й и 3-й группах обследованных больных.

Помимо поражений нижних дыхательных путей, у лиц, страдающих первичной цилиарной дискинезией, отмечаются стойкие изменения ЛОР-органов. Эти изменения проявляются в виде рецидивирующих риносинуситов, рецидивирующих отитов, прогрессирующей тугоухости. По данным M. Goutaki и соавт. [41], в детской практике у 59% больных отмечаются патологические изменения в области околоносовых пазух, а у 69% такие патологические состояния обусловили необходимость хирургического вмешательства.

Поражение ЛОР-органов у детей с первичной цилиарной дискинезией выявляется часто. Среди анализируемых детей патологические состояния околоносовых пазух выявлялись в более высоком проценте случаев, чем по данным зарубежных исследователей. В 1-й группе такие изменения отмечены у 81,25% ( $n=13$ ), во 2-й группе — у 90,9% ( $n=10$ ), в 3-й группе — у 75% ( $n=3$ ), в 4-й группе — у 78% ( $n=11$ ). Тугоухость в 1-й группе определялась у 20% детей ( $n=3$ ), во 2-й группе — у 45% детей ( $n=5$ ), в 3-й группе — 0%, в 4-й группе — у 16,6% детей ( $n=2$ ). Таким образом, при оценке патологии ЛОР-органов определялся равномерно высокий уровень патологических состояний, однако во 2-й группе изменения встречались чаще всего, что также коррелирует

с частотой развития тугоухости, которая у этих пациентов имела самый высокий уровень и была патогенетически обусловлена аномалией сборки цилий.

Как видно из полученных нами предварительных данных, даже несмотря на относительно небольшую выборку можно сделать вывод, что для детей с первичной цилиарной дискинезией характерна в преобладающем числе случаев тотальность признаков поражения как верхних, так и нижних дыхательных путей. Однако среди выделенных групп особое внимание привлекала та, в которой преобладали пациенты с более тяжелым вариантом течения заболевания и выраженными изменениями органов дыхания. Данная группа с аномалиями сборки цилий была представлена детьми, имеющими аномальное строение эпителиальных клеток дыхательных путей. Таким образом, у пациентов с указанными генетическими дефектами при оценке подвижности цилиарного эпителия определенно идентифицируют резкое сокращение числа ресничек на поверхности клеток. Реснички зачастую характеризуются нормальной активностью, однако их малое количество обуславливает особенности течения заболевания. В связи с этим указанная группа детей, по предварительным данным, имеет самые плохие показатели инструментальной оценки органов дыхания. В свою очередь, группа детей с поражением динеиновых ручек имеет наиболее благоприятный вариант течения заболевания, у них отмечаются более высокие показатели функции внешнего дыхания. К сожалению, ввиду запоздалой диагностики заболевания у этих детей успевают сформироваться ателектазы и локальные участки фиброза легочной ткани еще до момента верификации диагноза и коррекции лечения. Но при анализе характеристик течения заболевания структурные аномалии по типу ателектаза и локального фиброза не были задействованы у них в модуляции заболевания в отрицательную сторону.

Выделение клинико-генетических вариантов первичной цилиарной дискинезии позволило выявить закономерности развития заболевания в зависимости от его варианта. Данные закономерности позволяют прогнозировать более уязвимые органы-мишени, что открывает возможность предотвратить необратимые изменения.



Результаты проведенного исследования являются предварительными и продолжается набор детей для расширения базы данных, а также совершенствования и более глубокого анализа полученных результатов. Первичная цилиарная дискинезия включает большое количество генетических вариантов, а речника представляет собой сложноорганизованную структуру с большим количеством задействованных в нормальном функционировании элементов, что требует значительного массива данных для качественных и убедительных выводов. Ввиду того, что первичная цилиарная дискинезия — редкое, труднодиагностируемое заболевание, подбор и увеличение числа пациентов в национальных рамках представляет серьезную проблему, не позволяющую ускорить исследование.

### Заключение

Первичная цилиарная дискинезия — редкое заболевание, имеющее широкий спектр проявлений и степени их выраженности. Как показывают результаты проведенного нами исследования, существует

взаимосвязь генетического варианта первичной цилиарной дискинезии со степенью выраженности структурно-функциональных изменений. Это позволяет предположить будущие особенности ведения пациентов с этим заболеванием, например когда дети из групп с более высоким риском развития патологии слуха будут находиться под более пристальным контролем сурдологов в целях предотвращения формирования необратимых изменений.

### Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность врачам отделения пульмонологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Соколовой Л.В., Богорад А.Е., Зориной И.Е., Дьяковой С.Э., Захарову П.П., Шатохе П.А., Лев Н.С., врачу-рентгенологу Костюченко М.В., лаборанту-исследователю лаборатории клинической геномики и биоинформатики Смирновой А.В., врачам-генетикам Меликян Л.П., Раджабовой Г.М. за помощь и ценные советы в ходе подготовки данной статьи.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Hildebrandt F., Benzing T. Ciliopathies. *N Engl J Med* 2011; 364(16): 1533–1543. DOI: 10.1056/NEJMra1010172
- Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(5): 123–133. [Bogorad A.E., D'yakova S.E., Mizernitskiy Yu.L. Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to diagnosis and therapy. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* 2019; 64(5): 123–133. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133
- Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский совет* 2021; (1): 276–285. [Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. Primary ciliary dyskinesia: the state of the problem and prospects. *Meditsinskiy sovet* 2021; 1: 276–285. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-276-285
- Ferkol T., Leigh M. Primary ciliary dyskinesia and newborn respiratory distress. *Semin Perinatol* 2006; 30(6): 335–340. DOI: 10.1053/j.semperi.2005.11.001
- Mullowney T., Manson D., Kim R., Stephens D., Shah V., Dell S. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. *Pediatrics* 2014; 134(6): 1160–1166. DOI: 10.1542/peds.2014-0808
- Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A., Goutaki M., Behan L., Caudri D. et al. European respiratory society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2017; 49(1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016
- Sturgess J.M., Turner J.A. Ultrastructural pathology of cilia in the immotile cilia syndrome. *Perspect Pediatr Pathol* 1984; 8(2): 133–161.
- O'Callaghan C., Rutman A., Williams G.M., Hirst R.A. Inner dynein arm defects causing primary ciliary dyskinesia: repeat testing required. *Eur Respir J* 2011; 38(3): 603–607. DOI: 10.1183/09031936.00108410
- Fliegauf M., Olbrich H., Horvath J., Wildhaber J.H., Zariwala M., Kennedy M. et al. Mislocalization of DNAH5 and DNAH9 in respiratory cells from patients with primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(12): 1343–1949. DOI: 10.1164/rccm.200411-1583OC
- Loges N.T., Omran H. Dyneins (Second Edition) *Dynein Mechanics, Dysfunction and Disease*. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: 2018. Dynein dysfunction as a cause of primary ciliary dyskinesia and other ciliopathies; p. 316–355
- Fliegauf M., Olbrich H., Horvath J., Wildhaber J.H., Maimoona Z.A., Kennedy M. et al. Mislocalization of DNAH5 and DNAH9 in respiratory cells from patients with primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1343–1349. DOI: 10.1164/rccm.200411-1583OC
- Loges N.T., Antony D., Maver A., Deardorff M.A., Güleç E.Y., Gezdirici A. et al. Recessive DNAH9 loss-of-function mutations cause laterality defects and subtle respiratory ciliary-beating defects. *Am J Hum Genet* 2018; 103: 995–1008. DOI: 10.1016/j.ajhg.2018.10.020
- Omran H., Häffner K., Völkel A., Kuehr J., Ketelsen U.P., Ross U.H. et al. Homozygosity mapping of a gene locus for primary ciliary dyskinesia on chromosome 5p and identification of the heavy dynein chain DNAH5 as a candidate gene. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23: 696–702. DOI: 10.1165/ajrcmb.23.5.4257
- Schwabe G.C., Hoffmann K., Loges N.T., Birker D., Rossier C., Olbrich H. et al. Primary ciliary dyskinesia associated with normal axoneme ultrastructure is caused by DNAH11 mutations. *Hum Mutat* 2008; 29: 289–298. DOI: 10.1002/humu.20656
- Knowles M.R., Leigh M.W., Carson J.L., Davis S.D., Dell S.D., Ferkol T.W. et al. Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Mutations of DNAH11 in patients with primary ciliary dyskinesia with normal ciliary ultrastructure. *Thorax* 2012; 67: 433–441. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200301
- Pennarun G., Escudier E., Chapelin C., Bridoux A.M., Cacheux V., Roger G. et al. Loss-of-function mutations in a human gene related to *Chlamydomonas reinhardtii* dynein IC78 result in primary ciliary dyskinesia. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1508–1519. DOI: 10.1086/302683
- Nicastro D., Schwartz C., Pierson J., Gaudette R., Porter M.E., McIntosh J.R. The molecular architecture of axonemes revealed by cryoelectron tomography. *Science* 2006; 313: 944–948. DOI: 10.1126/science.1128618
- Onoufriadis A., Paff T., Antony D., Shoemark A., Micha D., Kuyt B. et al. Splice-site mutations in the axonemal outer dynein arm docking complex gene CCDC114 cause primary

- ciliary dyskinesia. *Am J Hum Genet* 2013; 92: 88–98. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.11.002
19. Wu D.H., Singaraja R.R. Loss-of-function mutations in CCDC114 cause primary ciliary dyskinesia. *Clin Genet* 2013; 83: 526–527. DOI: 10.1111/cge.12127
  20. Duquesnoy P., Escudier E., Vincensini L., Freshour J., Bridoux A.M., Coste A. et al. Loss-of-function mutations in the human ortholog of *Chlamydomonas reinhardtii* ODA7 disrupt dynein arm assembly and cause primary ciliary dyskinesia. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 890–896. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.11.008
  21. Omran H., Kobayashi D., Olbrich H., Tsukahara T., Loges N.T., Hagiwara H. et al. Ktu/PF13 is required for cytoplasmic pre-assembly of axonemal dyneins. *Nature* 2008; 456: 611–616. DOI: 10.1038/nature07471
  22. Satouh Yu., Padma P., Toda T., Satoh N., Ide H., Inaba K. Molecular characterization of radial spoke subcomplex containing radial spoke protein 3 and heat shock protein 40 in sperm flagella of the ascidian *Ciona intestinalis*. *Mol Biol Cell* 2005; 16: 626–636. DOI: 10.1091/mbc.e04–09–0784
  23. Castleman V.H., Romio L., Chodhari R., Hirst R.A., de Castro S.C.P., Parker K.A. et al. Mutations in radial spoke head protein genes RSPH9 and RSPH4A cause primary ciliary dyskinesia with central-microtubular-pair abnormalities. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 197–209. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.01.011
  24. Alsaadi M.M., Gaunt T.R., Boustred C.R., Guthrie P.A.I., Liu X., Lenzi L. et al. From a single whole exome read to notions of clinical screening: primary ciliary dyskinesia and RSPH9 p.Lys268del in the Arabian Peninsula. *Ann Hum Genet* 2012; 76: 211–220. DOI: 10.1111/j.1469–1809.2012.00704.x
  25. Jeanson L., Copin B., Papon J.F., Dastot-Le Moal F., Duquesnoy P., Montantin G. et al. RSPH3 mutations cause primary ciliary dyskinesia with central-complex defects and a near absence of radial spokes. *Am J Hum Genet* 2015; 97: 153–162. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.05.004
  26. El Khouri E., Thomas L., Jeanson L., Bequignon E., Vallette B., Duquesnoy P. et al. Mutations in dnajb13, encoding an hsp40 family member, cause primary ciliary dyskinesia and male infertility. *Am J Hum Genet* 2016; 99: 489–500. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.06.022
  27. Olbrich H., Schmidts M., Werner C., Onoufriadi A., Loges N.T., Raidt J. et al. Recessive HYDIN mutations cause primary ciliary dyskinesia without randomization of left-right body asymmetry. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 672–684. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.08.016
  28. Cindrić S., Dougherty G.W., Olbrich H., Hjeij R., Loges N.T., Amirav I. et al. Spef2- and hydin-mutant cilia lack the central pair associated protein SPEF2 aiding PCD diagnostics. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2019; 62(3): 382–396. DOI: 10.1165/rmb.2019–0086OC
  29. Bustamante-Marin X.M., Shapiro A., Sears P.R., Charng W.L., Conrad D.F., Leigh M.W. et al. Identification of genetic variants in CFAP221 as a cause of primary ciliary dyskinesia. *J Hum Genet* 2019; 65(2): 175–180. DOI: 10.1038/s10038–019–0686–1
  30. Warner F.D. Ciliary inter-microtubule bridges. *J Cell Sci* 1976; 20: 101–114
  31. Wirschell M., Olbrich H., Werner C., Tritschler D., Bower R., Sale W.S. et al. The nexin-dynein regulatory complex subunit DRC1 is essential for motile cilia function in algae and humans. *Nat Genet* 2013; 45: 262–268. DOI: 10.1038/ng.2533
  32. Horani A., Brody S.L., Ferkol T.W., Shoseyov D., Wasserman M.G., Ta-shma A. et al. CCDC65 mutation causes primary ciliary dyskinesia with normal ultrastructure and hyperkinetic cilia. *PLoS One* 2013; 26: e72299. DOI: 10.1371/journal.pone.0072299
  33. Olbrich H., Cremers C., Loges N.T., Werner C., Nielsen K.G., Marthin J.K. et al. Loss-of-Function GAS8 Mutations Cause Primary Ciliary Dyskinesia and Disrupt the Nexin-Dynein Regulatory Complex. *Am J Hum Genet* 2015; 97: 546–554. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.08.012
  34. Jeanson L., Thomas L., Copin B., Coste A., Sermet-Gaudelus I., Dastot-Le Moal F. et al. Mutations in Gas8, a gene encoding a nexin-dynein regulatory complex subunit, cause primary ciliary dyskinesia with axonemal disorganization. *Hum Mutat* 2016; 37: 776–785. DOI: 10.1002/humu.23005
  35. Carlen B., Lindberg S., Stenram U. Absence of nexin links as a possible cause of primary ciliary dyskinesia. *Ultrastruct Pathol* 2003; 27: 123–126. DOI: 10.1080/01913120309930
  36. Boon M., Wallmeier J., Ma L., Loges N.T., Jaspers M., Olbrich H. et al. MCIDAS mutations result in a mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia. *Nat Commun* 2014; 5: 4418. DOI: 10.1038/ncomms5418
  37. Wallmeier J., Al-Mutairi D.A., Chen C.T., Loges N.T., Pennekamp P., Menchen T. et al. Mutations in CCNO result in congenital mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia. *Nat Genet* 2014; 46: 646–651. DOI: 10.1038/ng.2961
  38. Tadd K., Morgan L., Rosenow T., Schultz A., Susanto C., Murray C., Robinson P. CF derived scoring systems do not fully describe the range of structural changes seen on CT scans in PCD. *Pediatric Pulmonology*, 2019; 54(4): 471–477. DOI: 10.1002/ppul.24249
  39. Olm M.A., Caldini E.G., Mauad T. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J Bras Pneumol* 2015; 41(3): 251–263. DOI: 10.1590/S1806–3713201500004447
  40. Halbeisen F.S., Jose A., de Jong C., Nyilas S., Latzin P., Kuehni C.E. et al. Spirometric indices in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res* 2019; 5(2): 00231–2018. DOI: 10.1183/23120541.00231–2018
  41. Goutaki M., Lam Yu.T., Alexandru M., Anagiotos A., Armenogot M., Bequignon E. et al. Study protocol: the ear-nose-throat (ENT) prospective international cohort of patients with primary ciliary dyskinesia (EPIC-PCD). *BMJ Open* 2021; 11(10): e051433. DOI: 10.1136/bmjopen-2021–051433

Поступила: 16.11.22

Received on: 2022.11.16

Исследование выполнено в рамках Госзадания №200079056 «Разработка программного конвейера для специализированной биоинформатической обработки сложных регионов генома при анализе данных секвенирования NGS пациентов с редкими наследственными заболеваниями и оценка эффективности его применения» (рег.№ НИОКТР 121040600401-5).

Конфликт интересов:

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

This study was carried out within the framework of State Assignment No. 200079056 “Development of a software pipeline for specialized bioinformatic processing of complex regions of the genome in the analysis of NGS sequencing data of patients with rare hereditary diseases and evaluation of the effectiveness of its application” (Reg. No. NIOKTR 121040600401-5).

Conflict of interest:

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

# Клиническая эффективность антилейкотриеновой терапии у детей с острыми бронхитами

Ю.Л. Мизерницкий<sup>1</sup>, И.Н. Гаймоленко<sup>2</sup>, А.И. Марковская<sup>2</sup>, Н.Л. Потапова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия

## Clinical efficacy of antileukotriene therapy in children with acute bronchitis

Yu.L. Mizernitskiy<sup>1</sup>, I.N. Gaymolenko<sup>2</sup>, A.I. Markovskaya<sup>2</sup>, N.L. Potapova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Повторные эпизоды бронхообструкции у детей дошкольного возраста — один из важных факторов риска развития бронхиальной астмы.

Цель исследования. Изучение клинико-иммунологической характеристики детей с острыми бронхитами и определение клинической эффективности курсовой противовоспалительной терапии.

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное когортное исследование включены пациенты 1–5 лет с острым бронхитом (основная группа,  $n=109$ ): подгруппы с острым простым бронхитом ( $n=34$ ) и острым обструктивным бронхитом ( $n=75$ ). Группу сравнения составили дети II группы здоровья ( $n=29$ ). Использованы клинико-anamnestические и лабораторные методы. Пациенты с положительным API (Asthma Predictive Index) принимали монтелукаст в дозе 4 мг перорально однократно в сутки курсом 3 мес (контрольные точки — в 1 и 3 мес), пациенты группы сравнения — симптоматическую терапию при острой респираторной инфекции. Конечная точка исследования — отсутствие бронхообструкции. Эффективность применения монтелукаста оценивалась путем расчета клинического индекса, коэффициента эффективности.

Результаты. Установлено статистически значимое преобладание интоксикационных симптомов у пациентов с острым бронхитом ( $p=0,02$ ), признаков дыхательной недостаточности ( $p<0,001$ ) и периферической эозинофилии — у детей с обструктивным бронхитом ( $p=0,02$ ). У пациентов с обструктивным бронхитом в этиологии статистически значимо превалировал риновирус, у пациентов с простым бронхитом — респираторно-синцитиальный вирус ( $p=0,02$ ). Цитокиновый профиль пациентов с обструктивным бронхитом характеризуется снижением уровней макрофагальных белков воспаления ( $p=0,01$ ) и интерлейкина-8 ( $p=0,048$ ). Пролонгированный курс монтелукаста у детей с положительным API статистически значимо уменьшает тяжесть течения последующих острых респираторных инфекциях, снижает частоту обструкции бронхов и риск формирования бронхиальной астмы ( $p<0,001$ ).

Заключение. Оценка результатов терапии монтелукастом продемонстрировала клиническую эффективность у пациентов с положительным индексом API.

**Ключевые слова:** дети, острый бронхит, бронхообструктивный синдром, бронхиальная астма, монтелукаст.

**Для цитирования:** Мизерницкий Ю.Л., Гаймоленко И.Н., Марковская А.И., Потапова Н.Л. Клиническая эффективность антилейкотриеновой терапии у детей с острыми бронхитами. Росвестн перинатологии и педиатрии 2023; 68:(1): 47–55. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-47-55

Recurrent episodes of bronchial obstruction in preschool children are one of the important risk factors for the development of bronchial asthma.

**Purpose.** The study aimed at investigating the clinical and immunological characteristics of children with acute bronchitis and to determine the clinical effectiveness of course anti-inflammatory therapy.

**Material and methods.** The study was a single-center prospective cohort, including 1–5-year-old patients with acute bronchitis (main group,  $n = 109$ ): a group with acute simple bronchitis ( $n = 34$ ) and acute obstructive bronchitis ( $n = 75$ ). Reference group: children of health group 2 ( $n = 29$ ). Clinical and anamnestic and laboratory methods were used. Patients with a positive API (Asthma Predictive Index) were administered montelukast at a dose of 4 mg orally once a day for 3 months (control points at 1 and 3 months), reference patients received symptomatic therapy for respiratory infection. The end point of the study is the absence of bronchial obstruction. The effectiveness of the use of Montelukast was evaluated by calculating the clinical index, efficiency coefficient.

**Results.** A statistically significant predominance of intoxication symptoms was found in patients with acute simple bronchitis ( $p = 0.02$ ), signs of respiratory failure ( $p < 0.001$ ), and peripheral eosinophilia — in children with acute obstructive bronchitis ( $p = 0.02$ ). In etiology, rhinovirus significantly prevailed in patients with bronchial obstruction, and RS virus prevailed in patients with acute simple bronchitis ( $p = 0.02$ ). The cytokine profile of patients with acute obstructive bronchitis is characterized by a decrease in the levels of macrophage inflammatory proteins ( $p = 0.01$ ) and IL-8 ( $p = 0.048$ ). A prolonged course of montelukast in children with a positive API significantly reduces the severity of subsequent acute respiratory infections, reduces the frequency of bronchial obstruction and the risk of bronchial asthma ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Evaluation of the results of montelukast therapy demonstrated clinical efficacy in patients with a positive API index.

**Key words:** children, acute bronchitis, bronchial obstructive syndrome, bronchial asthma, montelukast.

**For citation:** Mizernitskiy Yu.L., Gaymolenko I.N., Markovskaya A.I., Potapova N.L. Clinical efficacy of antileukotriene therapy in children with acute bronchitis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(1): 47–55 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-47-55



**О**стрый бронхит — распространенное заболевание детского возраста, которое наиболее часто служит причиной госпитализации каждого третьего ребенка до достижения 3-летнего возраста. Имеющиеся разногласия в определении значимых диагностических и тактических шагов связаны с персистирующими симптомами бронхиальной обструкции [1, 2].

Термин «острый обструктивный бронхит» обычно обозначает вирусную инфекцию нижних дыхательных путей с обструкцией дыхательных путей. Не всегда легко провести дифференциальную диагностику между эпизодическими, вирус-индуцированными обструктивными бронхитами и бронхиальной астмой у детей первых 5 лет жизни [1]. В возникновении бронхиальной астмы большую роль играет сложное взаимодействие между факторами окружающей среды и генетической предрасположенностью [3]. Активное обсуждение целесообразности проведения фармакологической противовоспалительной терапии в детстве с целью предотвращения развития бронхиальной астмы в настоящее время весьма актуально.

Известно, что в патогенезе острого бронхита играют роль местные и системные (клеточные) иммунные реакции. Изменчивость индивидуальных иммунных реакций представляет собой основу для течения болезни различной степени тяжести [4]. Воспаление бронхов приводит к нестабильности и разрушению клеточных мембран, что запускает процесс образования цистеиниловых лейкотриенов из арахидоновой кислоты (CysLT) [5–7]. Противовоспалительные эффекты, опосредованные лейкотриенами, реализуются в виде гиперреактивности бронхов, гиперпродукции слизи, отека слизистой оболочки, увеличения сосудистой проницаемости и привлечения клеток как врожденной, так и адаптивной иммунной систем [6, 8].

Монтелукаст обладает высокой селективностью в отношении лейкотриеновых рецепторов, связывающих лейкотриены C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> и E<sub>4</sub>, дает противовоспалительные эффекты за счет уменьшения

отека дыхательных путей, бронходилатации, подавления хемотаксиса моноцитов человека, индуцированного MCP-1/CCL2 (monocyte chemoattractant protein-1 — моноцитарный хемоаттрактантный белок-1) [9]. Австралийское руководство по бронхиальной астме (Australian Asthma Handbook; 2016) рекомендует монтелукаст (2–4-недельный курс) в качестве терапии первой линии у детей в возрасте 2–5 лет с интермиттирующей бронхиальной астмой или эпизодическими вирусными хрипами (episodic viral wheeze) [10]. В исследовании J.A. Castro-Rodriguez и соавт. [11], посвященном применению монтелукаста у 549 детей дошкольного возраста с инфекционной бронхиальной обструкцией, установлено, что его курсовой прием на 1/3 снижает частоту развития обструктивного бронхита. Таким образом, имеются все патогенетические обоснования целесообразности профилактического применения монтелукаста при бронхиальной обструкции у детей [5, 6]. Однако в Российской Федерации такие целенаправленные исследования не проводились. Вопросы риска формирования бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с острыми бронхитами, а также разработка профилактических мероприятий при рекуррентном бронхообструктивном синдроме остаются актуальными и имеют большое практическое значение.

**Цель исследования:** изучение клинико-иммунологической характеристики детей с острыми бронхитами и определение клинической эффективности курсовой противовоспалительной терапии.

### Характеристика детей и методы исследования

**Дизайн исследования:** одноцентровое проспективное когортное. В исследовании участвовали дети, проживающие в г. Чите. Работа выполнена на базе отделения пульмонологии ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» г. Читы, Детского поликлинического отделения №3 ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы», ФГБОУ ВО ЧГМА МЗ РФ в период с сентября 2017 г. по июнь 2019 г. Исследование одобрено ЛЭК ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», протокол №86 от 01.11.2017 г.

Объектом исследования были 109 детей в возрасте 2,8 [2,0; 3,7] года, 64 (58,7%) мальчиков, 45 (41,3%) девочек. Критерии включения в основную группу: 1) возраст от 1 до 5 лет; 2) установленный диагноз острого бронхита; 3) подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Контрольная группа включала 29 детей II группы здоровья в возрасте 3,6 [2,8; 4,1] года: 14 (48,3%) мальчиков, 15 (51,7%) девочек. Критерии включения в группу контроля: 1) возраст от 1 до 5 лет; 2) отсутствие предшествующих исследованию острых респираторных инфекций и бактериальных инфекций  $\geq 30$  дней.

В зависимости от формы острого бронхита пациенты были разделены на 2 подгруппы:

© Коллектив авторов, 2023

**Адрес для корреспонденции:** Мизерницкий Юрий Леонидович — засл. работник здравоохранения РФ, д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0740-1718  
127412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Гаймоленко Инесса Никандровна — д.м.н., проф. Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-8771-5230

Марковская Анжелика Игоревна — к.м.н., асс. кафедры педиатрии Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-1796-2711

e-mail: anzhelika\_petrova\_1992@mail.ru

Потапова Наталья Леонидовна — к.м.н., зав. каф. поликлинической педиатрии Читинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000-0002-9670-9211

672000 Чита, ул. Горького, д. 39 А



– подгруппа из 75 пациентов с острым обструктивным бронхитом: 43 (57,3%) мальчика, 32 (42,7%) девочки в возрасте 2,8 [1,9; 3,8] года;

– подгруппа из 34 детей с острым простым бронхитом: 21 (61,8%) мальчик, 13 (38,2%) девочек в возрасте 2,8 [2,0; 3,7] года.

Критериями включения в группу с острым простым и острым обструктивным бронхитом было наличие верифицированного диагноза. Поскольку частота эпизодов бронхообструкции  $\geq 3$  служит диагностическим значением индекса API (Asthma Predictive Index), пациенты из подгруппы с острым обструктивным бронхитом были распределены дополнительно в 2 подгруппы:

1-я подгруппа — 32 ребенка с анамнезом менее 3 эпизодов вирусиндуцированной бронхиальной обструкции за прошедшие 12 мес (возраст 2,8 [1,9; 3,7] года), из них 16 (50%) мальчиков, 16 (50%) девочек;

2-я подгруппа — 43 ребенка, имеющие 3 и более эпизодов бронхиальной обструкции на фоне острой респираторной инфекции в течение предшествующего года (возраст 2,9 [2,0; 3,9] года): 27 (62,8%) мальчиков, 16 (37,2%) девочек.

Различие по полу и возрасту в данных подгруппах статистически незначимо ( $p=0,3$  и  $p=0,7$  соответственно).

Критерии исключения (для всех групп): 1) несоответствие возрасту и диагнозу; 2) наличие хронических заболеваний, врожденных аномалий развития органов и систем; 3) отказ от участия в исследовании. Протокол исследования включал последовательные этапы:

- сбор анкетных данных у родителей пациентов;
- оценку объективного статуса больных;
- уточнение этиологии заболевания — исследование носоглоточных мазков на РНК респираторно-синцитиального вируса; РНК метапневмовируса; РНК вирусов парагриппа 1, 2, 3, 4-го типов; РНК коронавируса (OC43, 229E, NL63, HKU1), РНК риновирусов; ДНК аденовируса («ОРЗ ВирусКомплекс»);

- исследование концентрации цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ) и хемокинов (CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 $\alpha$ , CCL4/MIP-1 $\beta$ , CCL5/RANTES, CCL11/эотаксин, CXCL1/GRO $\alpha$ , CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC) в сыворотке крови (1–2-й день пребывания в стационаре) (Multiplex — Human anti-Virus Response panel и Human Proinflammatory Chemokine Panel).

Потенциальный риск развития астмы оценивали методом опроса при помощи русскоязычной версии опросника «Asthma Prediction Tool» у 62 (82,7%) родителей пациентов с обструктивным бронхитом и 28 (82,4%) родителей пациентов с простым бронхитом [12]. Интервьюирование родителей проводили в начале исследования, контрольное интервьюирование для сопоставления частоты манифестации бронхиальной астмы выполнено через 18 мес.

На итоговом этапе у 50 пациентов с положительным индексом API предрасположенности к бронхиальной астме (возраст 2–5 лет) проведена оценка клинической эффективности профилактического приема блокатора лейкотриеновых рецепторов — монтелукаста через 1 и 3 мес, режим приема препарата монтелукаст: по 1 таблетке (4 мг) 1 раз в день перорально курсом 3 мес. Один ребенок исключен из исследования в связи с неблагоприятной реакцией в виде раздражительности. Пациенты группы сравнения (20 детей) в периоды острой респираторной инфекции получали симптоматическую терапию. Критерии эффективности терапии: кратность и длительность острых респираторных инфекций в днях, частота возникновения симптомов бронхообструкции в обеих группах. Путем балльной оценки симптомов острой респираторной инфекции проведен расчет клинического индекса — КИ (табл. 1).

По истечении периода наблюдения (90 дней) в основной группе оценивали клинические проявления острой респираторной инфекции с повторным расчетом КИ, разность которого до и после лечения отражала коэффициент эффективности (табл. 2). Конечная точка исследования — сокращение продолжительности острой респираторной инфекции, уменьшение частоты и выраженности кашля, снижение частоты обструкции бронхов.

Статистическая обработка полученных данных проведена методами описательной и непараметрической статистики (Microsoft Excel 2007, Statistica v.10.0). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов между 25-м и 75-м процентилем (*Me* [25; 75]), средних значений: среднего арифметического (*M*) и стандартного отклонения (*SD*). Статистическая значимость различий между двумя несвязанными группами определяли непараметрическим критерием U Манна–Уитни, при сравнении двух зависимых групп использован критерий Т Вилкоксона. Качественную оценку межгрупповых различий проводили с использованием критерия  $\chi^2$ , при сравнении двух зависимых групп использовался критерий Мак-Немара. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Методом отношения шансов (ОШ) определены наиболее значимые факторы риска развития острой обструкции (фактор значим при ОШ  $> 1$ ). Прогностическая ценность логит-модели, полученной в результате пошагового регрессионного анализа предикторов бронхиальной астмы, оценена методом ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) и определением AUC (Area Under Curve).

## Результаты

Некоторые результаты настоящего исследования были опубликованы ранее и освещали вопросы факторов риска, иммунологическую характеристику и оценку клинической эффективности примене-

ния монтелукаста [13–15]. Согласно полученным результатам статистически значимые неблагоприятные факторы развития острой обструкции представлены в табл. 3.

Следует отметить, что факторы, повышающие вероятность повторных эпизодов обструкции, а значит, и риск развития бронхиальной астмы, можно разделить на 2 направления (табл. 4). Первое направление — семейная атопия, значимая уже при первом и последующих эпизодах обструкции, второе направление — патология лимфоглоточного кольца (хронический аденоидит), что позволило нам предположить заинтересованность вирусно-бактериальной конта-

минации в формировании персистирующих симптомов обструкции бронхов [16–18].

Начало проявления симптомов в 1-й и 2-й подгруппах, различавшихся по числу эпизодов бронхиальных обструкций, было примерно одинаковым: острое начало преобладало у 74,7 и 67,6% детей соответственно ( $p=0,4$ ), у остальных пациентов клинические признаки прогрессировали постепенно. Выраженность катаральных симптомов статистически значимо превалировала у больных с острым простым бронхитом (67,6%;  $p=0,04$ ), как и выраженность общих симптомов интоксикации (44,1% в подгруппе с простым бронхитом против 22,7% у паци-

Таблица 1. Схема балльной оценки клинических данных при респираторной инфекции

Table 1. Scheme of scoring of clinical data for respiratory infection

Признак	Оценка, баллы			
	0	1	2	3
Заложенность носа	Нет	Слабо выражена	Умеренно выражена	Сильно выражена
Интенсивность выделений из носа	Нет	Скудные	Умеренно выражены	Обильные
Изменение дыхания	Нет	Влажные хрипы при дыхании	Свистящее дыхание	Втяжение уступчивых мест грудной клетки
Длительность кашля	1–2 нед	2–3 нед	1–2 мес	Более 2 мес
Интенсивность кашля в дневное время	Нет	Кашель в течение одного короткого периода	Более чем 2 периода кашля в течение дня	Частый кашель в течение дня, не мешающий повседневной активности
Интенсивность кашля в ночное время	Нет	В течение ночи один раз сон был нарушен кашлем	2–3 пробуждения ночью из-за кашля	Частый кашель большую часть ночи
Сумма баллов (КИ)				

Таблица 2. Шкала оценки эффективности курса лечения

Table 2. The scale of evaluation of the effectiveness of the course of treatment

Результат лечения	Разность клинического индекса до и после лечения	Коэффициент эффективности
Без эффекта	0	1
Незначительный эффект	1–2	2
Удовлетворительный	3–5	3
Хороший	6–9	4
Отличный	10 и более	5

Таблица 3. Факторы риска развития острой обструкции,  $n$  (%)

Table 3. Risk factors for acute obstruction,  $n$  (%)

Фактор риска	ООБ ( $n=75$ )	ОПБ ( $n=34$ )	ОШ (95% ДИ; $p$ )
Аллергический диатез	34 (45,3)	7 (20,6)	3,2 (1,2–8,3; $p=0,01$ )
Наличие курящих членов семьи	36 (48)	9 (26,5)	2,6 (1,1–6,2; $p=0,03$ )
Наследственная атопия	54 (72)	9 (26,5)	7,1 (2,9–17,8; $p<0,001$ )
Атопический дерматит	39 (52)	3 (8,8)	11,2 (3,1–39,8; $p<0,001$ )

Примечание. ООБ — острый обструктивный бронхит; ОПБ — острый простой бронхит; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 4. Факторы риска развития повторной обструкции, *n* (%)  
Table 4. Risk factors for the development of repeated obstruction, *n* (%)

Фактор риска	Бронхиальная обструкция		ОШ (95% ДИ; <i>p</i> )
	<3 ( <i>n</i> =32)	≥3 ( <i>n</i> =43)	
Семейный аллергоанамнез	17 (53,1)	37 (86)	5,4 (1,8–16,5; <i>p</i> <0,05)
Хронический аденоидит	2 (6,3)	12 (27,9)	5,8 (1,2–28,2; <i>p</i> <0,05)
Атопический дерматит	8 (25)	31 (72,1)	7,7 (2,7–21,9; <i>p</i> <0,05)

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

ентов с бронхообструкцией; *p*=0,02). Фебрильная лихорадка в 3 раза чаще встречалась у лиц с острым простым бронхитом (*p*<0,001), при обструктивном бронхите в 1/3 случаев выявлялись нормотермия и субфебрильная температура (*p*=0,01). Явления дыхательной недостаточности II степени выявлены у 25,3% пациентов, у 2/3 лиц признаки дыхательной недостаточности соответствовали I степени. Лабораторный мониторинг показал, что индивидуумы с острым обструктивным бронхитом в 20% случаев имели относительную эозинофилию в периферической крови (7,0±1,0%).

Для уточнения возможной триггерной роли вирусов и бактерий проведена этиологическая оценка острых бронхитов. В результате респираторные вирусы выявлены у 53 (70,7%) детей с острым обструктивным бронхитом, у 19 (55,9%) — с острым простым бронхитом (*p*=0,008). Детальный анализ этиологии острых бронхитов в зависимости от формы показал, что респираторные вирусы в виде моноинфекции и микст-инфекции наблюдались одинаково часто у детей с острым обструктивным бронхитом (в 79,2 и 20,8% случаев соответственно) и острым простым бронхитом (в 68,4 и 31,6% случаев соответственно; *p*=0,3). Частота развития коинфекции статистически значимо не различалась у пациентов двух групп (*p*=0,3) и в 33% случаев была представлена респираторно-синцитиальным вирусом, сочетающимся у каждого четвертого ребенка с аденовирусом, вирусом парагриппа, риновирусом и коронавирусом. В случае формирования бронхообструкции ведущую позицию занимала риновирусная инфекция, выявлявшаяся в 24,5%, в группе с острым простым бронхитом риновирус не зарегистрирован (*p*=0,02).

Воспаление дыхательных путей при обструктивном бронхите характеризовалось статистически значимым повышением уровней как провоспалительных (IL-1β, IL-6; *p*=0,02), так и противовоспалительных цитокинов (IL-10; *p*=0,03; рис. 1). Продукция хемокинов в остром периоде при обструктивном бронхите статистически значимо отличалась однонаправленными изменениями продукции макрофагальных воспалительных белков MIP-1α и MIP-1β, а также и IL-8; их уровни были в 2 раза ниже, чем у детей с острым простым бронхитом: MIP-1α = 159,8 [102,2; 373,3] и 335,2 [131,8; 926,5] пг/мл (*p*=0,02); MIP-1β = 35,9 [24,7; 59,7] и 60,6 [28,7; 141,8] пг/мл соответственно

(*p*=0,01), IL-8 = 1200,9 [606,2; 2466,2] и 2279,2 [783,3; 6094,3] пг/мл соответственно (*p*=0,03; рис. 2).

Персистирующий бронхообструктивный синдром сопровождался статистически значимым повышением концентрации MIP-1α в сыворотке крови в 1,8 раза по сравнению с аналогичным показателем у детей с обструкциями менее 3 раз в год (199,1 [131,7; 524,9] и 111,4 [59,6; 225,2] пг/мл соответственно; *p*=0,01). Одновременно пациенты с персистирующей обструкцией демонстрировали в 2,3 раза более низкие значения IL-8 в сравнении с пациентами с острым простым бронхитом (*p*=0,047). Таким образом, острые бронхиты протекают с инициацией типов Th1 (IFN-γ, IL-8, GRO-α, MIP-1β) и Th2 (MCP-1, MIP-1α, RANTES) иммунного ответа. Персистирующий бронхообструктивный синдром характеризуется повышением концентрации MIP-1α наряду со снижением уровня IL-8.

Наиболее важным представляется учет выявленных нами изменений для прогнозирования особенностей течения острых бронхитов с эпизодами свистящего дыхания у детей дошкольного возраста. Методом пошагового включения/исключения проведен регрессионный анализ: итоговое уравнение логистической регрессии включает 3 фактора риска, оказывающие статистически значимое влияние на риск развития заболевания (табл. 5).

Формула прогноза риска развития бронхиальной астмы у детей с острым бронхообструктивным синдромом инфекционного генеза, основанная на 3 предикторах, имеет следующий вид:

$$ВБА = 1 / (1 + e^{-x}),$$

где ВБА — вероятность бронхиальной астмы,

$$x = -0,592 + 0,453 \times x_1 + 0,307 \times x_2 + 0,233 \times x_3,$$

где  $x_1$  — атопический дерматит в анамнезе,  $x_2$  — отягощенный наследственный аллергоанамнез со стороны родственников I линии,  $x_3$  — хронический аденоидит.

Прогностическая ценность полученной модели составила 0,87, что соответствует хорошему качеству, Se (Sensitivity — чувствительность) = 1,0; Sp (Specificity — специфичность) = 0,69, AUC (Area Under Curve) = 0,87 (95% ДИ 0,78–0,96; *p*<0,001; рис. 3).

Согласно результатам, полученным с помощью опросника «Asthma Prediction Tool», установлено, что около 50% пациентов с острым обструктивным

Таблица 5. Основные значения уравнения логистической регрессии  
Table 5. The main values of the logistic regression equation

Предиктор	$\beta$	Std. Err. of $\beta$	B	Std. Err. B	$p$
Константа	—	—	-0,592	0,217	0,009
Атопический дерматит	0,453	0,089	0,409	0,080	<0,0001
Отягощенный аллергоанамнез со стороны родственников I линии	0,307	0,089	0,261	0,075	0,001
Хронический аденоидит	0,233	0,079	0,281	0,096	0,005

Примечание.  $\beta$  — регрессионный коэффициент; Std. Err. of  $\beta$  — стандартная ошибка  $\beta$ ; B — свободный член; Std. Err. B — стандартная ошибка B;  $p$  — уровень статистической значимости.

Таблица 6. Частота развития респираторных заболеваний за 3-месячный период наблюдения у детей основной группы, получавших лечение монтелукастом, в сравнении с группой сравнения, не получавшей такого лечения,  $M \pm SD$

Table 6. The frequency of respiratory morbidity over the period of 3-month follow-up in children of the main group treated with montelukast, in comparison with the comparison group that did not receive such treatment,  $M \pm SD$

Показатель	Основная группа ( $n=29$ )		Группа сравнения ( $n=20$ )	
	исходно	через 3 мес	исходно	через 3 мес
Число случаев ОРИ за 3 месяца	2,2 [1,5; 3,0]	1,9 [1,0; 2,5]	2,0 [1,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]
Продолжительность течения ОРИ, сут	18,0 [15,0; 21,0]*	10,0 [9,0; 11,0]*	16,5 [14,0; 19,0]	15,5 [14,5; 18,0]
Число эпизодов БО на фоне ОРИ за 3 мес	1,0 [1,0; 2,0]*	0,0 [0,0; 1,0]*	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]
Свистящее дыхание и/или спастический кашель при физической нагрузке, резких запахах, смехе, плаче, $n$ (%)	15 (51,7)**	4 (13,8)**	9 (45)	7 (35)

Примечание. Различия в группах до и после лечения статистически значимы ( $p < 0,05$ ) \* — критерий Т Вилкоксона, \*\* — критерий Мак-Немара.

бронхитом имели низкий риск развития бронхиальной астмы, около 45% имели риск средней значимости и каждый десятый имел высокую степень риска. В катанезе реализация бронхиальной астмы отмечена у 30,9% пациентов, из них 15 (78,9%) имели средний риск развития заболевания, а 4 (21,1%) пациента были из группы высокого риска. В ходе тестирования разработанной прогностической модели на контрольной выборке ( $n=18$ ), включающей 5 детей с верифицированным в катанезе диагнозом бронхиальной астмы, вероятность риска развития заболевания составила более 0,5, что свидетельствует о риске развития бронхиальной астмы у данного ребенка.

Согласно современным рекомендациям в случае высокого риска развития бронхиальной астмы у ребенка целесообразно коллегиальное (с участием аллерголога и/или пульмонолога) назначение с целью дифференциальной диагностики пробного курса противовоспалительной терапии — низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов или антилейкотриеновые препараты [1].

В ходе оценки клинической эффективности пролонгированного курса монтелукаста установлено статистически значимое сокращение продолжительности острой респираторной инфекции у детей основной группы с 18,0 [15,0; 21,0] до 10,0 [9,0; 11,0] сут ( $p < 0,001$ ), статистически значимое снижение частоты возникновения свистящих хрипов с 1,0 [1,0; 2,0] до 0,0 [0,0; 1,0] раз ( $p < 0,001$ ). Согласно опросу косвенные

признаки гиперреактивности бронхиального дерева фиксировались у каждого второго ребенка основной группы — 15 (51,7%), через 1 мес терапии сохранялись у 9 (31%) пациентов, через 3 мес — у 4 (13,8%) из 29 наблюдавшихся ( $p=0,02$ ; табл. 6).

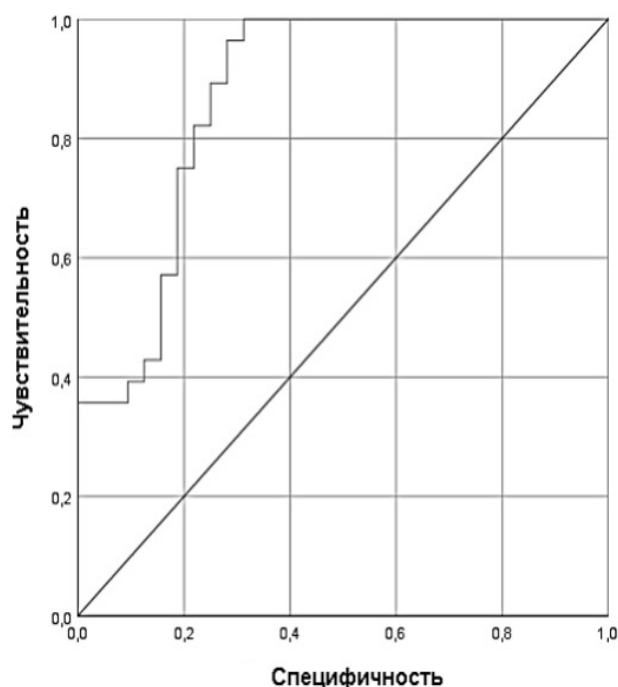


Рис. 3. ROC-анализ для логистической модели.  
Fig. 3. ROC analysis for the logistics model.



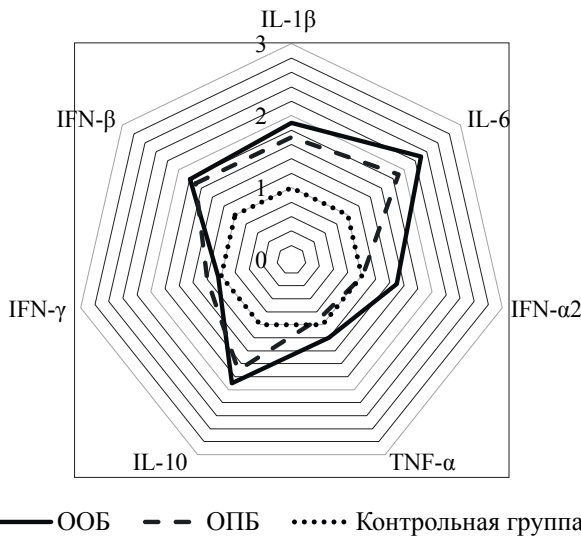


Рис. 1. Содержание цитокинов в сыворотке крови (Me) у детей обследованных групп.

Правильный семиугольник отражает показатели контрольной группы, принятые за единицу. OOБ — острый обструктивный бронхит; ОПБ — острый простой бронхит.

Fig. 1. The content of cytokines in blood serum (Me) in children of the examined groups.

The correct heptagon reflects the indicators of the control group taken as one.

Клинический индекс до и после противовоспалительной терапии демонстрировал статистически значимое снижение по всем параметрам. В целом на фоне лечения вирусиндуцированные свистящие хрипы купировались у 24 (82,8%) пациентов ( $p < 0,001$ ). Продолжительность постинфекционного кашля сократилась с 3 до 2 нед ( $p < 0,001$ ). Более 1/3 родителей отметили статистически значимое уменьшение выраженности дневных симптомов, ночной кашель у 20 (68,9%) детей отсутствовал ( $p < 0,001$ ; рис. 4). Как дополнительный эффект отмечено статистически значимое уменьшение симптомов аллергического ринита у пациентов основной группы ( $p < 0,001$ ).

Итоговый клинический индекс до 3-месячного курса монтелукаста составил 10,0 [8,0; 11,0], после курса — 3,8 [3,0; 5,0], что демонстрирует высокую эффективность курсового использования монтелукаста у детей с рецидивами бронхиальной обструкции ( $p < 0,001$ ). Коэффициент эффективности (разность клинического индекса до и после курса лечения) у 58,6% соответствовал хорошему клиническому эффекту, что проявлялось течением острой респираторной инфекции без вовлечения нижних дыхательных путей, снижением частоты и интенсивности дневного и ночного кашля, значительным улучшением общего состояния ребенка.

У 34,5% пациентов коэффициент эффективности был равен 3 (удовлетворительная эффективность). В этом случае родители отметили общее уменьшение выраженности всех симптомов.

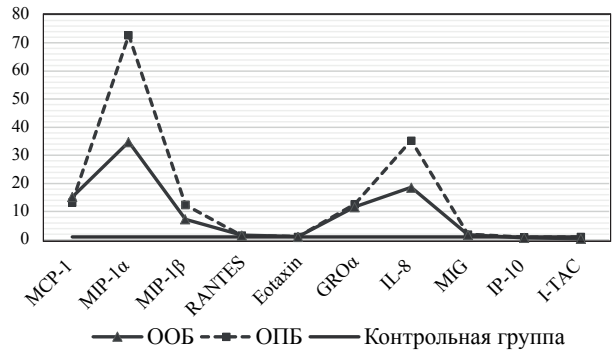


Рис. 2. Содержание хемокинов в сыворотке крови у детей с острыми бронхитами (Me) в сравнении с показателями контрольной группы, принятыми за единицу.

OOБ — острый обструктивный бронхит; ОПБ — острый простой бронхит.

Fig. 2. The content of chemokines in the blood serum of children with acute bronchitis (Me) in comparison with the indicators of the control group taken as one.



Рис. 4. Динамика клинических симптомов респираторных инфекций до и после 3-месячного курса монтелукаста.

Указано среднее (M) число баллов по каждому симптому (по оценке родителей).

\* — различия между группами статистически значимы ( $p < 0,001$ ; критерий  $t$  Стьюдента для зависимых выборок).

Fig. 4. Dynamics of clinical symptoms of respiratory infections before and after a 3-month course of montelukast (average number of points (M) for each symptom) (according to parents' assessment).

Незначительный результат лечения (коэффициент эффективности 1–2) был получен у 2 (6,9%) детей, характеризовался уменьшением интоксикации, незначительным снижением выраженности респираторных проявлений при острой респираторной инфекции. Все родители детей анализируемой группы отметили удобство применения пероральной формы, кратность дозирования один раз в день, что не ограничивало посещение детского сада и обеспечило высокую комплаентность.

## Обсуждение

У каждого пятого пациента в гемограмме регистрировались эозинофилия, а также отклонения в цитокиновом статусе, что свидетельствует об особенностях воспаления и повышает риск развития атопической бронхиальной астмы [19, 20]. Преобладание

риновируса как этиологического фактора в группе с рецидивирующей обструкцией бронхов подтверждает данные о высоком потенциальном триггерном действии риновирусной инфекции в отношении реализации бронхиальной астмы [21–23].

Использование опросника «Asthma Prediction Tool» в педиатрической практике удобно для ориентировочной оценки риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста, поскольку его критерии значительно дополняют обычно оцениваемые факторы риска и наборы симптомов, указывающих на вероятность бронхиальной астмы, у пациентов с рецидивами бронхиальной обструкции на фоне острой респираторной инфекции [12]. Именно проведение проспективного исследования с применением опросника у детей 1–3 лет позволило подтвердить его эффективность и доказать, что детальная оценка симптомов у детей раннего возраста улучшает прогноз развития бронхиальной астмы в более старшем возрасте.

Главная цель мониторинга состояния у пациентов с рекуррентным бронхообструктивным синдромом — возможность предупреждать повторные эпизоды обструкции и бронхиальной астмы [1, 2, 5]. Многие авторы признают, что паттерны свистящих хрипов (wheezing) у детей дошкольного возраста меняются с течением времени и на фоне противовоспалительной терапии [5, 24, 25]. Полученные нами результаты подтверждены в ряде исследований, в которых также

показано, что курсовое применение монтелукаста способствует снижению интенсивности и частоте появления симптомов обструкции, сокращению длительности и тяжести течения респираторной инфекции, тем самым уменьшая риск возникновения бронхиальной гиперреактивности [24, 25].

Наше исследование ограничено небольшим числом выборки пациентов, получивших профилактический курс монтелукаста, что служит поводом для продолжения исследования в данном актуальном для педиатрии направлении.

### Заключение

Проведенное исследование способствует расширению знаний о клинико-иммунологической характеристике детей 1–5 лет с острыми, бронхитами. Наряду со значимостью факторов атопии роль, вирусной инфекции в персистирующем течении синдрома бронхиальной обструкции подтверждена как лабораторными данными (риновирусная инфекция), так и клинически (аденотонзиллярная патология). В когорте детей в возрасте от 1 до 5 лет с персистирующим бронхообструктивным синдромом и высоким риском реализации бронхиальной астмы обосновано проведение профилактической противовоспалительной терапии монтелукастом, что способствует снижению частоты рецидивов бронхообструктивного синдрома и формирования бронхиальной астмы.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Генне Н.А., Иванова Н.А., Камаев А.В., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б. и др.* Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия, профилактика. М.: МедКом-Про, 2019; 80. [Genne N.A., Ivanova N.A., Kamaev A.V., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., Malakhov A.B. et al. Bronchial obstruction on the background of acute respiratory infection in preschool children: diagnosis, differential diagnosis, therapy, prevention. Moscow: MedKom-Pro, 2019; 80. (in Russ.)]
2. *Царев С.В.* Вирусиндуцированная бронхиальная астма: особенности течения и лечебная тактика. Эффективная фармакотерапия 2015; 20(1): 26–30. [Tsarev S.V. Virus-induced bronchial asthma: features of the course and therapeutic tactics. *Ehffektivnaya farmakoterapiya* 2015; 20(1): 26–30. (in Russ.)]
3. *Meissner H.C.* Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med* 2016; 374(1): 62–72. DOI: 10.1056/NEJMra1413456
4. *Piedra F.A., Mei M., Avadhanula V., Mehta R., Aideyan L., Garofalo R.P. et al.* The interdependencies of viral load, the innate immune response, and clinical outcome in children presenting to the emergency department with respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis. *PLoS One* 2017; 12(3): e0172953. DOI: 10.1371/journal.pone.0172953
5. *Мизерницкий Ю.Л.* Патогенетическое обоснование применения монтелукаста (Синглон) при острых респираторных вирусных инфекциях с бронхообструктивным синдромом у детей раннего и дошкольного возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(6): 129–132. [Mizernitskiy Yu.L. Pathogenetic rationale for the use of montelukast (Singlon) in acute respiratory viral infections with broncho-obstructive syndrome in children of early and preschool age. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2020; 65(6): 129–132. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–6–129–132
6. *Мизерницкий Ю.Л., Сулайманов Ш.А.* Антилейкотриеновые препараты в современной педиатрической практике. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2019; 64(4): 128–132. [Mizernitskiy Yu.L., Sulajmanov Sh.A. Antileukotriene drugs in modern pediatric practice. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2019; 64(4): 128–132. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2019–64–4–128–132
7. *Stokes J.R., Bacharier L.B.* Prevention and treatment of recurrent viral-induced wheezing in the preschool child. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 125(2):156–162. DOI: 10.1016/j.anai.2020.05.018
8. *Lambrecht B.N., Hammad H., Fahy J.V.* The Cytokines of Asthma. *Immunity* 2019; 50(4): 975–991. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.018
9. *Sahiner U.M., Arik Yilmaz E., Fontanella S., Haider S., Soyler O., Custovic A. et al.* The Montelukast Therapy in Asthmatic Children with and without Food Allergy: Does It Make Any Difference? *Int Arch Allergy Immunol* 2021; 182(12): 1212–1221. DOI: 10.1159/000517865
10. *Harding T.W., Harding A.G.* Role of montelukast in management of episodic viral wheeze. *J Paediatr Child Health* 2017; 53(12): 1240–1241. DOI: 10.1111/jpc.13797
11. *Castro-Rodriguez J.A., Rodriguez-Martinez C.E., Ducharme F.M.* Daily inhaled corticosteroids or montelukast for preschoolers with asthma or recurrent wheezing: A sys-

- tematic review. *Pediatr Pulmonol* 2018; 53(12): 1670–1677. DOI: 10.1002/ppul.24176
12. Фурман Е.Г., Грымова Н.Н., Санакоева Л.П., Крылова О.А., Мазунина Е.С. Оценка риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста с помощью опросника «Asthma Prediction Tool». *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2018; 63(1): 34–39. [Furman E.G., Gromova N.N., Sanakoeva L.P., Krylova O.A., Mazunina E.S. Risk assessment for the bronchial asthma development in infants using a russian-language version of questionnaire «Asthma Prediction Tool». *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2018; 63(1): 34–39. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–1–34–39
  13. Петрова А.И., Гаймоленко И.Н. Факторы риска развития острой бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста. *Забайкальский медицинский вестник* 2019; 1:70–75. [Petrova A.I., Gaymolenko I.N. Risk factors of acute bronchial obstruction in children of preschool age. *Zabai-kal'skii meditsinskii vestnik* 2019; 1: 70–75. (in Russ.)]
  14. Марковская А.И. Предикторы бронхиальной астмы и клиническая эффективность ее профилактики монтелукастом у детей 1–5 лет с острыми бронхитами. Автореф. дис. ...канд. мед. наук Чита, 2022; 24 с. [Markovskaya A.I. Predictors of bronchial asthma and clinical effectiveness of its prevention by montelukast in children aged 1–5 years with acute bronchitis. *Abst. dis. MD.PhD Chita*, 2022; 24 p. (in Russ.)]
  15. Петрова А.И., Гаймоленко И.Н., Терешков П.П. Клинико-иммунологические маркеры течения острого обструктивного бронхита у детей дошкольного возраста. *Сибирское медицинское обозрение* 2019; 6: 32–36. [Petrova A.I., Gaymolenko I.N., Tereshkov P.P. Clinical and immunological markers of acute obstructive bronchitis in preschool children. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2019; 6: 32–36. (in Russ.)] DOI: 10.20333/2500136–2019–6–32–36
  16. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд. М.: Оригинал-макет, 2017; 60. [National program “Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention”. 5th ed, M.: Original-maket, 2017; 60. (in Russ.)]
  17. Закиров И.И., Сафина А.И., Шагиахметова Д.С. Дифференциальная диагностика рецидивирующего бронхита у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016; 61(5): 141–148. [Zakirov I.I., Safina A.I., Shagiahmetova D.S. Differential diagnosis of recurrent bronchitis in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2016; 61(5): 141–148 (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–5–141–148
  18. Lee Yu.J., Fujisawa T., Kim C.K. Biomarkers for Recurrent Wheezing and Asthma in Preschool Children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11(1): 16–28. DOI: 10.4168/aaair.2019.11.1.16
  19. Szymański U., Cios A., Ciepielak M., Stankiewicz W. Cytokines and apoptosis in atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol* 2021; 38(2): 1–13. DOI: 10.5114/ada.2019.88394
  20. Everard M.L. Paediatric respiratory infections. *Eur Respir Rev* 2016; 25(139): 36–40. DOI: 10.1183/16000617.0084–2015
  21. Jackson D.J., Gangnon R.E., Evans M.D., Roberg K.A., Anderson E.L., Pappas T.E. et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(7): 667–672. DOI: 10.1164/rccm.200802–309OC
  22. Kikkert M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses. *J Innate Immun* 2020; 12(1): 4–20. DOI: 10.1159/000503030
  23. Lee Yu.J., Kim C.K. Montelukast use over the past 20 years: monitoring of its effects and safety issues. *Clin Exp Pediatr* 2020; 63(10): 376–381. DOI: 10.3345/cep.2019.00325
  24. Burman A. Question 2: Is there a role for Montelukast in the management of viral-induced wheeze in preschool children? *Arch Dis Child* 2018; 103(5): 519–520. DOI: 10.1136/archdischild-2018–314905
  25. Hussein H.R., Gupta A., Broughton S., Ruiz G., Brathwaite N., Bossley C.J. A meta-analysis of montelukast for recurrent wheeze in preschool children. *Eur J Pediatr* 2017; 176(7): 963–969. DOI: 10.1007/s00431–017–2936–6

Поступила: 26.10.22

Received on: 2022.10.26

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

## Особенности продольной деформации левого желудочка у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, родившихся с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела

Е.Н. Павлюкова<sup>1</sup>, М.В. Колосова<sup>2</sup>, Г.В. Неклюдова<sup>1</sup>, Р.С. Карпов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

## Features of left ventricle longitudinal strain in children from one to five years old, born with low, very low, and extremely low body weight

E.N. Pavlyukova<sup>1</sup>, M.V. Kolosova<sup>2</sup>, G.V. Neklyudova<sup>1</sup>, R.S. Karpov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia;

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

**Цель исследования.** Изучить деформацию в продольном направлении эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев левого желудочка у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено у 204 детей в возрасте от одного года до пяти лет; из них 53 ребенка, преждевременно рожденных на поздних сроках беременности, 103 ребенка, рожденных глубоконедоношенными, и 48 детей, рожденных здоровыми и доношенными. Деформация эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев в продольном направлении оценена в режиме офлайн с применением технологии «след пятна» (Speckle Tracking Imaging-2D Strain).

**Результаты.** Нарушения трансмурального градиента деформации стенки левого желудочка выявлены у 11,32% детей, рожденных с низкой массой тела, и у 16,5% детей, рожденных глубоконедоношенными. Снижение сегментарной деформации левого желудочка зарегистрировано у 33,96% детей, преждевременно рожденных на поздних сроках беременности, и у 18,44% детей, рожденных глубоконедоношенными. У детей-сверстников, рожденных здоровыми и доношенными, нарушения трансмурального градиента стенки и сегментарное снижение деформации левого желудочка не отмечены. У детей, преждевременно рожденных на поздних сроках беременности, нарушение трансмурального градиента деформации стенки левого желудочка и снижение сегментарной деформации в продольном направлении не связаны с ремоделированием левого желудочка.

**Заключение.** Развитие сердечно-сосудистой системы у детей раннего и дошкольного возраста, рожденных преждевременно с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, характеризуется нарушениями трансмурального градиента деформации стенки и сегментарной деформации левого желудочка, обусловленными процессами постнатального роста и развития детского сердца, что требует наблюдения в амбулаторно-поликлинических условиях в период детства — детского кардиолога и педиатра, а во взрослом возрасте — кардиолога и терапевта.

**Ключевые слова:** дети, низкая масса тела при рождении, очень низкая масса тела при рождении, экстремально низкая масса тела при рождении, Speckle Tracking Imaging-2D Strain, деформация левого желудочка, трансмуральный градиент деформации, сегментарная деформация левого желудочка в продольном направлении.

**Для цитирования:** Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Неклюдова Г.В., Карпов Р.С. Особенности продольной деформации левого желудочка у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, родившихся с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(1): 56–66. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-56-66

**Purpose.** The study assessed left ventricle longitudinal strain of the endocardial, middle, and epicardial layers in children from one to five years old, born with low, very low, and extremely low body weight.

**Material and methods.** The study was performed in 204 children aged from one to five years; of these, 53 children were prematurely born late in pregnancy, 103 children were born very preterm, and 48 children were born healthy and full-term. The left ventricle longitudinal strain of the endocardial, middle, and epicardial layers was assessed off-line using the Speckle Tracking Imaging-2D Strain technology.

**Results.** Disturbance of the transmural gradient strain of left ventricle wall were detected in 11.32% of prematurely born late in pregnancy children and in 16.5% of very preterm children. A decrease of left ventricle segments strain was registered in 33.96% of children prematurely born late in pregnancy and in 18.44% very preterm children. In children of the same age, born healthy and full-term, transmural wall gradient disturbances and decrease of strain in left ventricle segments were not observed. In children prematurely born late in pregnancy, the disturbance of the transmural strain gradient of left ventricle and the decrease of strain in left ventricle segments are not associated with left ventricle remodeling.

**Conclusion.** The development of the cardiovascular system in children of early and preschool age, born prematurely with low, very low, and extremely low body weight, is characterized by disturbances in the transmural strain gradient of left ventricle wall, due to the processes of postnatal growth and development of the child's heart, which requires monitoring on an outpatient basis in polyclinic in childhood — by a pediatric cardiologist and a pediatrician, and in adulthood — by a cardiologist and therapist.

**Key words:** children, low birth weight, very low birth weight, extremely low birth weight, Speckle Tracking Imaging-2D Strain, deformation of the left ventricle, transmural deformation gradient, segmental left ventricular longitudinal strain.

**For citation:** Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Neklyudova G.V., Karpov R.S. Features of left ventricle longitudinal strain in children age from one to five years old, born with low very low and extremely low body weight. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(1): 56–66 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-56-66



**В**о всем мире около 11% всех живорожденных детей появляются на свет преждевременно; почти 14 млн младенцев рождаются до 37-й недели гестации [1, 2]. Доля недоношенных детей, рожденных на поздних сроках беременности, составляет 70–84% от всех преждевременно родившихся и продолжает непрерывно увеличиваться [1, 3]. Преждевременные роды — признанный фактор риска более половины всех неонатальных смертей и могут привести к целому ряду длительных осложнений у выживших. Частота и тяжесть неблагоприятных исходов при этом возрастают с уменьшением гестационного возраста и снижением качества медицинской помощи. Экономические издержки, связанные с преждевременными родами, значительны с точки зрения необходимости проведения неотложной интенсивной терапии в неонатальный период, продолжающихся долгосрочных комплексных потребностей в области здравоохранения, а также утраченной экономической производительности [1, 2].

Большинство младенцев, рожденных на сроках беременности 32–36 нед, выживают при адекватном уходе и без интенсивной терапии в неонатальный период. Однако у младенцев, рожденных на 32–36-й неделе беременности риск смерти в неонатальный и младенческий период выше, чем у детей, рожденных в срок; такие младенцы характеризуются повышением заболеваемости, связанной с недоношенностью, по сравнению с таковой у сверстников, рожденных в срок (например, респираторный дистресс-синдром и внутрижелудочковые кровоизлияния) [1]. Недоношенные дети, рожденные на поздних сроках беременности (от 34-й до 36-й недели беременности), физиологически и метаболически менее зрелые, чем доношенные дети [3].

Неблагоприятные факторы в условиях преждевременных родов (гормональная терапия, гипоксия плода, нарушение маточно-плацентарного кровотока и внутриутробного роста плода), оказывая негативное воздействие на структуру развивающегося миокарда и крупных артерий, повышают риск раннего начала сердечно-сосудистой патологии во взрослой жизни у большого числа

недоношенных новорожденных, что требует комплексного медицинского сопровождения пациентов данной группы [4].

Самое раннее поколение младенцев, рожденных недоношенными и выживших благодаря прогрессивным медицинским технологиям, к настоящему моменту достигло 40-летнего возраста [5]. По сравнению с физиологическими ранние и поздние преждевременные роды (34–38 нед гестации), составляющие большую часть всех преждевременных родов, существенно в большей степени связаны со значительно возрастающей смертностью во взрослом возрасте [5, 6].

Таким образом, поскольку миллионы младенцев во всем мире рождаются недоношенными, возрастает необходимость в дальнейших исследованиях оптимальных режимов, образа жизни, клинических и диагностических мероприятий, которые могут благотворно влиять на морфологию и функцию сердечно-сосудистой системы в растущей популяции детей, подростков и молодых людей, рожденных преждевременно [1, 2].

Ранее нами были описаны различные модели скручивания левого желудочка, показана деформация эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев левого желудочка в продольном направлении у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела [7, 8]. Публикаций, освещающих вопросы состояния деформации эндокардиального, среднего и эпикардиального левого желудочка в группе детей, рожденных на поздних сроках беременности, в специальной литературе мы не нашли. Остается неизвестным, существуют ли отличия деформации левого желудочка в продольном направлении у детей, рожденных с низкой массой тела, и детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

**Цель исследования:** изучить деформационные свойства стенки левого желудочка в продольном направлении у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных с низкой массой тела.

### Характеристика детей и методы исследования

В исследование включены 204 ребенка в возрасте от 1 года до 5 лет; из них 53 ребенка, преждевременно рожденные на поздних сроках беременности, 103 ребенка, рожденные глубоконедоношенными, и 48 детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденные здоровыми и доношенными (табл. 1). Проведен анализ историй развития ребенка (ф. 112) и изучено течение беременностей у матерей детей, преждевременно рожденных на поздних сроках беременности, и принявших участие в настоящем исследовании. Все дети в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденные недоношенными и доношенными, включенные в настоящее исследование, наблюдались в амбулаторных условиях детских поликлиник города Томска и относились к группе здоровья I–II.

© Коллектив авторов, 2023

**Адрес для корреспонденции:** Павлюкова Елена Николаевна — д.м.н., проф., зав. отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии Томского НМИЦ, ORCID: 0000–0002–3081–9477

e-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru; pavlyukovaelena@yandex.ru

Неклюдова Галина Владимировна — асп. Научно-исследовательского института кардиологии Томского НМИЦ, ORCID: 0000–0002–7556–9379  
Карпов Ростислав Сергеевич — д.м.н., акад. РАН, науч. рук. Научно-исследовательского института кардиологии Томского НМИЦ, ORCID: 0000–0002–7011–4316

634012 Томск, ул. Киевская, д. 111А

Колосова Марина Владимировна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с курсом эндокринологии Сибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–5550–5925

634002 Томск, Московский тракт, д. 2

Критериями исключения из основной группы служили отказ родителей от обследования; внутриутробные инфекции; врожденные пороки сердца; группа здоровья III–IV; рождение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий; период реконвалесценции после острых респираторных заболеваний менее 6 мес; семейный анамнез, отягощенный по гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии; патологические изменения на электрокардиограмме.

Анализ анамнеза жизни у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных недоношенными и принявших участие в настоящем исследовании (течения беременности у матерей и раннего неонатального периода), позволил установить большую частоту диагностики угрозы прерывания беременности у матерей — 22 детей, рожденных глубоконедоношенными, и 20 детей, рожденных преждевременно на поздних сроках беременности ( $\chi^2=14,745$ ;  $df=2$ ;  $p=0,0006$ ;  $\Phi=0,35$ ;  $CC=0,33$ ); проведения респираторной поддержки — у 78 детей, рожденных глубоконедоношенными, и 10 детей, рожденных преждевременно на поздних сроках беременности ( $\chi^2=64,017$ ;  $df=2$ ;  $p=0,0000$ ;  $\Phi=0,73$ ;  $CC=0,58$ ); проведения искусственной вентиляции легких — у 45 детей, рожденных глубоконедоношенными, и 34 детей, рожденных преждевременно на поздних сроках беременности ( $\chi^2=178,832$ ;  $df=4$ ;  $p=0,0000$ ;  $\Phi=1,041$ ;  $CC=0,72$ ); терапии сурфактантом — у 62 детей, рожденных глубоконедоношенными, отсутствие данной терапии у детей, рожденных преждевременно на поздних сроках беременности ( $\chi^2=53,786$ ;  $df=2$ ;  $p=0,0000$ ;  $\Phi=0,669$ ;  $CC=0,556$ ), проведения гемотрансфузий — у 25 детей, рожденных глубоконедоношенными, отсутствие данной терапии у детей, рожденных преждевременно на поздних сроках беременности ( $\chi^2=14,634$ ;  $df=2$ ;  $p=0,0006$ ;  $\Phi=0,349$ ;  $CC=0,329$ ), возникновения анемического синдрома — у 73 детей, рожденных глубоконедоношенными, у 6 детей, рожденных преждевременно на поздних сроках беременности ( $\chi^2=221,354$ ;  $df=4$ ;  $p=0,0000$ ;  $\Phi=1,176$ ;  $CC=0,761$ ); задержки внутриутробного развития — у 13 детей, рожденных глубоконедоношенными, у 7 детей, рожденных преждевременно на поздних сроках беременности ( $\chi^2=145,572$ ;  $df=4$ ;  $p=0,0000$ ;  $\Phi=0,953$ ;  $CC=0,69$ ), ретинопатии — у 23 детей, рожденных глубоконедоношенными, у 1 ребенка, рожденного преждевременно на поздних сроках беременности ( $\chi^2=10,498$ ;  $df=2$ ;  $p=0,00525$ ;  $\Phi=0,29$ ;  $CC=0,28$ ), и транзиторного гипотиреоза — у 31 ребенка, рожденного глубоконедоношенными, у 2 детей, рожденных преждевременно на поздних сроках беременности ( $\chi^2=12,478$ ;  $df=2$ ;  $p=0,0019$ ;  $\Phi=0,322$ ;  $CC=0,306$ ).

Дизайн выполненного исследования: пилотное, одномоментное, сравнительное. Эхокардиография проведена на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE,

Healthcare) с использованием матричного датчика M5S (1,5–4,6 МГц). Эхокардиография выполнена в двухмерном режиме из парастернальной позиции по короткой оси левого желудочка на уровне митрального клапана, папиллярных мышц, верхушки сердца и апикальных позиций (по длинной оси левого желудочка, на уровне 2 и 4 камер). Конечный систолический, конечный диастолический объемы и фракцию выброса левого желудочка оценивали по Simpson [9]. На уровне 4 камер оценивали длинник и поперечник левого желудочка в конце диастолы с последующей оценкой индекса сферичности левого желудочка [9]. В парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка проводили расчет толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка на уровне зубца  $Q_{ЭКГ}$  с определением конечного диастолического и систолического размеров левого желудочка. Массу миокарда и индекс левого желудочка рассчитывали согласно рекомендациям [9].

В импульсно-волновом доплерографическом режиме по спектру трансмитрального потока определяли максимальные скорости  $E_{mitr}$  и  $A_{mitr}$  и их отношение ( $E/A_{mitr}$ ). Период изоволюмического расслабления (IVRT) левого желудочка рассчитывали по времени между окончанием кровотока в выносящем тракте левого желудочка и началом трансмитрального потока. Кроме того, используя технологию тканевого доплеровского изображения миокарда в импульсном режиме, оценивали скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на стороне боковой стенки левого желудочка в период ранней диастолы ( $E_m$ ). По показателю трансмитрального потока  $E_{mitr}$  и скорости движения фиброзного кольца митрального клапана  $E_m$  оценивали параметр  $E_{mitr}/E_m$  [9]. Эхокардиографические показатели представлены в табл. 2.

Для оценки деформации стенки левого желудочка в продольном направлении регистрировали его двухмерные изображения из апикальной позиции при частоте кадров не менее 40/с. По кривым, полученным из апикальной позиции на уровне 4 и 2 камер и по длинной оси левого желудочка, рассчитывали глобальную деформацию левого желудочка в продольном направлении (Global Longitudinal Strain — GLS), а также деформацию каждого из 18 визуализируемых сегментов левого желудочка эндокардиального, среднего и эпикардального слоев. Значения  $GLS_{Avg}$  эндокардиального и эпикардального слоев получали автоматически или рассчитывали по формуле: для эндокардиального слоя —  $Global\ Longitudinal\ Strain_{endo\ AVG} (GLS_{endo\ AVG}) = (GLS_{endo\ 5C} + GLS_{endo\ 4C} + GLS_{endo\ 2C}) / 3$  и для эпикардального слоя  $Global\ Longitudinal\ Strain_{epi\ AVG} (GLS_{epi\ AVG}) = (GLS_{epi\ 5C} + GLS_{epi\ 2C} + GLS_{epi\ 4C}) / 3$  соответственно.

*Статистические методы.* Для проверки согласия с нормальным законом распределения использованы

критерии Лилиефорса и Шапиро–Уилка, по результатам гипотеза о гауссовском распределении была отвергнута. Для оценки двух совокупностей был использован критерий U Манна–Уитни, тест Краскела–Уоллиса (ANOVA) для сравнения множественных совокупностей. Оценка частоты признака проведена с использованием критерия  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде  $M \pm SD$  (где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение), медианы ( $Me$ ), верхнего и нижнего квартилей.

## Результаты

Известно, что деформация эндокардиального слоя больше деформации эпикардиального слоя левого желудочка. В случае если деформация эпикардиального слоя больше деформации эндокардиального слоя, это свидетельствует о нарушении трансмурального градиента деформации стенки левого желудочка. В проведенном нами исследовании обнаружено нарушение трансмурального градиента деформации стенки левого желудочка у 11,32% детей в возрасте от 1 года до 5 лет, относящихся к клинической группе детей, рожденных преждевременно на поздних сроках беременности, и у 16,5% детей-сверстников, рожденных глубоконедоношенными (табл. 3). В качестве доказательства на рис. 1 приводятся клинические примеры детей, имевших нарушение трансмурального градиента деформации стенки левого желудочка. Следует отметить, что мы не выявили различий по локализации и количеству сегментов, имевших нарушения трансмурального градиента деформации стенки левого желудочка, между клиническими группами детей в возрасте от 1 года до 5 лет,

рожденных глубоконедоношенными и рожденных преждевременно на поздних сроках беременности.

Сегментарное снижение деформации (значение деформации любого сегмента менее  $-18\%$  в абсолютных значениях) обнаружено у 33,96% детей, рожденных преждевременно на поздних сроках беременности, и у 18,45% детей, рожденных глубоконедоношенными (см. табл. 3). При этом у 7 из 19 детей, рожденных глубоконедоношенными и имевших сегментарное снижение деформации, зарегистрированы сегменты с положительной деформацией в продольном направлении. На рис. 2 показан клинический пример ребенка, рожденного недоношенным с массой тела 1370 г, у которого сегмент с положительной деформацией окрашен в голубой цвет. Следует отметить, что ни в одном клиническом случае среди детей, рожденных с низкой массой тела, по данным полярных карт значений деформации 18 сегментов и глобальной деформации левого желудочка эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев в продольном направлении по схеме «бычий глаз», не наблюдались сегменты с положительной деформацией. В группе детей, рожденных здоровыми и доношенными, нарушения трансмурального градиента стенки левого желудочка или сегментарного снижения деформации не отмечались (рис. 3).

Ранее у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных глубоконедоношенными, нами выявлена связь ремоделирования левого желудочка со снижением сегментарной деформации и нарушением градиента трансмуральной деформации стенки левого желудочка [8]. Однако в настоящем исследовании на представленном объеме выборки детей, рожденных с низкой массой тела, связь ремоделирования левого

Таблица 1. Данные анамнеза и клиническая характеристика детей, принявших участие в исследовании

Table 1. History data and clinical characteristics of children who participated in the study

Показатель	Группа детей	$M \pm SD$	$Me$	Нижний–верхний квартиль	Минимальное–максимальное значение
Возраст, годы	ПРПСБ	3,155 $\pm$ 1,224	3,0	2,5–4,0	1,0–5,0
	ГНД	3,222 $\pm$ 1,364	3,0	2,0–4,0	1,0–5,0
	ДН	2,688 $\pm$ 1,308	2,0	2,0–4,0	1,0–5,0
Масса тела при рождении, г	ПРПСБ	2294 $\pm$ 342,869	2365,0	1990–2470	1660–3280
	ГНД	1177 $\pm$ 310,64	1160,0	960–1410	600,0–2640
	ДН	3512 $\pm$ 370,0	3454,0	3300–3800	3000–4780
Рост при рождении, см	ПРПСБ	45,828 $\pm$ 3,084	46,0	45,0–48,0	46,0–49,0
	ГНД	37,448 $\pm$ 3,305	38,0	35,0–40,0	30,0–47,0
	ДН	53,905 $\pm$ 2,217	54,0	53,0–55,0	47,0–58,0
Срок родов, нед	ПРПСБ	34,142 $\pm$ 1,282	35,0	34,0–36,0	32,0–36,0
	ГНД	28,903 $\pm$ 1,832	29,0	28,0–30,0	25,0–31,0
	ДН	38,333 $\pm$ 1,505	38,0	37,0–40,0	37,0–40,0

Примечание. ГНД – глубоконедоношенные дети; ПРПСБ – преждевременно рожденные на поздних сроках беременности; ДН – дети, рожденные доношенными.

Таблица 2. Показатели стандартной эхокардиографии у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных с низкой, очень низкой, экстремально низкой массой тела, и у доношенных сверстников

Table 2. Parameters of standard echocardiography in children aged one to five years, born with low, very low, extremely low body weight, and in full-term peers

Показатели	Группа детей	$M \pm SD$	$Me$	Нижний—верхний квартиль	Минимальное—максимальное значение	Различия по Краскелу—Уоллису ANOVA (H, p)	Пара, имеющая значимые различия (p)
1	2	3	4	5	6	7	8
Возраст ребенка, годы	ГНД	3,222±1,336	3,222	2,00—4,00	1,000—5,00	н.д.	н.д.
	ПРПСБ	3,126±1,230	3,000	2,00—4,00	1,000—5,00		
	ДН	2,780±1,367	3,000	2,00—4,00	1,000—5,00		
ЧСС на момент исследования, уд/мин	ГНД	99,057±1,887	97,000	88,0—109,0	69,0—158,0	н.д.	н.д.
	ПРПСБ	99,600±15,266	98,000	88,0—110,0	66,0—151,0		
	ДН	106,752±14,591	104,00	94,0—115,0	65,0—171,0		
КДО <sub>(Simpson)</sub> на ППТ, мл/м <sup>2</sup>	ГНД	46,399±9,900	45,997	39,55—52,991	23,633—77,957	н.д.	н.д.
	ПРПСБ	46,792±9,032	47,138	40,28—53,678	29,032—71,028		
	ДН	49,411±14,591	48,648	39,73—54,167	24,14—104,761		
КСО <sub>(Simpson)</sub> на ППТ, мл/м <sup>2</sup>	ГНД	11,859±3,619	11,236	8,982—14,225	4,464—21,407	н.д.	н.д.
	ПРПСБ	11,044±3,025	10,982	8,621—13,095	4,545—19,881		
	ДН	11,873±4,300	11,594	8,826—14,754	3,076—21,626		
ФВ ЛЖ, %	ГНД	74,472±6,231	75,000	71,00—78,500	60,000—91,000	н.д.	н.д.
	ПРПСБ	76,326±5,796	76,316	72,00—80,000	61,905—91,176		
	ДН	75,170±7,504	73,333	69,77—80,769	57,142—93,181		
Индекс сферичности в диастолу, усл.ед.	ГНД	0,542±0,063	0,541	0,495—0,583	0,368—0,730	H=11,54; p=0,003	ПРПСБ — ДН; p=0,007 ГНД — ДН; p=0,003
	ПРПСБ	0,546±0,082	0,540	0,500—0,595	0,340—0,933		
	ДН	0,593±0,096	0,582	0,537—0,628	0,425—1,0		
Длинник ЛЖ в диастолу на ППТ, см/м <sup>2</sup>	ГНД	8,129±1,248	8,056	7,224—8,969	3,808—10,723	H=5,99; p=0,049	ГНД — ДН; p=0,046
	ПРПСБ	8,217±1,335	8,237	7,518—9,033	5,051—11,137		
	ДН	8,546±1,256	8,518	8,182—9,406	5,675—11,316		
Поперечник ЛЖ в диастолу на ППТ, см/м <sup>2</sup>	ГНД	4,388±0,760	4,373	3,935—4,830	2,095—6,158	H=21,514 p=0,0000	ПРПСБ — ДН; p=0,0004 ГНД — ДН; p=0,0002
	ПРПСБ	4,442±0,614	4,514	3,969—4,763	2,893—5,687		
	ДН	5,020±0,751	5,087	4,313—5,490	3,448—6,456		
МЖП/ППТ, мм/м <sup>2</sup>	ГНД	6,224±1,239	5,899	5,454—6,897	3,194—9,975	H=7,771 p=0,02	ПРПСБ — ДН; p=0,018
	ПРПСБ	5,987±1,422	5,505	4,975—7,092	3,425—9,021		
	ДН	6,897±1,907	6,416	5,555—7,975	4,054—11,904		
Задняя стенка ЛЖ на ППТ, мм/м <sup>2</sup>	ГНД	6,660±1,102	6,483	5,830—7,421	4,155—9,398	H=6,623 p=0,036	ПРПСБ — ДН; p=0,03;
	ПРПСБ	6,506±1,574	6,309	5,291—7,407	3,571—10,753		
	ДН	7,354±2,022	6,826	5,882—8,541	3,601—13,157		
КДР/ППТ, мм/м <sup>2</sup>	ГНД	50,415±6,226	50,420	47,00—54,711	35,087—67,332	H=10,27 p=0,005	ПРПСБ — ДН; p=0,03 ГНД — ДН; p=0,005
	ПРПСБ	51,539±8,720	51,724	45,81—56,799	31,812—87,940		
	ДН	54,832±7,491	52,941	51,28—58,824	38,415—79,070		
ММЛЖ/ППТ, г/м <sup>2</sup>	ГНД	42,860±8,713	42,774	36,93—48,921	23,961—63,830	H=9,995 p=0,006	ПРПСБ — ДН; p=0,004
	ПРПСБ	40,487±14,258	37,946	31,03—47,714	22,77—104,59		
	ДН	48,182±13,400	44,837	37,81—55,148	28,371—86,943		
$E_{mitr}/E_m$ , усл. ед.	ГНД	6,700±1,887	6,450	5,550—7,471	4,550—14,000	H=8,59 p=0,01	ПРПСБ — ДН; p=0,01 ГНД — ДН; p=0,048
	ПРПСБ	6,737±1,337	6,737	5,813—7,385	4,100—12,889		
	ДН	5,928±1,433	5,705	5,095—6,666	3,684—9,750		

Примечание. ГНД — глибококонедоношенные дети; ПРПСБ — преждевременно рожденные на поздних сроках беременности; ДН — дети, рожденные доношенными; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; ППТ — площадь поверхности тела; МЖП — межжелудочковая перегородка;  $E_{mitr}$  — максимальная скорость трансмитрального кровотока в раннюю диастолу, см/с;  $E_m$  — скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на стороне боковой стенки левого желудочка в раннюю диастолу, см/с; н.д. — недостоверно.



Таблица 3. Распределение детей исследуемых групп в зависимости от наличия нарушения трансмурального градиента деформации стенки и сегментарного снижения деформации левого желудочка

Table 3. Distribution of children of the studied groups depending on the presence of disturbances in left ventricle wall transmural gradient Strain and decrease in segmental Strain

Клиническая группа	Нарушен трансмуральный градиент стенки левого желудочка, n	Снижена сегментарная деформация, n	Изменения отсутствуют, n
Дети, рожденные с низкой массой тела (n=53)	6	18	29
Дети, рожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела (n=103)	17	19	67
Дети, рожденные доношенными (n=48)	0	0	48

Примечание. Анализ таблиц сопряженности:  $\chi^2=21,263$ ;  $df=4$ ;  $p=0,00028$ ;  $\Phi=0,32$ ;  $CC=0,31$ .

желудочка с нарушением трансмурального градиента деформации и с наличием сегментарного снижения деформации левого желудочка не обнаружена. Не выявлено различий по клинической картине у детей, имевших и не имевших нарушения трансмурального градиента деформации стенки и сегментарное снижение деформации левого желудочка. Тем не менее показатели эхокардиографии (индекс сферичности, конечный диастолический размер, поперечник левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки, индекс массы миокарда левого желудочка) у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных преждевременно на поздних сроках беременности, существенно отличались от аналогичных показателей у детей-сверстников, рожденных здоровыми и доношенными (см. табл. 2).

Таким образом, нарушения трансмурального градиента деформации стенки левого желудочка выявлены у 11,32% детей, рожденных преждевременно на поздних сроках беременности, и у 16,5% детей, рожденных глубоконедоношенными. Снижение сегментарной деформации левого желудочка зарегистрированы у 33,96% детей, рожденных преждевременно на поздних сроках беременности, и у 18,44% детей, рожденных глубоконедоношенными. В отличие от детей, рожденных глубоконедоношенными, у детей, рожденных с низкой массой тела, нарушение трансмурального градиента деформации стенки левого желудочка и сегментарное снижение деформации в продольном направлении не было связано с ремоделированием левого желудочка на данном объеме выборки детей.

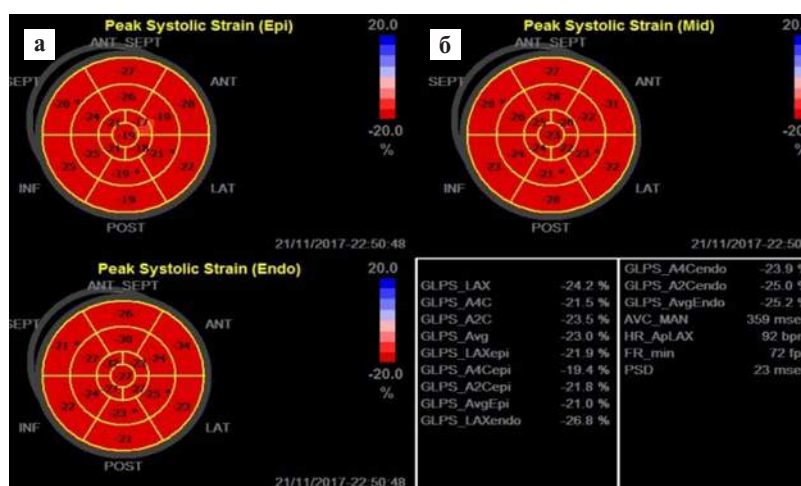


Рис. 1. Полярные карты значений деформации 18 сегментов и глобальной деформации левого желудочка эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев в продольном направлении по схеме «бычий глаз» ребенка П., 3 лет, рожденного на сроке беременности 36 нед с массой тела 2040 г (а), и ребенка Б., в возрасте 1 год, рожденного на сроке беременности 28 нед с массой тела 950 г (б).

а — нарушен трансмуральный градиент нижней стенки левого желудочка; б — нарушен трансмуральный градиент по задней стенке левого желудочка.

Fig. 1. Polar maps of left ventricle 18 segments and left ventricle global longitudinal Strain of the endocardial, middle and epicardial layers according to the “bull’s eye” scheme of a children P., 3 years old, born at a gestational age of 36 weeks with a weight of 2040 grams (a) and a children B., aged 1 year, born at 28 weeks’ gestation, weighing 950 grams (b).

a — the transmural gradient strain of the lower wall of the left ventricle is disturbed; б — the transmural gradient strain along the posterior wall of the left ventricle is disturbed.

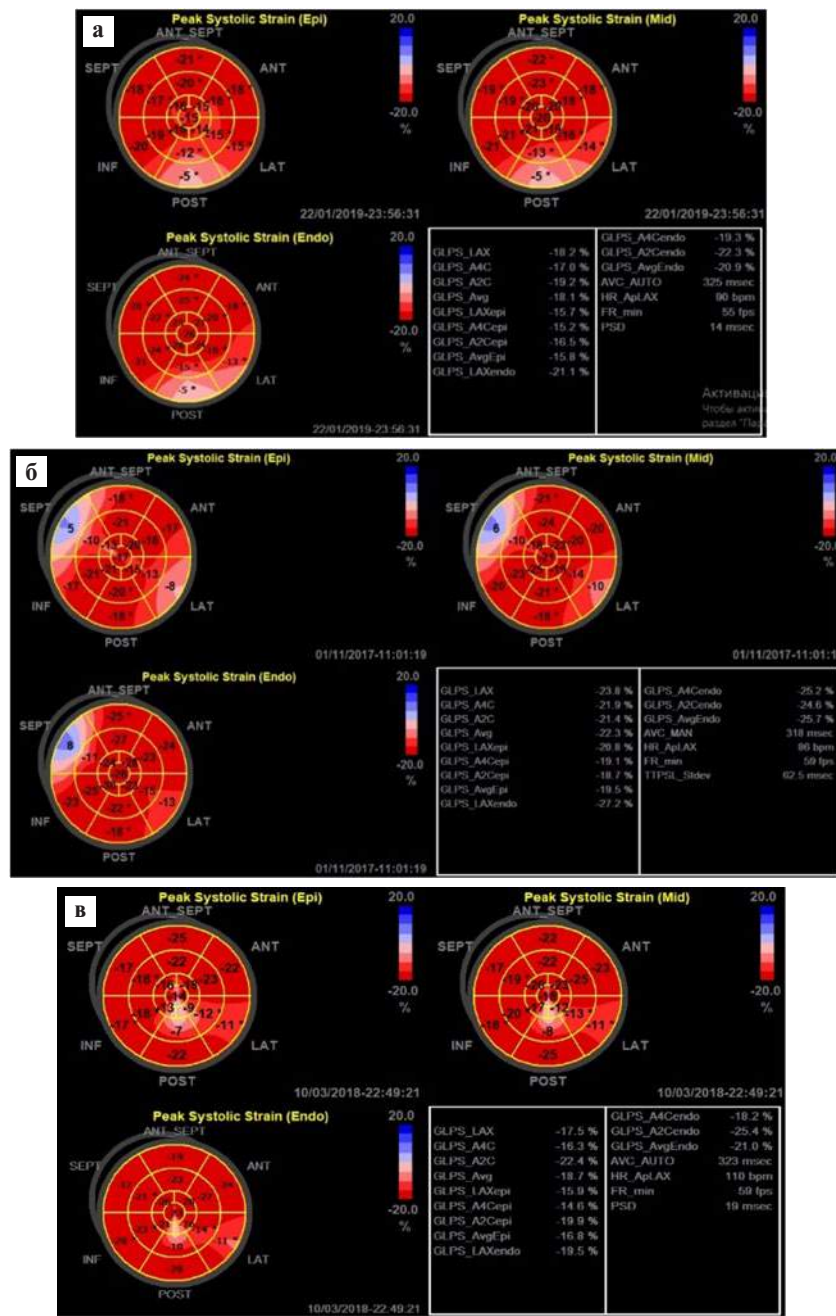


Рис. 2. Полярные карты значений деформации 18 сегментов и глобальной деформации левого желудочка эндокардиального, среднего и эпикардиального слоев в продольном направлении по схеме «бычий глаз» ребенка Б., 3 лет, рожденного на сроке беременности 36 нед с массой тела 2430 г а), ребенка И., 4 лет, рожденного на сроке беременности 30 нед с массой тела 1370 г б), и ребенка В., 1 год, рожденного на сроке беременности 28 нед с массой тела 960 г в).

а — снижение сегментарной деформации в базальном сегменте задней стенке левого желудочка (−5%) и в базальном сегменте боковой стенки левого желудочка (−13%); б — снижение деформации в базальном сегменте боковой стенки левого желудочка (−13%), отсутствие деформации в базальном сегменте межжелудочковой перегородки; в — снижение деформации в базальном и среднем сегменте боковой стенки левого желудочка (−10% и −14%) и верхушечного сегмента задней стенки левого желудочка (−10%).

Fig. 2. Polar maps of the left ventricle 18 segments Strain and left ventricle global Longitudinal Strain of the endocardial, middle and epicardial layers according to the “bull’s eye” scheme of the children B., 3 years old, born at a gestational age of 36 weeks with a weight of 2430 grams (a), children I., 4 years old, born at a gestational age of 30 weeks with a weight of 1370 grams (б) and children B., 1 year old, born at a gestational age of 28 weeks with a weight of 960 grams (в).

а — decrease in segmental strain in the basal segment of the left ventricle posterior wall (−5%) and in the basal segment of the left ventricle lateral wall (−13%); б — reduced strain in the basal segment of the left ventricle lateral wall (−13%), positive strain in the basal segment of the interventricular septum; в — reduction of strain in the basal and middle segment of the left ventricle lateral wall (−10% and −14%) and in the apical segment of the posterior left ventricle wall (−10%).

## Обсуждение

К настоящему времени крайне мало известно о физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы у детей, рожденных с низкой массой

тела (на поздних сроках беременности). Считается, что общими характеристиками состояния сердца и сосудов в данной клинической группе служат структурная и функциональная незрелость (в том числе изменение формы левого желудочка, аномальное

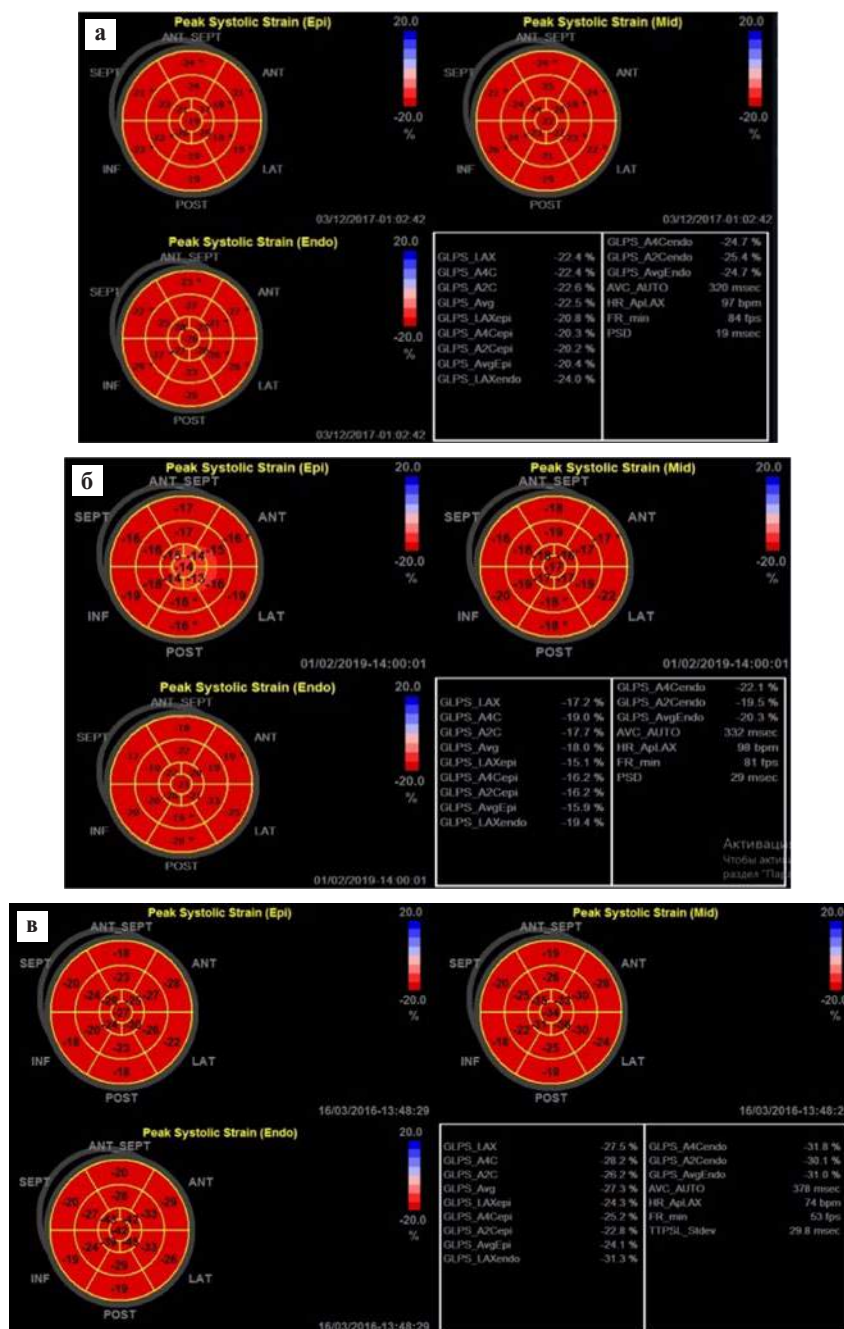


Рис. 3. Сегментарная деформация эпикардального, среднего и эндокардиального слоев левого желудочка в продольном направлении по схеме «бычий глаз» у ребенка Б., 2 лет, рожденного на сроке беременности 36 нед с массой тела 2430 г (а), ребенка К., 1 год, рожденного на сроке беременности 30 нед с массой тела 1230 г (б) и ребенка Б., 2 лет, рожденного доношенным на сроке беременности 39 нед с массой тела 3600 г (в).

Нарушения трансмурального градиента деформации и снижения сегментарной деформации не выявлено.

Fig. 3. Longitudinal segmental strain of the left ventricle epicardial, middle and endocardial layers according to the “bull’s eye” pattern in children B., 2 years old, born at a gestational age of 36 weeks with a weight of 2430 grams (a), children K., 1 year old, born at 30 weeks’ gestation with a weight of 1230 grams (б) and children B., 2 years old, born full-term at 39 weeks’ gestation with a weight of 3600 grams (в).

Violations of the transmural deformity gradient and reduction of segmental deformity were not detected.

движение стенок), ограничивающая резервные возможности сердечно-сосудистой системы во время стрессовых ситуаций [10, 11]. Известно, что антенатальное гипоксическое воздействие оказывает влияние на морфологические и функциональные характеристики сердечно-сосудистой системы, претерпевающие интенсивный рост и ремоделирование на всех этапах онтогенеза. Дефицит массы тела при рождении может сочетаться со снижением количества кардиомиоцитов, при этом дефицит тканевых структур сердца у детей с малой массой тела при рождении и нарушением внутриутробного развития не восстанавливается при наборе массы тела, а компенсаторный рост сердца, реализующийся преимущественно за счет гипертрофии, в условиях дефицита структурных элементов приводит к формированию диспропорционального варианта развития. Это в известной степени подтверждается уменьшением массы миокарда ЛЖ у взрослых, рожденных недоношенными [12, 13]. Повторно подчеркнем, что важную роль в формировании морфофункциональных параметров и процессов контрактильности левого желудочка в условиях недоношенности играют признаки незрелости миокарда и, безусловно, влияние гипоксии (структурная и функциональная незрелость саркоплазматического ретикула, депонирующего внутриклеточный кальций и регулирующего гомеостаз  $Ca^{2+}$ , формирование возникающих только после рождения Т-каналцев, приобретающих неупорядоченность, ремоделирование при патологии (включая воздействие гипоксии), изменение состава контрактильных белков кардиомиоцитов и т.д.) [14–18].

Поскольку перинатальные повреждения сократительного миокарда, проводящей системы и коронарных артерий могут оставаться на долгие годы в виде дефектов, расположенных на микроструктурном уровне, то особое внимание необходимо уделять анализу деформации эндокардиального слоя левого желудочка в постнатальный период в детском возрасте [19]. В литературе активно обсуждаются вопросы продолжающегося роста коронарных артерий, процессам реорганизации микроциркуляторного русла на уровне капилляров, поскольку «антенатальная гипоксия приводит к замедлению роста капилляров органов и тканей, увеличивает их проницаемость, делает их более уязвимыми во время родов» (цитата) [20, 21]. Применение кислородотерапии в неонатальный период у детей, рожденных недоношенными с низкой массой тела, тоже способствует в дальнейшем нарушению микроциркуляторного русла [12]. События, протекающие на микрососудистом уровне при постнатальном росте и развитии, предполагают существование «периодов риска» у детей раннего возраста и во время полового созревания, характеризующихся снижением компенсаторных возможностей микроциркуляторного русла, появлением ишемии, резким уменьшением числа резервных и плазматических капилляров, уве-

личением диаметра большинства капилляров, изменением порядка расположения ядер эндотелиальных клеток в стенке капилляров, появлением в некоторых случаях микроаневризм и микродеформаций звеньев микроциркуляторного русла (особенно веноулярного русла). Воздействие неблагоприятных факторов различной этиологии в данные «периоды риска» на детское сердце могут способствовать «срыву компенсаторных возможностей микроциркуляторного русла и нарушению деятельности сердца, в связи с чем необходимо проведение профилактических мероприятий по устранению негативных факторов» (цитата) [22].

Иницируемое во II триместре беременности созревание кардиомиоцитов детского сердца продолжается в дальнейшем до совершеннолетия [23]. Данный факт объясняет в известной степени найденные в настоящем исследовании изменения деформации эндокардиального слоя левого желудочка (нарушение трансмурального градиента деформации стенки, сегментарное снижение деформации левого желудочка в продольном направлении) у детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных недоношенными с низкой массой тела.

Необходимо отметить, что природа выявленного ремоделирования левого желудочка детского сердца, изменений трансмурального градиента деформации стенки и снижения сегментарной деформации левого желудочка в продольном направлении имеет, безусловно, сложный характер. Генез выявленных изменений может быть связан с различными процессами, протекавшими как в период внутриутробного, интранатального и неонатального развития — влияние гипоксии, так и в постнатальный период — продолжающиеся процессы дифференцировки тканей и рост детского сердца и/или формирующиеся, возможно, гипертрофия кардиомиоцитов левого желудочка и интерстициальный фиброз ткани сердца у отдельных детей [4, 10, 24, 25]. Природа выявленных изменений трансмурального градиента деформации стенки и снижения сегментарной деформации левого желудочка в продольном направлении, безусловно, нуждается в дальнейшем изучении, и, соответственно, детального анализа требуют вопросы целесообразности их коррекции (например, естественное вскармливание до года, кардиометаболическая терапия). Прогностическая значимость выявленных нами нарушений неясна и обуславливает необходимость дальнейшего проспективного наблюдения за данной клинической группой. Не исключено, что повреждения миокарда в случае гипоксического воздействия во внутриутробный, интранатальный или неонатальный периоды у некоторых детей, рожденных недоношенными с низкой массой тела и имеющих изменения деформации левого желудочка в продольном направлении, могут в отдаленные временные периоды способствовать формированию ремоделирования и ранним дебютам латентных субклинических дисфункций левого желудочка [5, 6, 10, 15].



Нарушения деформации левого желудочка в продольном направлении у некоторых детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных недоношенными с низкой массой тела, представляют собой новые знания фундаментального характера о становлении контрактильности левого желудочка в постнатальный период при недоношенности в анамнезе. С нашей точки зрения, они должны служить обоснованным поводом для оптимизации традиционного алгоритма диспансерного наблюдения в амбулаторных условиях педиатром и детским кардиологом (рис. 3), а в последующем — терапевтом и кардиологом, делая целесообразной раннюю скрининговую оценку деформации левого желудочка в продольном направлении для обеспечения вторичной профилактики заболеваний сердца в зрелом возрасте [5, 6].

## Выводы

1. Нарушения трансмурального градиента деформации стенки левого желудочка выявлены у 11,32% детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных с низкой

массой тела, и у 16,5% детей-сверстников, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

2. Снижение сегментарной деформации левого желудочка зарегистрировано у 33,96% детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных с низкой массой тела, и у 18,44% детей-сверстников, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

3. В отличие от детей в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденных глубоконедоношенными, у детей аналогичного возраста, рожденных преждевременно на поздних сроках беременности, нарушение трансмурального градиента деформации стенки левого желудочка и снижение сегментарной деформации в продольном направлении не связаны с ремоделированием левого желудочка.

4. Дети в возрасте от 1 года до 5 лет, рожденные с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, имеющие нарушения трансмурального градиента деформации и снижение сегментарной деформации стенки левого желудочка, обусловленные процессами постнатального роста и развития детского сердца, нуждаются в наблюдении в амбулаторно-поликлинических условиях педиатром и детским кардиологом.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Blencowe H., Cousens S., Chou D., Oestergaard M., Say L., Moller A. B. et al.* Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 2013; 1: S2. DOI: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2
2. *Pimenta J.M., Ebeling M., Montague T.H., Beach K.J., Abell J., O'Shea M.T. et al.* Retrospective Database Analysis of Neonatal Morbidities to Evaluate a Composite Endpoint for Use in Preterm Labor Clinical Trials. *AJP Reports* 2018; 8(1): e25. DOI: 10.1055/s-0038-1635097
3. *Tielsen J.M.* Global incidence of preterm birth. *Low-Birth-weight Baby: Born Too Soon or Too Small.* Karger Publishers 2015; 81: 9–15. DOI: 10.2105/AJPH.92.8.1323
4. *Bensley J.G., De Matteo R., Harding R., Black M.J.* The effects of preterm birth and its antecedents on the cardiovascular system. *Acta Obstet Gynecol Scandinavica* 2016; 95(6): 652–663. DOI: 10.1111/aogs.12880
5. *Crump C., Sundquist J., Winkleby M.A., Sundquist K.* Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: a national cohort study. *Lancet Child Adolescent Health* 2019; 3(6): 408–417. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30108-7
6. *Carr H., Cnattingius S., Granath F., Ludvigsson J. F., Bonamy A.K.E.* Preterm birth and risk of heart failure up to early adulthood. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(21): 2634–2642. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.572
7. *Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Неклюдова Г.В., Карпов Р.С.* Механика левого желудочка у детей в возрасте от 1 до 5 лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2020; 3: 74–90. [Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Neklyudova G.V., Karpov R.S. Left ventricular mechanics in children aged from one to five years old with very low and extremely low birth weight Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika 2020; 3: 74–90. (in Russ.)] DOI: 10.24835/1607-0771-2020-3-74-90
8. *Павлюкова Е.Н., Колосова М.В., Неклюдова Г.В., Карпов Р.С.* Деформация эндокардиального, эпикардиального слоев в продольном направлении и ремоделирование левого желудочка у детей в возрасте от одного года до пяти лет, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Трансляционная медицина 2021; 8(2): 23–36. [Pavlyukova E.N., Kolosova M.V., Neklyudova G.V., Karpov R.S. Left ventricle longitudinal strain of the endocardial and epicardial layers and left ventricle remodelling in children born with low and extremely low body weight aged from one to five years old. *Translyatsionnaya meditsina* 2021; 8(2): 23–36. (in Russ.)] DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-2-23-36
9. *Функциональная диагностика: национальное руководство.* Под ред. Н.Ф. Берестень, В.А. Сандрикова, С.И. Федоровой М.: GEOTAR-Медиа, 2019; 784. [Functional diagnostics: national guidelines. Editors N.F. Beresten, V.A. Sandrikova, S.I. Fedorova M.: GEOTAR-Media, 2019; 784. (in Russ.)]
10. *Lewandowski A.J.* The preterm heart: a unique cardiomyopathy? *Pediatr Res* 2019; 85(6): 738–739. DOI: 10.1038/s41390-019-0301-3
11. *Engle W.A., Tomashek K.M., Wallman C.* «Late-preterm» infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007; 120(6): 1390–1401. DOI: 10.1542/peds.2007-2952
12. *Raghuraman R.P., Duffy D., Carroll V.A., Manyonda I., Antonios T.F.* Oxygen therapy in premature low birth weight infants is associated with capillary loss and increases in blood pressure: a pilot study. *J Human Hypertens* 2020; 34(4): 278–285. DOI: 10.1038/s41371-019-0211-1
13. *Goss K.N., Haraldsdottir K., Beshish A.G., Barton G.P., Watson A.M., Palta M. et al.* Association between preterm birth and arrested cardiac growth in adolescents and young adults. *JAMA Cardiol* 2020; 5(8): 910–919. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1511
14. *Mohlkert L.A., Hallberg J., Broberg O., Rydberg A., Halvorsen C.P., Liuba P. et al.* The preterm heart in childhood: Left ventricular structure, geometry, and function assessed by echocardiography in 6-year-old survivors of periviable births. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(2): e007742. DOI: 10.1161/JAHA.117.007742

15. *El-Khuffash A., McNamara P.J.* Hemodynamic assessment and monitoring of premature infants. *Clin Perinatol* 2017; 44(2): 377–393. DOI: 10.1016/j.clp.2017.02.001
16. *Hong T.T., Shaw R.M.* Cardiac T-tubule microanatomy and function. *Physiol Rev* 2016; 97(1): 227–252. DOI: 10.1152/physrev.00037.2015
17. *Pinali C., Bennett H., Davenport J.B., Trafford A.W., Kitmitto A.* Three-Dimensional Reconstruction of Cardiac Sarcoplasmic Reticulum Reveals a Continuous Network Linking Transverse-Tubules Novelty and Significance: This Organization Is Perturbed in Heart Failure. *Circ Re.* 2013; 113(11): 1219–1230. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301348
18. *Marchianò S., Bertero A., Murry C.E.* Learn from Your Elders: Developmental Biology Lessons to Guide Maturation of Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. *Pediatr Cardiol* 2019; 40(7): 1367–1387. DOI: 10.1007/s00246-019-02165-5
19. *Шнитков А.М., Конкина Е.А., Шниткова Е.В.* Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы плодов и новорожденных при хронической плацентарной недостаточности. *ВНМТ.* 2013; 4:154. [*Shnitkov A.M., Konkina E.A., Shnitkova E.V.* Structural and functional features of the cardiovascular system of fetuses and newborns in chronic placental insufficiency. *VNMT.* 2013; 4: 154. (in Russ.)]
20. *Kaneko N., Matsuda R., Toda M., Shimamoto K.* Three-dimensional reconstruction of the human capillary network and the intramyocardial micronecrosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300(3): H754–H761. DOI: 10.1152/ajpheart.00486.2010
21. *Заднипряный И.В., Третьякова О.С., Сатаева Т.П.* Ультраструктура миокарда новорожденных крысят в условиях хронической гемической гипоксии. *Актуальные проблемы медицины* 2015; 29, 4(201): 72–77. [*Zadniptyany I.V., Tretyakova O.S., Sataeva T.P.* Myocardial ultrastructure of newborn rat pups under conditions of chronic hemic hypoxia. *Aktual'nye problemy meditsiny* 2015; 4(201): 72–77. (in Russ.)]
22. *Кошарный В.В., Слободян А.Н., Абдул-Оглы Л.В., Козлов С.В., Демьяненко И.А., Дубовик К.И. и др.* Особенности формообразования стенки сердца и его пространственной ориентации на этапах пренатального онтогенеза: Монография. Днепр: «Середняк Т.К.», 2017; 148 с. [*Kosharny V.V., Slobodyan A.N., Abdul-Ogly L.V., Kozlov S.V., Demyanenko I.A., Dubovik K.I. et al.* Features of the formation of the heart wall and its spatial orientation at the stages of prenatal ontogenesis: Monograph. Dnepr: Serednyak T.K., 2017; 148 p. (in Russ.)]
23. *Uosaki H., Cahan P., Lee D.I., Wang S., Miyamoto M., Fernandez L. et al.* Transcriptional landscape of cardiomyocyte maturation. *Cell reports.* 2015; 13(8): 1705–1716. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.10.032
24. *Breatnach C.R., Forman E., Foran A., Monteith C., Mc Sweeney L., Malone F. et al.* Left ventricular rotational mechanics in infants with hypoxic ischemic encephalopathy and preterm infants at 36 weeks postmenstrual age: A comparison with healthy term controls. *Echocardiography* 2017; 34(2): 232–239. DOI: 10.1111/echo.13421
25. *Faa A., Xanthos T., Fanos V., Fanni D., Gerosa C., Pampaloni P. et al.* Hypoxia-induced endothelial damage and microthrombosis in myocardial vessels of newborn landrace/large white piglets. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 619284. DOI: 10.1155/2014/619284

Поступила: 27.10.22

Received on: 2022.10.27

*Источник финансирования:*

*Представленная публикация выполнена в соответствии с планом НИИ кардиологии Томского НИМЦ по фундаментальной теме «Фундаментальные аспекты формирования структурно-функциональных изменений сердца и сосудов в разных возрастных группах на доклинической, клинической стадиях и после гемодинамической коррекции сердечно-сосудистых заболеваний».*

*Source of funding:*

*The presented publication was carried out in accordance with the plan of the Research Institute of Cardiology of the Tomsk NIMC on the fundamental topic “Fundamental aspects of the formation of structural and functional changes of the heart and blood vessels in different age groups at preclinical, clinical stages and after hemodynamic correction of cardiovascular diseases”.*

*Соответствие принципам этики:*

*Информированное согласие получено от законных представителей каждого родителя ребенка. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии (протокол № 210 от 18.02.2021 г.).*

*Compliance with the principles of ethics:*

*Informed consent is obtained from the legal representatives of each parent of the child. The study was approved by the Ethical Committee of the Research Institute of Cardiology (Protocol No. 210 of 02/18/2021).*

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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

# Влияние физической нагрузки на электрофизиологические процессы в миокарде желудочков у детей-спортсменов

А.В. Шумов<sup>1,2</sup>, Н.В. Краева<sup>1</sup>, В.И. Макарова<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр им. Н.А. Семашко» ФМБА, Архангельск, Россия

## The effect of physical activity on electrophysiological processes in the ventricular myocardium in child-athletes

A.V. Shumov<sup>1,2</sup>, N.V. Kraeva<sup>1</sup>, V.I. Makarova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

<sup>2</sup>Semashko Northern Medical Clinical Center, Arkhangelsk, Russia

Дизадаптационные процессы в сердечно-сосудистой системе у детей-спортсменов связаны с изменениями электрофизиологических процессов в миокарде. Для выделения групп риска развития патологии сердечно-сосудистой системы среди этого контингента возможно использование неинвазивной методики — дисперсионного картирования электрокардиограммы.

Цель исследования. Выявить изменения электрофизиологических процессов в миокарде левого и правого желудочков у детей-спортсменов в ответ на физическую нагрузку.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 279 детей I и II групп здоровья в возрасте от 12 до 18 лет. Выделена группа из 209 детей, занимающихся спортом: 153 (73%) мальчика и 56 (27%) девочек. Референсная группа включала 70 детей, не занимающихся спортом. Все дети-спортсмены имели допуск к тренировочно-соревновательному процессу. Внутри основной группы выделены 4 подгруппы в соответствии с видами спорта: подгруппа А — дети, посещающие секцию футбола (51 мальчик); подгруппа Б — баскетбола (37 мальчиков и 22 девочек); подгруппа В — волейбола (29 мальчиков и 27 девочек); подгруппа Г — единоборств (36 мальчиков и 7 девочек). Всем детям проведено дисперсионное картирование электрокардиограммы при помощи программно-аппаратного комплекса «Кардиовизор» до и после теста с физической нагрузкой. Анализ подвергнуты процессы деполаризации и реполяризации в миокарде левого и правого желудочков на основании показателей G3–G6 кода детализации. Статистическая обработка полученных данных проведена при помощи MS Excel, Stata.

Результаты. Анализ электрофизиологических процессов в миокарде левого и правого желудочков у детей-спортсменов показал статистически значимые различия по сравнению с таковыми в референсной группе. Во всех показателях G3–G6 кода детализации в основной группе отмечали умеренное отклонение, в то время как все значения в референсной группе более чем в 92% случаев находились в пределах нормы. Умеренные физические нагрузки привели к регистрации как умеренных, так и выраженных нарушений электрофизиологических процессов в миокарде, особенно у детей, занимающихся высокодинамическими видами спорта, а именно — баскетболом.

**Ключевые слова:** дети-спортсмены, деполаризация, реполяризация, тест с физической нагрузкой.

**Для цитирования:** Шумов А.В., Краева Н.В., Макарова В.И. Влияние физической нагрузки на электрофизиологические процессы в миокарде желудочков у детей-спортсменов. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(1): 67–73. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-67-73

Maladaptation processes in the cardiovascular system in child athletes are associated with changes in electrophysiological processes in the myocardium. To identify risk groups for the development of the cardiovascular system pathology among this contingent, it is possible to use a non-invasive technique: ECG dispersion mapping.

Purpose. To identify changes in electrophysiological processes in the myocardium of the left and right ventricles in child athletes in response to physical activity.

Material and methods. 279 healthy children without chronic disease aged from 12 to 18 years were under observation. A group of 209 children involved in sports has been identified. The gender distribution is as follows: 153 boys (73%) and 56 girls (27%). The reference group included 70 children not involved in sports. All child athletes had access to the training and competition process. Within the study group, 4 subgroups were allocated in accordance with sports: A subgroup — children attending the football section (51 boys); B — basketball (37 boys and 22 girls); C — volleyball (29 boys and 27 girls); D — martial arts (36 boys and 7 girls). All children underwent dispersion mapping of the electrocardiogram using the Cardiovisor software and hardware complex before and after the exercise test. The processes of depolarization and repolarization in the myocardium of the left and right ventricles were analyzed on the basis of G3–G6 indices. Statistical processing of the results was carried out using MS Excel, Stata.

Results. The analysis of electrophysiological processes in the myocardium of the left and right ventricles in child athletes showed statistically significant differences in comparison with the reference group. In all G3–G6 indicators in the main group, a moderate deviation was noted, while all values in the reference group were within normal limits in more than 92%. Moderate physical exertion led to the registration of both moderate and pronounced electrophysiological disturbances in the myocardium, especially in children engaged in highly dynamic sports, namely basketball.

**Key words:** child-athletes, depolarization, repolarization, physical activity test.

**For citation:** Shumov A.V., Kraeva N.V., Makarova V.I. The effect of physical activity on electrophysiological processes in the ventricular myocardium in child athletes. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(1): 67–73 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-67-73

С каждым годом детский спорт набирает все большую популярность. Процессы адаптации растущего организма к повышенным физическим нагрузкам в первую очередь связаны с реакцией сер-

дечно-сосудистой системы [1, 2]. Высокие физические и психологические нагрузки во время тренировочно-соревновательного процесса у юных спортсменов могут превышать ресурсы адаптационных возможно-



стей ребенка. Это приводит к срыву адаптационных механизмов в виде формирования патологии сердечно-сосудистой системы [1, 3]. Дезадаптационные процессы в сердечно-сосудистой системе связаны с изменениями электрофизиологических процессов в миокарде, удлинением интервала Q–T на электрокардиограмме на фоне нагрузки, появлении нарушений ритма сердца и проводимости [1, 4, 5]. Такие нарушения ритма сердца, как желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков, сопряжены с риском внезапной смерти. Согласно результатам международных исследований риск внезапной смерти в 2,6 раза выше у спортсменов, у 90% которых имели место дезадаптационные процессы [4, 6]. Большое число случаев внезапной смерти молодых спортсменов во время тренировочно-соревновательного процесса имеют аритмогенный генез [6–8].

С учетом повышенного риска формирования патологии сердечно-сосудистой системы у детей-спортсменов углубленное обследование и тщательный анализ выявленных изменений составляют важную задачу медицинского сопровождения. Скрининговые тесты на этапах периодических обследований в условиях спортивных диспансеров являются эффективным инструментом. В разных странах объемы исследований различаются [8]. В России для диагностики патологии сердечно-сосудистой системы наиболее широко используется электрокардиография, имеющая как достоинства, так и недостатки. Большую информативную емкость несет в себе суточное мониторирование электрокардиограммы, при котором многочисленные показатели дают возможность провести оценку адаптационных механизмов сердечно-сосудистой системы. Однако использование этого метода в качестве скринингового для обследования большого числа спортсменов не представляется возможным. В целях выделения групп риска развития патологии сердечно-сосудистой системы среди детей-спортсменов возможно использование неинвазивной методики дисперсионного картирования электрокардиограммы, при которой

за короткий отрезок времени осуществляется оценка электрофизиологических процессов в миокарде [9]. При нарушении процессов деполяризации и/или реполяризации миокарда можно судить о механизмах адаптации сердечно-сосудистой системы.

**Цель исследования:** выявить изменения электрофизиологических процессов в миокарде левого и правого желудочков у детей спортсменов в ответ на физическую нагрузку.

#### Характеристика детей и методы исследования

Проведено поперечное исследование в период с января 2019 г. по февраль 2020 г. Под наблюдением находились 279 детей I и II групп здоровья в возрасте от 12 до 18 лет.

Выделена группа из 209 детей, занимающихся спортом: 153 (73%) мальчика и 56 (27%) девочек. Все дети-спортсмены имели допуск к тренировочно-соревновательному процессу по результатам регламентированных лабораторно-инструментальных исследований, а также по заключению врача по спортивной медицине в условиях ГБУЗ АО «Архангельский центр лечебной физкультуры и спортивной медицины». Дополнительно проведено лабораторное исследование уровня электролитов, кардиотропных ферментов, маркеров воспаления, тиреоидного профиля с целью исключения возможных вторичных причин электрофизиологических нарушений.

Внутри основной группы выделены 4 подгруппы в соответствии с видами спорта: подгруппа А – дети, посещающие секцию футбола (51 мальчик, средняя продолжительность занятий 5 лет, средняя интенсивность 6,2 ч в неделю); подгруппа Б – баскетбола (37 мальчиков и 22 девочек, средняя продолжительность занятий 6,3 года, средняя интенсивность 6 ч в неделю); подгруппа В – волейбола (29 мальчиков и 27 девочек, средняя продолжительность занятий 5,4 года, средняя интенсивность 5,6 ч в неделю); подгруппа Г – единоборств (36 мальчиков и 7 девочек, средняя продолжительность занятий 5,3 года, интенсивность 5,3 ч в неделю); таким образом, по продолжительности занятий и интенсивности тренировочного процесса группы были сопоставимы.

Референсная группа включала 70 детей, не занимающихся спортом. Среди них – 40 мальчиков и 30 девочек. Дети были осмотрены в соответствии с программой профилактических осмотров в условиях ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр им. Н.А. Семашко» ФМБА России.

Всем детям проведено дисперсионное картирование электрокардиограммы при помощи программно-аппаратного комплекса «Кардиовизор» до и после теста с физической нагрузкой (20 приседаний в быстром темпе). Прибор выявляет дисперсионные отклонения в процессе де- и реполяризации, синхронизируя начало электрического возбуждения семи последовательных зубцов. Амплитуда дисперсионных

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Шумов Антон Викторович — врач-детский кардиолог, врач функциональной диагностики Северного медицинского клинического центра им. Н.А. Семашко; асп., асс. кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии Северного государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–3392–8492 e-mail: tosha.schumov@yandex.ru

Макарова Валерия Ивановна — д.м.н., проф. засл. врач РФ, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии Северного государственного медицинского университета; проф.-консультант детского отделения Северного медицинского клинического центра им. Н.А. Семашко, ORCID: 0000–002–8150–9110;

163000 Архангельск, Троицкий пр-т., д. 115

163069 Архангельск, Троицкий пр-т., д. 51

Краева Наталья Васильевна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии Северного государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0002–4499–7733

163069 Архангельск, Троицкий пр-т., д. 51



колебаний очень мала, поэтому с помощью стандартной электрокардиограммы их выявить невозможно. Все группы отклонений дисперсионных характеристик сформированы в виде кода детализации. Анализу подвергнуты процессы де- и реполяризации в миокарде левого и правого желудочков на основании показателей G3–G6 кода детализации: G3 отражает деполяризацию правого желудочка, G4 — реполяризацию правого желудочка, G5 — деполяризацию левого желудочка, G6 — реполяризацию левого желудочка.

Критерии включения: возраст от 12 до 18 лет, I и II группы здоровья, наличие допуска к тренировочно-соревновательному процессу, отсутствие отклонений по результатам стандартной электро- и эхокардиографии. Критерии исключения: наличие установленного диагноза синдрома вегетативной дисфункции, наличие отклонений в уровне электролитов, тиреоидного профиля, кардиотропных ферментов, воспалительных маркеров по результатам лабораторного исследования; отказ ребенка.

Выполнение работы было одобрено локальным этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (протокол № 09/12–18 от 18.12.2018).

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью пакета статистических программ Stata, MSExcel. Проверку нормальности распределения изучаемых признаков проводили с помощью теста Шапиро–Уилка, сравнительную оценку качественных величин — при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для анализа случайности изменения доли нормальных и патологических значений G3–G6 кода детализации до и после физической нагрузки в основной группе использовали критерий Мак-Немара. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Значения изучаемых показателей G3–G6 по результатам дисперсионного картирования не подчинялось закону нормального распределения признака. Полученные данные обобщены в табл. 1. Распределение изменений по группам спортивной подготовки в сравнении с референсной группой отражено в табл. 2 и 3.

Умеренные отклонения показателя G3 зарегистрированы в основной группе в 21,1% случаев, что статистически значимо по сравнению с референсной группой, в которой показатель деполяризации правого желудочка был в пределах нормы ( $\chi^2_{(2)} = 17,5$ ;  $p < 0,01$ ; см. табл. 1). Большой процент отклонений показателя по отношению к группе детей, не занимающихся спортом, приходится в равной степени на группы баскетбола и волейбола — 25,4 и 25,0% соответственно ( $\chi^2_{(4)} = 21,1$ ;  $p < 0,01$ ; см. табл. 2) Для оценки адаптационной реакции миокарда на физическую нагрузку была проведена повторная оценка данного фрагмента кода детализации после

теста с физической нагрузкой. В результате у 52,2% спортсменов выявлены нарушения деполяризации в миокарде правого желудочка (см. табл. 1): в 18,2% — выраженные, в 34% — умеренные, что, по сравнению с группой детей, не занимающихся спортом, статистически значимо ( $\chi^2_{(2)} = 44,5$ ;  $p < 0,01$ ). По отношению к референсной группе наибольший процент отклонений приходится на группу детей, занимающихся баскетболом (см. табл. 3): умеренные отклонения — 32,2%, выраженные — 28,8% ( $\chi^2 = 68,8$ ;  $p < 0,01$ ).

Для сравнения долей участников исследования с наличием патологических значений деполяризации правого желудочка (G3) до и после физической нагрузки использовали критерий Мак-Немара (табл. 4). Увеличение частоты патологических значений деполяризации правого желудочка (G3) с исходных 21,1% до 52,2% после физической нагрузки среди детей-спортсменов статистически значимо ( $p < 0,001$ ).

На основании анализа показателя G4 в группе детей-спортсменов также выявлены умеренные отклонения по отношению к референсной группе — 27,8% ( $\chi^2 = 21,8$ ;  $p < 0,01$ ; см. табл. 1). Выраженных отклонений не было ни в одной группе. На втором этапе после приседаний нарушения регистрировались у 31,1%, причем у 11% — выраженные, а в 20,1% — умеренные. По отношению к референсной группе, в которой статистически значимых отклонений данного показателя до и после теста с физической нагрузкой мы не нашли, указанные отклонения статистически значимы ( $\chi^2 = 21,8$ ;  $p < 0,01$ ; см. табл. 1). Внутри групп спортивной подготовки наибольший процент отклонений по отношению к группе детей, не занимающихся спортом, приходится на единоборцев. Так, до теста с физической нагрузкой в 41,9% случаев выявлены умеренные отклонения ( $\chi^2 = 28,4$ ;  $p < 0,01$ ; см. табл. 2), а после теста с физической нагрузкой нарушения были выявлены в 86% случаев ( $\chi^2 = 146,6$ ;  $p < 0,01$ ) из которых 48,8% — выраженные (см. табл. 3).

Изменения долей участников исследования с наличием патологических значений реполяризации правого желудочка (G4) до и после физической нагрузки (27,8 и 31,1% соответственно) в основной группе статистически незначимы ( $p = 0,386$ ). Почти в 95% случаев отмечались нормальные значения процесса деполяризации системного левого желудочка в группе детей, не занимающихся спортом, в то время как в основной группе — только 82,3% случаев. В остальных случаях имелись умеренные нарушения, что статистически значимо по отношению к референсной группе ( $\chi^2 = 6,0$ ;  $p < 0,01$ ; см. табл. 1).

При повторном анализе показателя G5 после теста с физической нагрузкой у 131 (62,7%) спортсмена отмечены отклонения (см. табл. 1), у 52,2% — умеренные, у 10,5% — выраженные, что по отношению к референсной группе статистически значимо ( $\chi^2 = 39,6$ ;  $p < 0,01$ ). Наибольшая доля патологических отклонений приходится на группу баскетболистов,

Таблица 1. Параметры деполаризации и реполаризации миокарда правого и левого желудочков до и после теста с физической нагрузкой, абс. число (%)

Table 1. Values of the parameters of depolarization and repolarization of the myocardium of the right and left ventricles before and after the exercise test, abs. (%)

Показатель	Спортсмены							
	G3		G4		G5		G6	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Норма	165 (78,9)	100 (47,8)	151 (72,2)	144 (68,9)	172 (82,3)	78 (37,3)	140 (67,0)	42 (20,1)
Умеренные отклонения	44 (21,1)	71 (34,0)	58 (27,8)	42 (20,1)	37 (17,7)	109 (52,2)	69 (33,0)	81 (38,8)
Выраженные отклонения	0	38 (18,2)	0	23 (11,0)	0	22 (10,5)	0	86 (41,1)
Референсная группа								
Норма	70 (100)	65 (92,9)	69 (98,6)	67 (95,7)	66 (94,3)	56 (80)	65 (92,9)	62 (88,6)
Умеренные отклонения	0	5 (7,1)	1 (1,4)	3 (4,3)	4 (5,7)	14 (20)	5 (7,1)	8 (11,4)
Выраженные отклонения	0	0	0	0	0	0	0	0
Уровень значимости	$\chi^2=17,5$ ; $p<0,01$	$\chi^2=44,5$ ; $p<0,01$	$\chi^2=21,8$ ; $p<0,01$	$\chi^2=20,8$ ; $p<0,01$	$\chi^2=6,0$ ; $p<0,01$	$\chi^2=39,6$ ; $p<0,01$	$\chi^2=18,0$ ; $p<0,01$	$\chi^2=107$ ; $p<0,01$

Примечание.  $p<0,05$  — уровень значимости критерия  $\chi^2$  Пирсона при сравнении распределения параметров для независимых выборок (спортсмены и неспортсмены).

Таблица 2. Распределение показателей картирования электрокардиографии в референсной группе и в группе детей-спортсменов в зависимости от видов спорта до теста с физической нагрузкой, абс. число (%)

Table 2. Distribution of ECG mapping indicators in the reference group and in the group of children of athletes depending on sports before the exercise test, abs. (%)

Показатель	Значение	Референсная группа (n=70)	Вид спорта				Уровень значимости
			футбол (n=51)	баскетбол (n=59)	волейбол (n=56)	единоборства (n=43)	
G3	Норма	70 (100)	42 (82,4)	44 (74,6)	42 (75,0)	37 (86,0)	$\chi^2_{(4)}=21,1$ , $p<0,01$
	Умеренные отклонения	0	9 (17,6)	15 (25,4)	14 (25,0)	6 (14,0)	
G4	Норма	69 (98,6)	39 (76,5)	44 (74,6)	43 (76,8)	25 (58,1)	$\chi^2_{(4)}=28,4$ , $p<0,01$
	Умеренное отклонение	1 (1,4)	12 (23,5)	15 (25,4)	13 (23,2)	18 (41,9)	
G5	Норма	66 (94,3)	43 (84,3)	46 (78)	43 (76,8)	40 (93,0)	$\chi^2_{(4)}=12,4$ , $p=0,02$
	Умеренные отклонения	4 (5,7)	8 (15,7)	13 (22)	13 (23,2)	3 (7)	
G6	Норма	65 (92,9)	42 (82,4)	35 (59,3)	34 (60,7)	29 (67,4)	$\chi^2_{(4)}=27,1$ , $p<0,01$
	Умеренные отклонения	5 (7,1)	9 (17,6)	24 (40,7)	22 (39,3)	14 (32,6)	

Примечание.  $p<0,05$  — уровень значимости критерия  $\chi^2$  Пирсона при сравнении распределения параметров для независимых выборок (спортсмены и неспортсмены).

в которой по отношению к группе детей, не занимающихся спортом, в 72,8% регистрируются отклонения (см. табл. 3): в 50,8% — умеренные, в 22% — выраженные ( $\chi^2=65,9$ ;  $p<0,01$ ).

При сравнении долей участников исследования с наличием патологических значений деполаризации левого желудочка (G5) до и после физической нагрузки в основной группе использовали критерий Мак-Немара (табл. 5). Увеличение частоты патологических значений деполаризации левого желудочка (G5) с исходных 17,7 до 62,7% после физической нагрузки среди детей-спортсменов статистически значимо ( $p<0,001$ ).

Статистически значимые умеренные отклонения процессов реполаризации миокарда левого желудочка (G6) также в большинстве случаев отмечены

в основной группе у 33% детей (см. табл. 1), в то время как в референсной группе всего — у 7,1% ( $\chi^2_{(2)}=18,0$ ;  $p<0,01$ ). По сравнению с группой детей, не занимающихся спортом, умеренные отклонения чаще встречались в группе баскетбола — 40,7% ( $\chi^2=27,1$ ;  $p<0,01$ ). В группе детей-неспортсменов в 88,6% случаев после нагрузки отмечались нормальные показатели реполаризации миокарда. Напротив, в основной группе в 79,9% случаев отмечались нарушения (см. табл. 1), что по отношению к референсной группе статистически значимо ( $\chi^2=107$ ;  $p<0,01$ ). Большой процент нарушений внутри основной группы по отношению к референсной группе представлен баскетболистами (84,7%), причем в 54,2% регистрировались выраженные нарушения ( $\chi^2_{(8)}=121,1$ ;  $p<0,01$ ; см. табл. 3).

Таблица 3. Распределение показателей картирования электрокардиографии в референсной группе и в группе детей-спортсменов в зависимости от видов спорта после теста с физической нагрузкой, абс. число (%)

Table 3. Distribution of ECG mapping indicators in the reference group and in the group of children of athletes depending on sports after the exercise test, abs. (%)

Показатель	Значение	Референсная группа (n=70)	Вид спорта				Уровень значимости
			футбол (n=51)	баскетбол (n=59)	волейбол (n=56)	единоборства (n=43)	
G3	Норма	65 (92,9)	21 (41,2)	23 (39,0)	24 (42,9)	32 (74,4)	$\chi^2_{(8)}=68,8$ , $p<0,01$
	Умеренные отклонения	5 (7,1)	19 (37,3)	19 (32,2)	22 (39,3)	11 (25,6)	
	Выраженное отклонение	0	11 (21,6)	17 (28,8)	10 (17,9)	0	
G4	Норма	67 (95,7)	42 (82,4)	49 (83,1)	47 (83,9)	6 (14,0)	$\chi^2_{(8)}=146,6$ , $p<0,01$
	Умеренное отклонение	3 (4,3)	9 (17,6)	9 (15,3)	8 (14,3)	16 (37,2)	
	Выраженное отклонение	0	0	1 (1,7)	1 (1,8)	21 (48,8)	
G5	Норма	56 (80,0)	18 (35,3)	16 (27,1)	19 (33,9)	25 (58,1)	$\chi^2_{(8)}=65,9$ , $p<0,01$
	Умеренное отклонение	14 (20,0)	31 (60,8)	30 (50,8)	30 (53,6)	18 (41,9)	
	Выраженное отклонение	0	2 (3,9)	13 (22,0)	7 (12,5)	0	
G6	Норма	62 (88,6)	10 (19,6)	9 (15,3)	11 (19,6)	12 (27,9)	$\chi^2_{(8)}=121,1$ , $p<0,01$
	Умеренные отклонения	8 (11,4)	18 (35,3)	18 (30,5)	23 (41,1)	22 (51,2)	
	Выраженные отклонения	0	23 (45,1)	32 (54,2)	22 (39,3)	9 (20,9)	

Примечание.  $p<0,05$  — уровень значимости критерия  $\chi^2$  Пирсона при сравнении распределения параметров для независимых выборок (спортсмены и не спортсмены).

Распределение нормальных и патологических значений реполяризации левого желудочка до и после физической нагрузки в основной группе отражено в табл. 6. После теста с физической нагрузкой в группе детей-спортсменов более чем в 2 раза увеличилось число статистически значимых отклонений. В 41,1% случаев отмечались выраженные отклонения, в 38,8% — умеренные. Увеличение частоты патологических значений реполяризации левого желудочка (G6) с исходных 33,0 до 79,9% после физической нагрузки среди детей-спортсменов статистически значимо ( $p<0,001$ ).

Несмотря на преобладание мальчиков в выборке, при анализе электрофизиологических процессов в миокарде статистически значимых различий между мальчиками и девочками мы не выявили.

Дополнительно были проанализированы результаты электрокардиографических исследований, при этом как у детей-спортсменов, так и у детей, не занимающихся спортом, встречались эпизоды умеренной брадикардии до 5-го перцентиля распределения по возрасту, атриовентрикулярной блокады I степени, исчезающих после теста с физической нагрузкой, а также эпизоды неполной блокады правой ножки пучка Гиса. Взаимосвязи этих изменений с результатами дисперсионного картирования мы не получили.

## Обсуждение

Анализируя случаи внезапной сердечной смерти молодых спортсменов во всем мире, Л.М. Макаров [7] отмечает, что, например, в США чаще всего такие случаи возникали у баскетболистов и футболистов, преимущественно мужского пола. Это

Таблица 4. Распределение нормальных и патологических значений депольаризации правого желудочка до и после физической нагрузки в основной группе, абс. число  
Table 4. Distribution of normal and pathological values of right ventricular depolarization before and after exercise in the main group, abs.

До физической нагрузки	После физической нагрузки	
	патологические значения G3	нормальные значения G3
Патологические значения G3	33	11
Нормальные значения G3	76	89

высокодинамические виды спорта. Предполагая, что отклонения могут быть связаны с различным уровнем потребляемого кардиомиоцитами кислорода, в работу авторы включили спортсменов разных направлений подготовки с учетом классификации Mitchell. Так, баскетбол и футбол относятся к высокодинамическим ( $>70\%$   $\text{MaxO}_2$ ), волейбол — к среднединамическим ( $40\text{--}70\%$   $\text{MaxO}_2$ ), единоборства — к низкодинамическими видами спорта ( $<40\%$   $\text{MaxO}_2$ ). Боевые искусства относятся к высокостатическим видам спорта, при которых метаболические процессы в организме осуществляются при незначительном повышении потребления кислорода. Высокодинамическая нагрузка, наоборот, вызывает резкое увеличение потребления кислорода. При любом типе нагрузок происходит адаптационный процесс в сердечно-сосудистой системе, включающий изменение напряжения и сократимости стенок миокарда. Особого внимания требует системный левый желудочек.

Таблица 5. Распределение нормальных и патологических значений деполаризации левого желудочка до и после физической нагрузки в основной группе, абс. число

Table 5. Distribution of normal and pathological values of left ventricular depolarization before and after exercise in the main group, abs.

До физической нагрузки	После физической нагрузки	
	патологические значения G5	нормальные значения G5
Патологические значения G5	30	7
Нормальные значения G5	100	72

Таблица 6. Распределение нормальных и патологических значений реполяризации левого желудочка до и после физической нагрузки в основной группе, абс. число

Table 6. Distribution of normal and pathological values of left ventricular repolarization before and after exercise in the main group, abs.

До физической нагрузки	После физической нагрузки	
	патологические значения G6	нормальные значения G6
Патологические значения G6	65	4
Нормальные значения G6	102	38

При анализе электрофизиологических процессов в миокарде левого и правого желудочков у детей-спортсменов выявлены статистически значимые различия по сравнению с референсной группой. Во всех показателях G3–G6 в основной группе отмечалось умеренное отклонение, в то время как все значения в референсной группе более чем в 92% находились в пределах нормы. При анализе отклонений внутри групп спортивной подготовки больший процент нарушений процессов деполаризации и реполяризации выявлен у баскетболистов.

Эффективность и достоверность используемого метода были подтверждены в многочисленных исследованиях, в том числе у детей с артериальной гипертензией, обследуемых в рамках научных исследований, проводимых ранее [9]. Компьютеризованная система скрининга сердца («Кардиовизор») входит в стандарт оснащения центров здоровья, но отсутствует в стандарте оснащения врачебно-физкультурного диспансера, центра лечебной физкультуры и спортивной медицины [10]. Дисперсионные характеристики низкоамплитудных колебаний кардиоцикла при возникновении патологии меняются раньше, чем зубцы электрокардиограммы. Поэтому анализ дисперсионных отклонений дает возможность оценить электрофизиологические процессы в миокарде, в том числе у спортсменов. В нашем исследовании удалось получить статистически значимые данные о том, что физическая нагрузка приводила к нарушениям деполаризации правого и левого желудочков, а также к нарушениям реполяризации левого желудочка у некоторых детей-спортсменов.

Необходимо принимать во внимание, что сердечно-сосудистая система спортсмена начинает адаптироваться к регулярным физическим нагрузкам, поэтому проведение исследования только в поло-

жении лежа может быть недостаточным для полной объективной оценки электрофизиологических параметров в миокарде. Кроме того, нужно учитывать, что манифестация многих нарушений ритма сердца возможна на фоне физической нагрузки. В связи с этим мы провели повторную оценку изучаемых показателей после теста с физической нагрузкой.

Умеренные физические нагрузки привели к регистрации как умеренных, так и выраженных нарушений электрофизиологических процессов в миокарде. Статистически значимые патологические значения процессов деполаризации правого желудочка, деполаризации и реполяризации в миокарде левого желудочка регистрировались у баскетболистов. Выраженные нарушения реполяризации миокарда правого желудочка отмечались у детей, занимающихся единоборствами. Несмотря на то что футбол также относится к высокодинамическим видам спорта, таких же показателей, как у баскетболистов, мы не отметили. Вероятно, это связано с тем, что эта группа представлена только мальчиками. Однако для полного сравнения между группами необходима оценка и других показателей дисперсионного картирования.

### Заключение

Таким образом, метод дисперсионного картирования электрокардиограммы показал клинически значимые результаты в выявлении нарушений электрофизиологических процессов в миокарде правого и левого желудочков у детей-спортсменов по сравнению с детьми, не занимающимися спортом. Особого внимания требует миокард левого желудочка у детей, занимающихся высокодинамическими видами спорта, а именно, баскетболом, так как в этой группе спортивной подготовки выявлены статистически значимые выраженные нарушения деполаризации и реполяризации.



## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Аксенова Н.В. Анализ причин отводов от занятий спортом юных элитных спортсменов. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(6): 65–71. [Makarov L.M., Komolotova V.N., Aksenova N.V. Analysis of the reasons for the withdrawal of young elite athletes from sports. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2020; 65(6): 65–71. (in Russ.)]
2. Ивянский С.А., Балыкова Л.А., Варлашина К.А., Барашкина И.А. Подходы к оценке дезадаптации сердечно-сосудистой системы детей спортсменов начального уровня подготовки. Российский кардиологический журнал 2020; 25(S2): 32. [Ivynskiy S.A., Balykova L.A., Varlashina K.A., Abrashkina I.A. Approaches to assessing the maladaptation of the cardiovascular system of children of athletes of the initial training level. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2020; 25(S2): 32. (in Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-s2
3. Василенко В.С. Факторы риска и заболевания сердечно-сосудистой системы у спортсменов. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2016; 9–26. [Vasilenko V.S. Risk factors and diseases of the cardiovascular system in athletes. Saint Petersburg: SpecLit, 2016; 9–26. (in Russ.)]
4. Алексеева Д.Ю., Земсков И.А., Иванова И.Ю., Григорьев В.В., Васичкина Е.С. Нарушение ритма и проводимости у юных спортсменов, обследованных в СПбГБУЗ «Межрайонный врачебный физкультурный диспансер №1». Российский кардиологический журнал 2019; 24(S2): 29a–29b. [Alekseeva D.Yu., Zemskov I.A., Ivanova I.Yu., Grigoriev V.V., Vasichkina E.S. Rhythm and conduction disorders in young athletes examined at the SPBG-BUZ “Interdistrict Physical Education Dispensary No. 1”. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2019; 24(S2): 29a–29b. (in Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2019-s2
5. Макаров Л.М., Федина Н.Н., Комолятова В.Н. Изменение показателей реполяризации у молодых спортсменов при проведении пробы с дозированной физической нагрузкой. Медицинский алфавит 2016; 11(274): 14–19. [Makarov L.M., Fedina N.N., Komolotova V.N. Changes in repolarization indicators in young athletes during a test with metered physical activity. Meditsinskii alfavit 2016; 11(274): 14–19. (in Russ.)]
6. Кофейникова О.А., Алексеева Д.Ю., Васичкина Е.С. Опыт ведения электронного регистра сердечно-сосудистых заболеваний у учащихся спортивных школ г. Санкт-Петербурга. Российский кардиологический журнал 2021; 26(S6): 34. [Coffeenikova O.A., Alekseeva D.Yu., Vasichkina E.S. Experience in maintaining an electronic register of cardiovascular diseases among students of sports schools in St. Petersburg. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2021; 26(S6): 34. (in Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2021-6S
7. Макаров Л.М. Внезапная сердечная смерть в спорте: тенденции XXI века. Медицинский алфавит 2017; 31(328): 51–57. [Makarov L.M. Sudden cardiac death in sports: trends of the XXI century. Meditsinskii alfavit 2017; 31(328): 51–57. (in Russ.)]
8. Баталов Р.Е., Благова О.В., Голицын С.П., Давтян К.В., Диденко М.В., Думпис Я.Ю. и др. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. М.: ГЭОТАР-медиа, 2018; 173–176. [Batalov R.E., Blagova O.V., Golitsyn S.P., Davtjan K.V., Didenko M.V., Dumpis Ja.Yu. et al. All-Russian clinical guidelines for the control of the risk of sudden cardiac arrest and sudden cardiac death, prevention and first aid. Moscow: GEOTAR-media, 2018; 173–176. (in Russ.)]
9. Шумов А.В., Краева Н.В., Макарова В.И., Алексина Ю.А. Диагностические возможности картирования низкоамплитудных колебаний кардицикла у детей, занимающихся спортом (пилотное исследование). Современные проблемы науки и образования 2020; 4.124. [Shumov A.V., Kraeva N.V., Makarova V.I., Aleksina Yu.A. Diagnostic possibilities of mapping low-amplitude oscillations of the cardiocycle in children engaged in sports (pilot study). Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2020; 4. 124. (in Russ.)]
10. Приложение №6 к «Порядку организации осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях» утвержденного приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 октября 2020 г. № 1177н. [Appendix N6 to the Procedure for organizing and implementing the prevention of non-communicable diseases and carrying out activities to promote a healthy lifestyle in medical organizations, approved by order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 29, 2020 N1177n. (in Russ.)]

Поступила: 08.11.22

Received on: 2022.11.08

Работа поддержана грантом  
(приказ №241 ректора ФГБОУ ВО Северный го-  
сударственный медицинский университет МЗ РФ  
от 30.07.18).

The work is supported by a grant  
(Order No. 241 of the Rector of the Northern State  
Medical University of the Ministry of Health of the Russian  
Federation dated 30.07.18).

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие кон-  
фликта 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.

## Опыт применения ритуксимаба у пациентов с ювенильной системной красной волчанкой: предварительные результаты двухцентрового когортного исследования

Э.М. Калашникова<sup>1</sup>, Р.К. Раупов<sup>1,2</sup>, Н.А. Любимова<sup>3</sup>, Е.М. Кучинская<sup>3</sup>, В.В. Масалова<sup>1</sup>, Е.А. Исупова<sup>1</sup>, Е.В. Гайдар<sup>1</sup>, М.Ф. Дубко<sup>1</sup>, Л.С. Снегирева<sup>1</sup>, Л.С. Сорокина<sup>1</sup>, Т.Л. Корнишина<sup>1</sup>, М.А. Канева<sup>1</sup>, И.А. Чикова<sup>1</sup>, Т.С. Лихачева<sup>1</sup>, О.Л. Колобова<sup>1</sup>, О.В. Калашникова<sup>1</sup>, В.Г. Часнык<sup>1</sup>, М.М. Костик<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## The experience of rituximab therapy in patients with juvenile systemic lupus erythematosus: the preliminary results of two-center cohort study

E.M. Kalashnikova<sup>1</sup>, R.K. Raupov<sup>1,2</sup>, N.A. Lyubimova<sup>3</sup>, E.M. Kuchinskaya<sup>3</sup>, V.V. Masalova<sup>1</sup>, E.A. Isupova<sup>1</sup>, E.V. Gaidar<sup>1</sup>, M.F. Dubko<sup>1</sup>, L.S. Snegireva<sup>1</sup>, L.S. Sorokina<sup>1</sup>, T.L. Kornishina<sup>1</sup>, M.A. Kaneva<sup>1</sup>, I.A. Chikova<sup>1</sup>, T.S. Likhacheva<sup>1</sup>, O.L. Kolobova<sup>1</sup>, O.V. Kalashnikova<sup>1</sup>, V.G. Chasnyk<sup>1</sup>, M.M. Kostik<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;

<sup>2</sup>Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

Системная красная волчанка — иммунопатологическое заболевание, характеризующееся тяжелым прогнозом. Биологическая терапия позволяет уменьшить токсичность кортикостероидов и надежно контролировать течение заболевания.

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности терапии ритуксимабом у детей с системной красной волчанкой. Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены данные о 48 пациентах с системной красной волчанкой, получавших терапию ритуксимабом. Диагноз системной красной волчанки был установлен на основании классификационных критериев SLICC. У пациентов оценивали статус болезни исходно, на момент назначения ритуксимаба и затем ежегодно. Ритуксимаб назначали в связи с наличием волчаночного нефрита, поражения ЦНС, системы крови, неконтролируемых стандартной терапией, а также в случае выраженной кортикостероидной токсичности.

Результаты. На фоне терапии ритуксимабом отмечено значительное снижение индекса активности SELENA-SLEDAI. Выявлены существенное снижение уровня антител к двуспиральной ДНК, нормализация уровня гемоглобина, СОЭ, компонента С4. Уменьшилась доля пациентов с цитопениями; их полное отсутствие отмечено у пациентов, получающих терапию в течение 3 лет. Число пациентов с активным волчаночным нефритом уменьшилось с 16 на момент начала применения ритуксимаба до 1 через 3 года терапии. Отмечена существенная динамика протеинурии и гематурии, за исключением таковой у 1 пациента. Суточная доза кортикостероидов была снижена на 90% от исходной у пациентов, получавших терапию в течение 3 лет. Среди клинически значимых нежелательных явлений были 3 летальных исхода у пациентов с высокоактивным течением системной красной волчанки с неконтролируемым синдромом активации макрофагов, ассоциированным с инфекциями. Кроме того, фиксировались различные инфекционные осложнения, гипогаммаглобулинемия, требовавшие заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином.

Заключение. Ритуксимаб может рассматриваться как вариант терапии для лечения тяжелых форм системной красной волчанки, резистентных к стандартной терапии. Требуется дальнейшие исследования для оценки эффективности и безопасности.

**Ключевые слова:** дети, системная красная волчанка, В-клетки, ритуксимаб, волчаночный нефрит.

**Для цитирования:** Калашникова Э.М., Раупов Р.К., Любимова Н.А., Кучинская Е.М., Масалова В.В., Исупова Е.А., Гайдар Е.В., Дубко М.Ф., Снегирева Л.С., Сорокина Л.С., Корнишина Т.Л., Канева М.А., Чикова И.А., Лихачева Т.С., Колобова О.Л., Калашникова О.В., Часнык В.Г., Костик М.М. Опыт применения ритуксимаба у пациентов с ювенильной системной красной волчанкой: предварительные результаты двухцентрового когортного исследования. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(1): 74–84. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-74-84

Ювенильная системная красная волчанка — наиболее часто встречающееся заболевание соединительной ткани у детей младше 18 лет, характеризующееся мультиорганным вовлечением и тяжелым прогнозом [1]. По данным эпидемиологических исследований, пик заболеваемости приходится на возраст 14–25 лет, при этом подъем заболеваемости системной красной волчанкой

в детском возрасте отмечается уже начиная с возраста 8–9 лет [2]. Системная красная волчанка, дебютировавшая у подростков и молодых взрослых, характеризуется более активным течением с более тяжелым поражением различных органов и систем по сравнению с таковыми у взрослых пациентов [1–3]. Тяжесть поражения у молодых пациентов обусловлена более высокой частотой

Systemic lupus erythematosus is an immunopathological disease which is characterized by a poor prognosis. Biologics applied in the disease treatment allow reducing the corticosteroid toxicity and controlling the disease.

**Purpose.** To evaluate the efficacy and safety of rituximab therapy in children with systemic lupus erythematosus.

**Material and methods.** The retrospective study included data of 48 patients with systemic lupus erythematosus treated with rituximab. Systemic lupus erythematosus was diagnosed based on the SLICC classification criteria. Patients were assessed at baseline disease status, at the time of rituximab initiation and follow-up. The indications for the rituximab were: lupus nephritis, CNS involvement, and hematological involvement resistant to the standard therapy, and in cases of severe corticosteroid toxicity.

**Results.** During rituximab therapy the significant decrease of the SELENA–SLEDAI activity index was observed. There was a significant decrease of the level of antibodies against dsDNA, normalization of the levels of hemoglobin, ESR, complement C4. The proportion of patients with cytopenia decreased up to their complete absence in patients receiving therapy for three years. The number of patients with active lupus nephritis decreased from 16 at the time of rituximab initiation to 1 after 3 years of therapy. Significant dynamics of proteinuria and hematuria was noted, except for 1 patient. The daily dose of corticosteroids was reduced by 90% from baseline in patients treated for 3 years. Serious adverse events included three deaths in patients with high systemic lupus erythematosus activity with uncontrolled macrophage activation syndrome associated with infections. Various infectious complications, hypogammaglobulinemia, which required replacement therapy with intravenous immunoglobulin, were also recorded.

**Conclusion.** Rituximab can be considered as an option for the treatment of severe forms of systemic lupus erythematosus which are resistant to standard therapy. Further studies are required to evaluate efficacy and safety.

**Key words:** children, systemic lupus erythematosus, B-cells, rituximab, lupus nephritis.

**For citation:** Kalashnikova E.M., Raupov R.K., Lyubimova N.A., Kuchinskaya E.M., Masalova V.V., Isupova E.A., Gaidar E.V., Dubko M.F., Snegireva L.S., Sorokina L.S., Kornishina T.L., Kaneva M.A., Chikova I.A., Lihacheva T.S., Kolobova O.L., Kalashnikova O.V., Chasnyk V.G., Kostik M.M. The experience of rituximab therapy in patients with juvenile systemic lupus erythematosus: the preliminary results of two-center cohort study. *Ros Vestn Perinatol i Peditrii* 2023; 68:(1): 75–84 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-75-84

поражения почек и центральной нервной системы (ЦНС), а также системы кроветворения [3, 4].

Этиологические факторы системной красной волчанки и патогенез заболевания изучаются до настоящего времени. Среди причин выделяют основные: генетическую предрасположенность, гормональные причины, различные факторы окружающей среды и инфекции [5, 6]. В патогенезе системной красной волчанки играют роль, как аутовоспалительные (раз-

витие системного васкулита за счет цитокинзависимого повреждения эндотелия, гиперпродукция интерферона I типа), так и аутоиммунные (нарушение иммунологической толерантности к собственным антигенам) механизмы. Это проявляется в виде гиперпродукции и гиперфункции В-лимфоцитов, вырабатывающих разнообразные аутоантитела в большом количестве [6, 7].

Среди подходов к терапии ювенильной системной красной волчанки один их основных — приме-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Калашникова Эльвира Маратовна — врач-педиатр детского приемного отделения Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4932-0588  
e-mail: elka\_valieva@mail.ru

Раупов Ринат Каусарович — асп. кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, врач-ревматолог Национального медицинского исследовательского центра детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера, ORCID: 0000-0001-7749-6663

Масалова Вера Васильевна — врач-ревматолог, асс. кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-3703-4920

Исупова Евгения Алексеевна — к.м.н., врач-ревматолог клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0911-7817

Гайдар Екатерина Владимировна — врач-ревматолог клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0971-2018

Дубко Маргарита Федоровна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6834-1413

Снегирева Людмила Степановна — врач-ревматолог клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; врач высшей категории, ORCID: 0000-0001-6778-4127

Сорокина Любовь Сергеевна — к.м.н., врач-ревматолог клиники Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-9710-9277

Корнишина Татьяна Леонидовна — врач детский кардиолог, асс. кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6238-4121

Канева Мария Александровна — врач-ревматолог клиники Санкт-

Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4325-0125

Чикова Ирина Александровна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0003-4636-5825

Лихачева Татьяна Серафимовна — асс. кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0953-5453

Колобова Оксана Леонидовна — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-6980-8046

Калашникова Ольга Валерьевна — врач-ревматолог, зав. педиатрическим отделением №3 клиники, доц. кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8683-4270

Часнык Вячеслав Григорьевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5776-1490

Костик Михаил Михайлович — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаборатории аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-1180-8086

194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2

Любимова Наталья Андреевна — к.м.н., врач-ревматолог Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазов, ORCID: ORCID 0000-0002-5782-8373

Кучинская Екатерина Михайловна — врач-ревматолог Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ORCID: 0000-0002-1383-3373

197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

нение глюкокортикостероидов [2, 4]. Токсичность кортикостероидов и необходимость их длительного использования обуславливают необходимость применения стероидсберегающей терапии, позволяющей надежно контролировать заболевание и минимизировать токсичность кортикостероидов [3, 8]. В настоящее время достигнут консенсус по лечению волчаночного нефрита у детей, в котором прописаны схемы снижения интенсивности кортикостероидной терапии [9]. Несмотря на рекомендации EULAR (Европейская антиревматическая лига) по минимизации интенсивности кортикостероидной терапии, стандартизованных рекомендаций по темпам снижения и отмены глюкокортикостероидов, кроме волчаночного нефрита, не разработано, особенно в педиатрии [2, 10]. Стандартная терапия цитостатическими препаратами (такими как азатиоприн, препараты микофеноловой кислоты, циклофосфамид и др.) сопровождается различными нежелательными явлениями в виде влияния на гемопоэз, токсического влияния на печень и почки, повышенного риска бесплодия и отсроченного риска развития злокачественных новообразований у взрослых, превышающего популяционный [2, 4, 11]. Применение генно-инженерной биологической терапии в ревматологии позволило существенно модифицировать течение и исходы многих ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориазический артрит, ювенильный идиопатический артрит, АНЦА-ассоциированные васкулиты, неспецифический аортоартериит [3, 11]. Для лечения системной красной волчанки у детей в настоящее время используют два биологических препарата: ритуксимаб и белимуаб. Белимуаб разрешен у взрослых и детей старше 5 лет и может использоваться у больных системной красной волчанкой средней степени тяжести, однако этот препарат не представляется возможным использовать у пациентов с высокоактивной формой системной красной волчанки [8, 12]. Белимуаб скорее выполняет функции стероидсберегающего агента в случаях гормонозависимых вариантов течения системной красной волчанки или поддержания ранее достигнутой ремиссии, особенно в свете стратегии «безкортикостероидной» терапии системной красной волчанки [8]. Ритуксимаб используется для лечения тяжелых, угрожающих жизни форм, однако он не имеет официального одобрения по показанию системной красной волчанки как во взрослой, так и в педиатрической практиках.

Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело мыши/человека IgG1-k, обладающее сродством к поверхностным CD-20 антигенам В-лимфоцитов, тем самым воздействующее на одно из ключевых звеньев патогенеза волчанки [6, 13, 14]. Этот поверхностный антиген имеется исключительно на зрелых В-лимфоцитах, а также на их предшественниках, но отсутствует на гемопоэтических и плазматиче-

ских клетках [13]. «Мышиные» фрагменты ритуксимаба связываются с рецепторами CD-20, а «человеческие» — с Fc-рецепторами на эффекторных клетках. В результате взаимодействия ритуксимаба с В-лимфоцитами происходит их гибель с помощью различных механизмов: антителозависимой клеточной цитотоксичности, комплементзависимого лизиса и апоптоза [7, 13]. Ритуксимаб вызывает истощение пула В-клеток, препятствуя дальнейшему образованию плазматических клеток, выработки аутоантител и межклеточной кооперации с участием В-лимфоцитов [1]. Ритуксимаб рассматривается как опция в случаях системной красной волчанки высокой степени активности с поражением почек, ЦНС, системы крови в случае неэффективности стандартной терапии, однако позиция применения ритуксимаба в качестве стартовой терапии в комбинации с кортикостероидами и небиологическими болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами остается открытой и требует большего числа доказательств эффективности и безопасности [4, 5, 8, 11, 12, 15–17]. Несмотря на известную клиническую эффективность препарата, несколько ретроспективных сравнительных исследований не выявили преимуществ ритуксимаба по сравнению с традиционной терапией небиологическими болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами, а проспективных плацебо-контролируемых исследований со стандартизованной небиологической терапией болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами не проведено [11, 12, 18].

**Цель исследования:** оценка эффективности и безопасности терапии ритуксимабом у детей с системной красной волчанкой.

#### Характеристика детей и методы исследования

В ретроспективное двуцентровое когортное исследование были включены данные из историй болезни 48 пациентов, проходивших лечение на базе клиник ФГБОУ ВО СПбГПМУ и НМИЦ им. В.А. Алмазова с 2009 по 2021 г. Диагноз системной красной волчанки у пациентов младше 18 лет был установлен согласно критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. (табл. 1). Все дети, включенные в исследование, получили хотя бы одну дозу ритуксимаба до наступления совершеннолетия. Исследование было ограничено временем от дебюта системной красной волчанки до данных о последнем доступном визите в клинику, максимально приближенным к возрасту 18 лет.

Показаниями к назначению ритуксимаба были следующие: 1) высокоактивное течение системной красной волчанки с поражением почек и ЦНС, в том числе резистентное к проводимой терапии; 2) наличие рецидивирующего течения аутоиммунной гемолитической анемии или тромбоцитопении, требующих применения повторных доз глюкокортикостероидов, заместительной терапии (гемотрансфу-



зия, трансфузия тромбоцитов); 3) наличие признаков кортикостероидной токсичности при невозможности снижения дозы глюкокортикостероидов до 10 мг/сут или 0,2 мг/кг/сут, в зависимости от того, что меньше. Решение о назначении ритуксимаба принималось консилиумом врачей, имеющих опыт работы в ревматологии не менее 20 лет, и было задокументировано в виде заключения врачебной комиссии, согласно статье 48 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N 323-ФЗ [19]. Законные представители пациента, а также сами пациенты в возрасте 15 лет и старше подписывали отдельное информированное согласие на применение ритуксимаба. Препарат назначали в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> еженедельно, не более 500 мг на одну инфузию (2–4 инфузии) с повторными курсами каждые 6–12 мес в зависимости от степени активности заболевания, выраженности В-клеточной деплеции, уровня гипоиммуноглобулинемии IgG.

Состояние пациентов оценивали в следующие временные интервалы: 1) дебют системной красной волчанки; 2) перед первым назначением ритуксимаба; 3) ежегодно после первого введения ритуксимаба. В каждой временной точке обследования оценивали следующие показатели: клинические и лабораторные данные, индекс активности заболевания, суточная доза глюкокортикостероидов. Наблюдение прекращали в случаях смерти пациента

либо в связи с переходом пациента во взрослую сеть, сменой медицинского учреждения или прекращения терапии ритуксимабом при достижении стойкой ремиссии, нежелании продолжать терапию, развитии нежелательных явлений.

Среди лабораторных данных оценивали клеточный состав крови: число лейкоцитов, тромбоцитов, уровни гемоглобина, СОЭ, С-реактивного белка, фракций С3 и С4 комплемента; антинуклеарного фактора, антител к ДНК, IgG, субпопуляционный состав лимфоцитов; у пациентов с волчаночным нефритом оценивали степень протеинурии. Класс волчаночного нефрита устанавливали по результатам нефробиопсии в соответствии с классификацией люпус-нефрита, представленной в табл. 2.

Индекс активности системной красной волчанки рассчитывали по шкале SELENA–SLEDAI, позволяющей выделять следующие степени активности заболевания [21]:

- 0б — нет активности;
- 1–5б — минимальная активность;
- 6–10б — средняя активность;
- 11–19б — высокая активность;
- >20б — очень высокая активность.

Учитывали все доступные для анализа нежелательные явления во время терапии ритуксимабом, среди которых наиболее значимыми были случаи летального исхода, инфекционные заболевания

Таблица 1. Критерии Systemic Lupus International Collaborating Clinics 2012 г.

Table 1. Systemic Lupus International Collaborating Clinics criteria 2012 г.

Клинические критерии:	
1.	Острое, активное поражение кожи
2.	Хроническая кожная волчанка
3.	Язвы слизистых оболочек (в отсутствие других причин для их образования)
4.	Нерубцовая алопеция (диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками)
5.	Артрит (синовит с участием 2 суставов или более, характеризующееся отеком или выпотом ИЛИ болезненность 2 суставов или более и утренняя скованность по крайней мере 30 мин)
6.	Серозит
7.	Поражение почек
8.	Нейропсихические поражения
9.	Гемолитическая анемия
10.	Лейкопения (<4,0 · 10 <sup>9</sup> /л по крайней мере один раз)
11.	Тромбоцитопения (<100 · 10 <sup>9</sup> /л по крайней мере один раз)
Иммунологические критерии:	
1.	ANA выше уровня диапазона референс-лаборатории
2.	Anti-dsDNA выше уровня диапазона референс-лаборатории (или >2-кратного увеличения методом ELISA)
3.	Anti-Sm наличие антител к ядерному антигену Sm
4.	Антифосфолипидные антитела
5.	Низкий уровень комплемента
6.	Положительная реакция Кумбса в отсутствие гемолитической анемии

и гематологические отклонения. Этическая экспертиза: исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ (№ 1/3 от 11.01.2021 г.).

*Статистический анализ.* Размер выборки предварительно не рассчитывали. Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). До начала расчетов была проведена оценка количественных показателей на соответствие нормальному распределению, для этого использовали критерий Колмогорова—Смирнова. По результатам проверки на нормальность распределения показано, что данные в исследовании не имеют нормального распределения, поэтому в дальнейшем использовали только непараметрические методы анализа. Описание количественных показателей выполнено с указанием

медианы и квартилей *Me* [25-й; 75-й процентиля]. Сравнение количественных показателей в 2 зависимых группах проводили с помощью парного критерия Вилкоксона, в 3 группах и более — с помощью критерия Фридмана. Результаты оценки качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в зависимых группах проводили при помощи критерия Мак-Нимара. Статистически значимыми считали различия или связи при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В представленной группе из 48 пациентов 36 (75%) составляют девочки. Медиана возраста на момент исследования достигает 18 [16; 20] лет, медиана возраста на момент дебюта заболевания — 13 [11,5; 15] лет.

Таблица 2. Классификация волчаночного нефрита [20]

Table 2. Classification of lupus nephritis

Класс	Описание
Класс I	Минимальный мезангиальный люпус-нефрит. Нормальные гломерулы при светооптической микроскопии, но мезангиальные иммунные депозиты при иммунофлюоресценции
Класс II	Мезангиально-пролиферативный люпус-нефрит Мезангиальная гиперклеточность различной степени или расширение мезангиального матрикса при светооптической микроскопии, с мезангиальными иммунными депозитами. Незначительно изолированные субэпителиальные или субэндотелиальные депозиты, видимые при иммунофлюоресцентной или электронной микроскопии
Класс III	Фокальный люпус-нефрит. Активный или неактивный фокальный, сегментарный или глобальный эндо- или экстракапиллярный гломерулонефрит, поражающий менее 50% клубочков, с фокальными субэндотелиальными депозитами, с или без мезангиальной альтерации. (А): активные изменения — фокально-пролиферативный люпус-нефрит. (А/С): острые и хронические изменения — фокально-пролиферативный и склерозированный люпус-нефрит. (С): хронические неактивные изменения с гломерулярным склерозом — фокально-склерозированный люпус-нефрит
Класс IV	Диффузный люпус-нефрит. Активный или неактивный диффузный, сегментарный или глобальный эндо- или экстракапиллярный гломерулонефрит, поражающий 50% клубочков и более, с диффузными субэндотелиальными иммунными депозитами, с или без мезангиальной альтерации. Этот класс прогрессирует в диффузный сегментарный (IV-S0) люпус-нефрит, когда 50% пораженных клубочков и более имеют сегментарные изменения, или в диффузный глобальный (IV-G) люпус-нефрит, когда 50% пораженных клубочков и более имеют глобальные изменения. Сегментарный люпус-нефрит определяется как гломерулярное поражение с вовлечением менее 50% клубочков. Этот класс включает случаи с диффузными депозитами, но с незначительной пролиферацией или без пролиферации. IV-S (А): активные изменения — диффузный сегментарно-пролиферативный люпус-нефрит. IV-G (А): активные изменения — диффузный глобально-пролиферативный люпус-нефрит. IV-S (А/С): активные и хронические изменения — диффузный сегментарно пролиферативный и склерозированный люпус-нефрит. IV-S (С): хронические неактивные изменения со склерозом — диффузный с сегментарным склерозом люпус-нефрит. IV-G (С): хронические неактивные изменения со склерозом — диффузный глобально-склерозированный люпус-нефрит
Класс V	Мембранозный люпус-нефрит. Глобальные или сегментарные субэпителиальные иммунные депозиты, выявляемые при светооптической, иммунофлюоресцентной, электронной микроскопии, с или без мезангиального поражения. Люпус-нефрит в комбинации с изменениями III или IV класса. Люпус-нефрит с тотальным склерозом
Класс VI	Тотально склерозированный люпус-нефрит. Более 90% гломерул с глобальным склерозом

Волчаночный нефрит диагностирован у 18 (37,5%) пациентов, из которых у 9 имелись III и IV классы люпус-нефрита по данным проведенной нефробиопсии. Кроме того, у 2 (11%) детей имелось статистически значимое повышение уровня креатинина при первом наблюдении, у 3 (17%) детей отмечалось снижение скорости клубочковой фильтрации и 2 (11%) из них получали терапию, замещающую функцию почек, диализом. Поражение ЦНС отмечалось у 26 (52%) больных. Синдром активации макрофагов имелся у 7 (14,6%). Подробная характеристика пациентов на момент дебюта заболевания представлена в табл. 3.

*Динамика лабораторных показателей и проводимой фоновой терапии.* Практически все пациенты ( $n=45$ ; 93%) получали пероральную гормональную терапию после установления диагноза системной красной волчанки, а также 37 (77%) больных — внутривенную пульс-терапию метилпреднизолоном в разовой дозе 15–30 мг/кг в течение 3 дней. Одним из основных препаратов базисной терапии для лечения детей с высокой активностью системной красной волчанки был циклофосфамид, который использовался у детей

в исследуемой группе в виде пульс-терапии в дозе 500–1000 мг/м<sup>2</sup> ежемесячно в течение 6 мес. На фоне терапии циклофосфамидом ни у одного ребенка не отмечено развитие геморрагического цистита; месна в качестве сопутствующей терапии не назначалась. Кроме того, в качестве стандартной терапии пациенты получали гидроксихлорохин, микофеноловую кислоту, циклоспорин, циклофосфамид, азатиоприн и метотрексат. При развитии антифосфолипидного синдрома у детей в исследуемой группе в качестве антикоагулянтной терапии применяли препараты прямого (низкомолекулярный гепарин) и непрямого (варфарин, ривароксабан) антикоагулянтного действия, а также препараты фибринолитического (тромбовазим) и антиагрегантного (ацетилсалициловая кислота) действия.

На фоне стандартной терапии отмечалось частичное снижение активности системной красной волчанки по шкале SELENA–SLEDAI в среднем на 12,5% от исходного, уменьшение титра антинуклеарного фактора и уровня антител к ДНК. Это позволило снизить суточную дозу пероральных

Таблица 3. Характеристика пациентов на момент дебюта заболевания

Table 3. Characteristics of patients at the time of the disease's onset

Клинические проявления	Абс. число (%)	Лабораторные изменения	Абс. число (%)
Поражение кожи	42 (87,5)	Анти- Sm/RNP антитела	9 (18,8)
Поражение слизистых	18 (37,5)	Анти-SSA антитела	13 (27,1)
Алопеция	6 (12,5)	Анти-SSB антитела	4 (8,3)
Артрит	32 (66,7)	Анти-RiboP антитела	5 (10,4)
Плеврит	14 (29,2)	Антитела к нуклеосомам	6 (12,5)
Перикардит	11 (22,9)	Антитела к гистонам	4 (8,3)
Асцит	11 (22,9)	Ревматоидный фактор	9 (18,8)
Нефрит	18 (37,5)	АЦЦП	3 (6,3)
Миокардит	7 (14,6)	Антитела к гликопротеидам	11 (22,9)
Поражение ЦНС	26 (54,2)	Антитела к кардиолипинам	12 (25,0)
Поражение глаз	5 (10,4)	Положительная реакция Кумбса	18 (37,5)
Спленомегалия	8 (16,7)	Антитела к лейкоцитам	4 (8,3)
Гепатомегалия	14 (29,2)	Антитела к эритроцитам	3 (6,3)
Лимфаденопатия	10 (20,8)	Антитела к тромбоцитам	6 (12,5)
Вовлечение ЖКТ	4 (8,3)	Лимфопения	12 (25)
Поражение легких	8 (16,7)	Нефробиопсия	11 (22,9)
Синдром «сухого глаза»	4 (8,3)	Класс волчаночного нефрита	
Синдром Рейно	7 (14,6)	II	1 (9,1)
Пальмарная эритема	48 (16,7)	III	2 (18,2)
Ливедо	9 (18,8)	IV	7 (63,6)
Лихорадка	25 (52,1)	V	1 (9,1)
Тромбоз	5 (10,4)	Снижение СКФ	3 (17%)
АФС	6 (12,5)	Протеинурия	18 (37,5)
Миозит	5 (10,4)	Гематурия	19 (39,6)

глюкокортикостероидов на 25% от стартовой. Протеинурия снизилась незначительно, но в группе пациентов с волчаночным нефритом протеинурия увеличилась более чем в 2 раза, число пациентов с активным нефритом уменьшилось с 37,5 до 33,3%. Существенной динамики гематурии, уровней фракций С3 и С4 комплемента, клеточного состава крови (лейкоцитов, тромбоцитов), гемоглобина и СОЭ не отмечено, однако доля детей с тромбоцитопенией уменьшилась практически в 2 раза с 35,4 до 18,8%. Отсутствие выраженной динамики послужило поводом для назначения ритуксимаба большинству пациентов. Ритуксимаб назначали на фоне проводимой терапии по ранее описанной схеме. Наблюдение после инициации терапии ритуксимабом составило от 6 мес до 6 лет при медиане 0,75 [0,2; 2,75] года. У большинства пациентов удалось отследить трехлетний период терапии ритуксимабом. Медиана возраста на момент последнего обследования достигала 16,0 [14,0; 17,0]. Анализ эффективности ритуксимаба показал, что на фоне его применения достигнуто выраженное снижение индекса активности системной красной волчанки SELENA–SLEDAI уже в первый год терапии, с последующим продолжением снижения индекса активности. Отмечены существенное снижение уровня антител к двуспиральной ДНК, нормализация уровня гемоглобина, СОЭ, комплемента С4. Уменьшилась доля пациентов с цитопениями; их полное отсутствие достигнуто у пациентов, получающих терапию в течение 3 лет. Число пациентов с активным волчаночным нефритом уменьшилось с 16 на момент инициации ритуксимаба до 1 через 3 года терапии. Отмечена существенная динамика протеинурии и гематурии, за исключением таковой у 1 пациента, не имевшего существенной динамики протениурии. Число пациентов с антифосфолипидным синдромом уменьшилось с 6 до 0 уже после первого введения ритуксимаба. В связи с клинически значимым снижением активности заболевания на фоне терапии ритуксимабом удалось снизить суточную дозу глюкокортикостероидов на 90% от исходной: с 1,0 [0,6; 1,0] мг/кг/сут на момент дебюта заболевания до 0,1 [0,08; 0,1] мг/кг/сут у пациентов, получавших терапию в течение 3 лет. Данные по динамике активности системной красной волчанки до начала и на фоне терапии ритуксимабом представлены в табл. 4.

*Нежелательные явления и профилактика инфекций.* За время терапии летальный исход зафиксирован у 3 пациентов от проявлений высокоактивного течения системной красной волчанки, неконтролируемого синдрома активации макрофагов, ассоциированного с инфекциями. У одного ребенка развился генерализованный кандидоз через 6 мес от введения ритуксимаба, у второго ребенка — инвазивный диссеминированный аспергиллез через 1 нед от первого введения ритуксимаба, у тре-

тьего ребенка — инфекционный процесс, запущенный вирусом SARS-Cov2.

Среди нежелательных явлений зафиксированы следующие серьезные осложнения: после первого курса ритуксимаба у одного пациента был диагностирован менингит, вызванный *Lysteria monocytogenis* (дальнейшее лечение ритуксимабом у данного пациента продолжилось через 8 мес после выздоровления от менингита, было проведено еще 2 курса ритуксимаба без клинически значимых инфекционных осложнений). Кроме того, зафиксированы эпизод опоясывающего герпеса ( $n=1$ ), новой коронавирусной инфекции между 2-м и 3-м курсами, не требовавшие лечения в стационаре ( $n=2$ ); пневмония ( $n=2$ ), средний отит ( $n=1$ ), бронхит ( $n=1$ ), остеомиелит надколенника ( $n=1$ ), *herpes labialis* ( $n=2$ ), конъюнктивит ( $n=1$ ), халязионы век ( $n=2$ ), а также острое респираторное заболевание, потребовавшее применения антибактериальной терапии ( $n=2$ ).

Из неинфекционных осложнений у одного пациента после 3-го введения ритуксимаба отмечен транзиторный агранулоцитоз, потребовавший применения колониестимулирующего фактора и не сопровождавшийся инфекционными осложнениями. Терапия внутривенным иммуноглобулином применялась всего у 15 пациентов. Из них 11 получили терапию внутривенным иммуноглобулином в дозе 0,4–0,5 г/кг с профилактической целью в разные сроки на фоне гипогаммаглобулинемии при уровне IgG <4,5 г/л без инфекционных осложнений. Применялась также заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином у пациентов в структуре терапии синдрома активации макрофагов и инфекционных осложнений. Следует отметить, что инфекционные осложнения чаще фиксировались в течение первого года терапии, не зависели от степени гипогаммаглобулинемии и деплеции В-лимфоцитов. Гипогаммаглобулинемия не коррелировала с числом В-лимфоцитов и частотой инфекционных осложнений. По мере прогрессирования деплеции и гипогаммаглобулинемии частота инфекционных осложнений, особенно тяжелых (требующих госпитализации) не увеличивалась. Для профилактики пневмоцистной пневмонии и респираторных инфекций применялась профилактика ко-тримоксазолом или азитромицином. Данные по инфекционной безопасности и степени управляемой иммуносупрессии представлены в табл. 5.

## Обсуждение

Несмотря на многолетний опыт применения в терапии системной красной волчанки, ритуксимаб так и не получил официального одобрения ни во взрослой, ни в педиатрической практиках в связи с отсутствием клинических испытаний по оценке эффективности уровня А и В согласно Оксфордской шкале силы исследований [15]. Многочисленные серии ретроспективных исследований, клинические примеры показали эффективность ритуксимаба у пациентов с системной



Таблица 4. Динамика основных показателей у пациентов на момент дебюта заболевания, старта терапии и на фоне терапии ритуксимабом

Table 4. Dynamics of the main parameters of patients at the time of the disease's onset, the start of rituximab and during rituximab therapy

Параметр	Дебют СКВ	Старт РТМ	<i>p</i>	Через 1 год от РТМ	Через 2 года от РТМ	Через 3 года от РТМ	<i>p</i> *
Число пациентов	48	48	нп	35	19	8	нп
Индекс SLEDAI	16 [11,0; 23,5]	14 [7; 22]	0,0002	3 [0; 6,5]	2 [0; 6,0]	2 [1,0; 3,0]	0,01
Степень активности SLEDAI, абс. число (%)							
0 (0)	0	1 (2,0)	0,065	14 (40,0)	8 (42,1)	2 (25,0)	0,01
1 (1–5)	0 (0)	5 (10,4)		9 (25,7)	6 (31,6)	6 (75,0)	
2 (6–10)	10 (20,8)	15 (31,3)		8 (22,8)	5 (26,3)	0	
3 (11–19)	19 (39,6)	13 (27,1)		1 (2,9)	0	0	
4 (>= 20)	19 (39,6)	14 (29,2)		3 (8,6)	0	0	
Пациенты с повышенным уровнем АНФ, абс. число (%)	44 (91,7)	36 (75,0)	0,00001	17 (48,6)	12 (63,2)	3 (37,5)	0,043
Титр АНФ	2560 [1280; 5260]	640 [160; 1280]	0,008	640 [160; 2560]	640 [160; 1280]	1280 [160; 5120]	0,919
Пациенты с повышенным уровнем АТ к двуспиральной ДНК, абс. число (%)	33 (68,8)	20 (41,7)	0,008	4 (11,4)	5 (26,3)	1 (12,5)	0,016
Уровень антител к ДНК, ед/мл (норма < 25)	112 [1; 200]	25 [1; 130]	0,059	10,3 [0,0; 21]	26 [12; 65]	0 [0; 4,68]	0,144
Пациенты с активным нефритом, абс. число (%)	18 (37,5)	16 (33,3)	1,0	7 (20)	2 (10,5)	1 (12,5)	0,741
Протеинурия, г/л	0,3 [0,0; 1,1]	0,3 [0,03; 1,0]	0,001	0,07 [0,0; 0,34]	0,09 [0,0; 0,38]	3,05 [3,05; 3,05]	0,255
Протеинурия у пациентов с ВН, г/л	1,6 [0,9; 3,8]	3,4 [0,7; 3,8]	0,001	2,3 [0,6; 3,8]	1,8 [1,8; 1,8]	3,05 [3,05; 3,05]	0,255
Гематурия, эр. в п/зр.	40 [8; 86]	50 [6; 120]	0,191	0 [0; 13]	0 [0; 5]	0 [0; 0]	0,045
С3, г/л	0,72 [0,4; 1,2]	0,69 [0,5; 1,0]	0,889	1,1 [0,7; 1,3]	0,94 [0,9; 1,1]	0,99 [0,7; 1,1]	0,072
С4, г/л	0,12 [0,1; 0,2]	0,12 [0,1; 0,2]	0,398	0,18 [0,1; 0,3]	0,21 [0,1; 0,3]	0,19 [0,1; 0,3]	0,074
Пациенты с лейкопенией, абс. число (%)	12 (25,0)	10 (20,8)	0,629	8 (22,9)	4 (21,1)	0	0,328
Лейкоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	5,5 [3,9; 8,8]	6,7 [4,1; 8,6]	0,819	5,4 [4,0; 6,5]	7,6 [4,5; 6,0]	5,2 [4,4; 7,0]	0,418
Пациенты с анемией, абс. число (%)	19 (39,6)	16 (33,3)	0,09	8 (22,9)	2 (10,5)	0	0,207
Гемоглобин, г/л	113 [95; 131]	115 [91; 132]	0,830	129 [110; 134]	129 [118; 135]	127 [122; 142]	0,144
Пациенты с тромбоцитопенией, абс. число (%)	17 (35,4)	9 (18,8)	0,005	3 (8,6)	0	0	0,079
Тромбоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	235 [185; 307]	240 [118; 288]	0,696	245 [203; 302]	269 [216; 301]	231 [183; 265]	0,116
СОЭ, мм/ч	167 [8,0; 30,5]	15 [7,0; 22,0]	0,134	7 [5,0; 18,0]	4 [2,0; 9,0]	2 [2,0; 3,0]	0,004
Пациенты с АФС, абс. число (%)	6 (12,5)	6 (12,5)	нп	0	0	0	нп

Окончание таблицы 4

Пациенты, получающие терапию ГКС, абс. число (%)	45 (93,8)	45 (93,8)	1,0	30 (85,7)	14 (73,7)	7 (87,5)	0,169
ГКС, мг/кг/сут	1,0 [0,6; 1,0]	0,75 [0,2; 1,0]	0,035	0,1 [0,07; 0,2]	0,1 [0,07; 0,1]	0,1 [0,08; 0,1]	0,0003
Пациенты, получающие гидроксихлорохин, абс. число (%)	26 (54,2)	36 (75,0)	нп	27 (77,1)	16 (84,2)	7 (87,5)	нп
Цитостатическая терапия, абс. число (%)							
микофенолата мофетил	14 (29,2)	14 (29,2)	нп	21 (60,0)	13 (68,4)	5 (62,5%)	нп
азатиоприн	7 (14,6)	7 (14,6)		2 (5,7)	1 (5,3)	0	
циклоспорин	2 (4,2)	2 (4,2)		1 (2,9)	0	0	
циклофосфамид	24 (50,0)	24 (50,0)		8 (22,9)	3 (15,8)	0	
метотрексат	6 (12,5)	6 (12,5)		1 (2,9)	1 (5,3)	1 (12,5)	

*Примечание.* СКВ — системная красная волчанка; АНФ — антинуклеарный фактор; ВН — волчаночный нефрит; ГКС — глюкокортикостероиды; АФС — антифосфолипидный синдром; РТМ — ритуксимаб.  $p^*$  — в сравнении со значениями при инициации РТМ; нп — не применимо.

красной волчанкой разной степени активности, включая формы с катастрофическим течением, что вместе с экспертным мнением позволило внести ритуксимаб в алгоритмы терапии системной красной волчанки как детей, так и взрослых [1, 8, 11].

В нашем исследовании показана эффективность ритуксимаба в отношении основных параметров активности, таких как динамика иммунологических тестов, протеинурия, цитопения у пациентов, исходно не отвечавших на стандартную цитостатическую терапию. Следует отметить, что пациенты имели разную степень клинического и лабораторного ответа на ритуксимаб и это частично нашло отражение в разнонаправленной динамике ряда показателей. Полиморфизм клинических проявлений системной красной волчанки служит одним из факторов, затрудняющих стандартизацию пациентов и проводимой терапии, что существенно усложняет проведение рандомизированных клинических испытаний [17]. Проведены различные исследования с целью оценки эффективности ритуксимаба при системной красной волчанке у взрослых и детей. Различные исследования из разных стран мира продемонстрировали положительный эффект ритуксимаба при системной красной волчанке как у взрослых, так и у детей [1, 3, 4, 7, 14, 22, 23]. Отдельно следует отметить, что показана эффективность ритуксимаба для лечения волчаночного нефрита у взрослых и детей [3, 4, 14, 22, 24]. В нашем исследовании мы также отмечали положительную динамику в виде уменьшения доли пациентов с волчаночным нефритом, уменьшения степени протеинурии, гематурии. В нашей серии наблюдений у выживших пациентов ( $n=45$ ) отмечалась положительная динамика в виде увеличения скорости клубочковой фильтрации, уменьшения концентрации креатинина, мочевины, мочевой кислоты, одна пациентка была снята с диализа в связи с восстановлением функции почек. При проведении некоторых рандо-

мизированных исследований по оценке эффективности применения ритуксимаба при системной красной волчанке не был достигнут значимый эффект в течении заболевания, ввиду чего ритуксимаб предлагается использовать не как средство индукции ремиссии, а как вспомогательная терапия при системной красной волчанке в качестве дополнительной терапии при активном течении заболевания [12, 18].

Отечественных публикаций по эффективности ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой немного. В ретроспективном исследовании, выполненном в 2016 г., показаны положительные результаты применения ритуксимаба у 12 и 16 пациентов с ювенильной системной красной волчанкой соответственно [7, 25]. В нашем исследовании представлен опыт лечения 48 детей, которым ритуксимаб был назначен в случаях системной красной волчанки с высокой активностью, гематологическими нарушениями, рефрактерными к стандартной терапии, а также при невозможности снижения доз глюкокортикостероидов и наличии у данных пациентов признаков кортикостероидной токсичности. Наиболее часто в мировой литературе основными показаниями к назначению ритуксимаба также были неэффективность гормональной и цитостатической терапии в тяжелых случаях системной красной волчанки [5, 8, 12, 15, 17].

В нашем исследовании активность системной красной волчанки оценивалась при помощи индекса SELENA-SLEDAI, который существенно снизился на фоне терапии ритуксимабом, что совпадает с результатами других исследований в педиатрии [3, 4, 16]. В нескольких исследованиях показаны позитивная динамика гематологических показателей на фоне применения ритуксимаба, нормализация уровня комплемента и статистически значимое уменьшение титра антител к ДНК, что согласуется с результатами других публикаций [4, 10, 17, 23, 24]. Деплеция В-лимфоцитов как ключевой момент для успешности

Таблица 5. Частота применения средств профилактики, развития инфекционных осложнений, уровень В-лимфоцитов и гамма-глобулинов у детей, получавших терапию ритуксимабом

Table 5. The frequency of using of prophylactic agents, infectious events, the level of B-lymphocytes and gamma globulins in children treated with rituximab

Параметр	Старт РТМ (n=48)	Через 1 год от РТМ (n=35)	Через 2 года от РТМ (n=19)	Через 3 года от РТМ (n=8)
Пациенты, получавшие средства профилактики, абс. число (%)	19 (48,0)	18 (51,4)*	11 (57,9)*	6 (75,0)*
Ко-тримоксазол, абс. число (%)	9 (18,8)	6 (17,1)*	2 (10,5)*	1 (12,5)*
Азитромицин, абс. число (%)	0	1 (2,9)*	1 (5,3)*	0*
ВВИГ, абс. число (%)	13 (27,1)	15 (42,9)*	9 (47,4)*	6 (75,0)*
Инфекционные осложнения, абс. число (%)	нп	11 (31,4)	3 (15,8)*	2 (25)*
Число пациентов с гипогаммаглобулинемией, абс. число (%)	8 (16,7)	9 (25,7)*	5 (26,3)*	4 (50)*
IgG, г/л	11,7 [8,2; 13,9]	8,8 [6,9; 10,5]*	7,3 [4,9; 8,3]*	5,9 [3,7; 8,2]*
Число пациентов с деплецией В-лимфоцитов, абс. (%)	нп	11 (22,9)	8 (42,1)*	2 (25)*
В-лимфоциты, кл/УЛ	182 [50; 467]	2 [0,0; 20,0]*	112 [0,0; 326,0]*	65 [26,0; 189,0]*

Примечание. РТМ — ритуксимаб; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин; \* — *p* для всех параметров >0,05; нп — неприменимо.

терапии системной красной волчанки достигалась после инициации терапии ритуксимабом, аналогично результатам нашего исследования [23, 24]. Значительное уменьшение дозы глюкокортикостероидов на фоне терапии ритуксимабом в результате снижения активности заболевания продемонстрированы как в нашем исследовании, так и в исследованиях, выполненных другими авторами [1, 3, 23, 24]. Наиболее частым нежелательным эффектом ритуксимаба являются различные инфузионные реакции в виде лихорадки, недомогания, головной боли [7]. Из других неинфекционных осложнений отмечаются гематологические реакции в виде различных цитопений [24]. Среди инфекционных осложнений встречаются клинически значимые случаи, такие как септицемия; эндокардит, вызванный золотистым стафилококком, и нетяжелые инфекционные осложнения в виде лабиального герпеса, опоясывающего герпеса, кандидоза, ветряной оспы [4, 23, 24]. Имеются исследования, в которых инфекционные осложнения у пациентов, получавших терапию ритуксимабом, не были отмечены, несмотря на имеющуюся тенденцию к гипогаммаглобулинемии [3, 17].

Наше исследование имело целый ряд ограничений, связанных с его ретроспективным характером, наличием утерянных данных, отсутствием единого

протокола по применению препаратов. Зачастую выбор лекарственной терапии, динамика терапии, сроки назначения ритуксимаба и показания к его применению носили субъективный характер и основывались на личном мнении/опыте лечащего врача, что не могло не отразиться на результатах исследования.

## Заключение

Благодаря появлению и внедрению в практику препаратов генно-инженерной биологической терапии, в частности ритуксимаба, стали возможными более эффективное лечение больных системной красной волчанкой и минимизация побочных эффектов от стандартной терапии. Необходима оценка эффективности ритуксимаба не только как средства в случаях тяжелого течения системной красной волчанки и неэффективности стандартной терапии, но и как средства индукции ремиссии заболевания не только тяжелых, но среднетяжелых форм системной красной волчанки. Для этого требуются проведение проспективных плацебо-контролируемых исследований и сравнение эффекта от терапии ритуксимабом со стандартными болезнью-модифицирующими противоревматическими препаратами, а также длительный период наблюдения после ее инициации.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Watson L., Beresford M.W., Maynes C., Pilkington C., Marks S.D., Glackin Yu. et al. The indications, efficacy and adverse events of rituximab in a large cohort of patients with juvenile-onset SLE. *Lupus* 2015; 24(1): 10–17. DOI: 10.1177/0961203314547793
2. Thakral A., Klein-Gitelman M.S. An update on treatment and management of pediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Ther* 2016; 3(2): 209–219. DOI: 10.1007/s40744-016-0044-0
3. Sawhney S., Agarwal M. Rituximab use in pediatric systemic lupus erythematosus: Indications, efficacy and safety in an

- Indian cohort. *Lupus* 2021; 30(11): 1829–1836. DOI: 10.1177/09612033211034567
4. *Basu B., Roy B., Babu B.G.* Efficacy and safety of rituximab in comparison with common induction therapies in pediatric active lupus nephritis. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(6): 1013–1021. DOI: 10.1007/s00467-017-3583-x
  5. *Fanouriakis A., Tziolos N., Bertias G., Boumpas D.T.* Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(1): 14–25. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218272
  6. *Trindade V.C., Carneiro-Sampaio M., Bonfa E., Silva C.A.* An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatr Drugs* 2021; 23(4): 331–347. DOI: 10.1007/s40272-021-00457-z
  7. *Алексеева Е.И., Денисова Р.В., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Слепцова Т.В., Чомахидзе А.М. и др.* Эффективность и безопасность ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: результаты ретроспективного исследования серии случаев. *Вопросы современной педиатрии* 2016; 15(5): 497–504. [Alexeeva E.I., Denisova R.V., Valieva S.I., Bzarova T.M., Sleptsova T.V., Chomakhidze A.M. et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Children with Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Retrospective Study of the Case Series. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2016; 15(5): 497–504. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v15i5.1624
  8. *Fanouriakis A., Kostopoulou M., Alunno A., Aringer M., Bajema I., Boletis J.N. et al.* 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(6): 736–745. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
  9. *Chalhoub N.E., Wenderfer S.E., Levy D.M., Rouster-Stevens K., Aggarwal A., Savani S.I. et al.* International Consensus For The Dosing Of Corticosteroids In Childhood Onset Systemic Lupus Erythematosus With Proliferative Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol* 2021; 74(2): 263–273. DOI: 10.1002/art.41930
  10. *Ruiz-Irastorza G., Bertias G.* Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology* 2020; 59(5): 69–81. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa403
  11. *Арефьева А.Н.* Применение ритуксимаба при системной красной волчанке у детей: обзор литературы. *Научно-практическая ревматология* 2019; 57(5): 578–583. [Arefyeva A.N. Use of rituximab in systemic lupus erythematosus in children: a review. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* 2019; 57(5): 578–583. (in Russ.)] DOI: 10.14412/1995-4484-2019-578-583
  12. *Bag-Ozbek A., Hui-Yuen J.S.* Emerging B-Cell therapies in systemic lupus erythematosus. *Ther Clin Risk Manag* 2021; 17: 39–54. DOI: 10.2147/TCRM.S252592
  13. *Wise L.M., Stohl W.* Belimumab and Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Tale of Two B Cell-Targeting Agents. *Front Med* 2020; 7: 303. DOI: 10.3389/fmed.2020.00303
  14. *Davies R., Sangle S., Jordan N., Aslam L., Lewis M., Wedgwood R. et al.* Rituximab in the treatment of resistant lupus nephritis: therapy failure in rapidly progressive crescentic lupus nephritis. *Lupus* 2013; 22(6): 574–582. DOI: 10.1177/0961203313483376
  15. *Parikh S.V., Almaani S., Brodsky S., Rovin B.H.* Update on lupus nephritis: core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020; 76(2): 265–281. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017
  16. *Smith E.M.D., Lythgoe H., Midgley A., Beresford M. W., Hedrich, C.M.* Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clin Immunol* 2019; 209: article 108274. DOI: 10.1016/j.clim.2019.108274
  17. *Gunnarsson I., Jonsdottir T.* Rituximab treatment in lupus nephritis — where do we stand? *Lupus* 2013; 22(4): 381–389. DOI: 10.1177/0961203312471574
  18. *Hui-Yuen J.S., Nguyen S.C., Askane A.D.* Targeted B cell therapies in the treatment of adult and pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2016; 25(10): 1086–1096. DOI: 10.1177/0961203316652491
  19. **Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ** (ред. от 26.03.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [Federal Law of 21.11.2011 N 323-FZ (as amended on 26.03.2022) «About the Fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation». (in Russ.)] <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g/> / Ссылка активна на 10.12.2022
  20. *Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M., Seshan S.V., Alpers C.E., Appel G.B. et al.* The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(2): 241–250. DOI: 10.1097/01.ASN.0000108969.21691.5D
  21. *Mosca M., Bombardieri S.* Assessing remission in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 2(6): 99–104
  22. *Stolyar L., Lahita R.G., Panush R.S.* Rituximab use as induction therapy for lupus nephritis: a systematic review. *Lupus* 2020; 29(8): 892–912. DOI: 10.1177/0961203320928412
  23. *Tambralli A., Beukelman T., Cron R.Q., Stoll M.L.* Safety and Efficacy of Rituximab in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus and Other Rheumatic Diseases. *J Rheumatol* 2015; 42(3): 541–546. DOI: 10.3899/jrheum.140863
  24. *Willems M., Haddad E., Niaudet P., Kone-Paut I., Bensman A., Cochat P. et al.* Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2006; 148 (5): 623–627. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.01.041
  25. *Костик М.М., Кучинская Е.М., Абдурагимова Ф.Н., Гурина О.П., Калашникова О.В., Часнык В.Г.* Опыт применения ритуксимаба у детей с системной красной волчанкой: ретроспективное исследование серии случаев. *Вопросы современной педиатрии* 2016; 15 (3): 295–300. [Kostik M.M., Kuchinskaya E.M., Abduragimova F.N., Gurina O.P., Kalashnikova O.V., Chasnyk V.G. Experience in Rituximab Administration in Children with Systemic Lupus Erythematosus: a Retrospective Study of the Case Series. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2016; 15(3): 295–300. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v15i3.1567

Поступила: 31.10.22

Received on: 2022.10.31

#### Финансовая поддержка:

Исследование выполнено за счет гранта Минобрнауки РФ (соглашение № 075–15–2022–301).

#### Financing source:

The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075–15–2022–301).

#### Конфликт интересов:

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

#### Conflict of interest:

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



## Задержка становления функции мочеиспускания у детей

С.С. Никитин<sup>1,2</sup>, Н.Б. Гусева<sup>3-5</sup>, А.И. Крапивкин<sup>4</sup>, А.В. Колодяжная<sup>6</sup>, Н.С. Хлебутина<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФБГОУ ВО «Петрозаводский государственный университет, Медицинский институт», Петрозаводск, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Детская республиканская больница им. И.Н. Григovichа», Петрозаводск, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>6</sup>ГБУЗ «Детский центр медицинской реабилитации», Севастополь, Россия

## Delay in the formation of urination function in children

S.S. Nikitin<sup>1,2</sup>, N.B. Guseva<sup>3-5</sup>, A.I. Krapivkin<sup>4</sup>, A.V. Kolodyazhnaya<sup>6</sup>, N.S. Khlebutina<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Petrozavodsk State University, Medical Institute, Petrozavodsk, Russia;

<sup>2</sup>Grigovich Children's Republic Hospital, Petrozavodsk, Russia;

<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Children's Medical Rehabilitation Center, Sevastopol, Russia

Контроль удержания мочи и функции мочеиспускания у детей окончательно устанавливается к 4–5 годам, именно в этом возрасте тип мочеиспускания становится взрослым. Этапы становления функции мочеиспускания основаны на многих факторах: снижении физиологической гиперчувствительности М-холинорецепторов мочевого пузыря к ацетилхолину, усилении тормозящих супраспинальных влияний на парасимпатическую рефлекторную дугу, которая обеспечивает уровень внутрипузырного давления, на процессе миелинизации проводящих путей мозга, на созревании высшего коркового центра мочеиспускания и укреплении связей с подкорковыми структурами. Табличная оценка проявлений задержки и нарушения функции мочевого пузыря у детей позволяет определить уровень зрелости системы, отвечающей за функцию мочеиспускания. Развитию контроля за функцией мочеиспускания очень мешает ношение подгузников, неприучение к горшку и неправильный питьевой режим у детей. Авторы статьи определили три возрастные группы детей с энурезом и задержкой становления функции мочевого пузыря и определили, в каком возрасте какие нарушения наиболее актуальны. Оценка зрелости мочеиспускания у детей с энурезом позволяет анализировать этапы задержки функции мочевого пузыря. В младшей возрастной группе (6–7 лет) преобладала задержка формирования навыков самообслуживания в вопросе осуществления акта мочеиспускания, в том числе применение гендерно-необоснованной позы. В возрасте 8–11 лет отмечалось преобладание задержки формирования рефлексов опорожнения. В 12–14 лет проявлялись признаки гипоактивности мочевого пузыря.

**Ключевые слова:** дети, энурез, незрелый тип мочеиспускания, подгузники.

**Для цитирования:** Никитин С.С., Гусева Н.Б., Крапивкин А.И., Колодяжная А.В., Хлебутина Н.С. Задержка становления функции мочеиспускания у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(1): 85–90. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-85-90

The control of urine retention and urination function in children is finally established by the age of 4–5 — it is at this age that the type of urination becomes adult. The stages of the formation of urination function are based on many factors — a decrease in the physiological hypersensitivity of the M-cholinergic receptors of the bladder to acetylcholine, an increase in inhibitory supraspinal effects on the parasympathetic reflex arc, which provides a level of intravesical pressure, on the process of myelination of the brain pathways, on the maturation of the higher cortical center of urination and strengthening of connections with subcortical structures. A tabular assessment of the manifestations of delay and impaired bladder function in children allows us to determine the level of maturity of the system responsible for the urination function. The development of control over the urination is greatly hindered by wearing diapers, failure to provide potty training, and improper water intake schedule in children. The authors of the article identified three age groups of children with enuresis and delayed formation of bladder function and determined at what age which disorders are most relevant. Assessment of the maturity of urination in children with enuresis allows us to analyze the stages of delayed bladder function. In the younger age group (6–7 years), the delay in the formation of self-service skills in the implementation of the act of urination prevailed, including the use of a gender-unreasonable posture. At the age of 8–11 years, there was a predominance of delayed formation of emptying reflexes. At the age of 12–14, there were signs of hypoactivity of the bladder.

**Key words:** children, enuresis, immature type of urination, diapers.

**For citation:** Nikitin S.S., Guseva N.B., Krapivkin A.I., Kolodyazhnaya A.V., Khlebutina N.S. Delay in the formation of urination function in children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(1): 85–90 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-85-90

Физиологически акт мочеиспускания состоит из двух фаз — накопления и эвакуации мочи. При взаимодействии детрузор мочевого пузыря и его сфинктеры находятся в разнонаправленном движении. В фазу накопления детрузор расслабляется, а его сфинктеры (внутренний — гладкомышечный и наружный — поперечнополосатый) сокращаются

для удержания мочи. В фазу опорожнения для обеспечения эвакуации мочи детрузор сокращается и расслабляется сфинктер.

Регуляторная система, которая обеспечивает процесс накопления и эвакуации мочи, имеет сложное строение. Она включает спинной мозг, субкортикальные и корковые центры, комплекс био-

логически активных веществ и половые гормоны. Становление акта мочеиспускания зрелого типа — длительный и постепенный процесс. Он наиболее очевиден в нормативных значениях частоты мочеиспусканий в сутки: при сроке гестации 32–33 нед плод внутриутробно мочится 70 раз в день, доношенный новорожденный ребенок — 20–25 раз в день, к году частота снижается до 10 раз в сутки, а к 4 годам частота мочеиспусканий соответствует взрослому критерию — 5–8 раз. Эпизодические мочеиспускания в горшок появляются к году жизни ребенка и постепенно, к 4–5 годам, все варианты недержания мочи исчезают. Эти процессы связаны с поэтапным созреванием рецепторов, нервных центров и проводящих путей мозга, отвечающих за мочеиспускание. Постепенно снижается чувствительность М-холинорецепторов мочевого пузыря к ацетилхолину и увеличивается емкость мочевого пузыря. Этот процесс наиболее заметен до 1,5-летнего возраста. Его дополняют миелинизирующиеся проводящие пути мозга, обеспечивающие супраспинальное торможение парасимпатической спинальной рефлекторной дуги, и купируется неконтролируемое недержание мочи — мы его наблюдаем наиболее активно до 2 лет, иногда — до 3 лет. Окончательное формирование высших нервных центров коры, отвечающих за мочеиспускание, завершает процесс становления контроля над функцией удержания мочи и актом мочеиспускания к 4–5 годам жизни ребенка. Важно не мешать указанному процессу. Длительное ношение подгузников, неприучение к горшку, бесконтрольный питьевой режим, а иногда его отсутствие искусственно обеспечивают задержку становления нормального мочеиспускания. К сожалению,

с такими нарушениями детские урологи и неврологи встречаются сейчас очень часто. Перечисленные факторы — важные звенья в патогенезе немонасимптомного энуреза. В связи с этим для назначения программы лечения детям с нарушениями акта мочеиспускания важно определить зрелость типа мочеиспускания по известным критериям [1, 2].

**Цель исследования:** оценка зрелости мочеиспускания у детей с энурезом разных возрастных групп.

### Характеристика детей и методы исследования

Анализируются результаты оценки зрелости акта мочеиспускания у 90 детей с энурезом. Пациенты разделены на возрастные группы по 30 человек (1-я группа — 6–7 лет; 2-я группа — 8–11 лет и 3-я группа — 12–14 лет). В 1-й группе 16 мальчиков, 14 девочек; во 2-й группе 22 мальчика, 8 девочек; в 3-й группе — 16 мальчиков, 14 девочек. Получено информированное согласие родителей на участие детей в исследовании. При этом персональные данные не использовались (только возраст в годах и пол).

Для анализа симптомов использована таблица оценки зрелого типа мочеиспускания (табл. 1). Данная таблица представляет собой наиболее полный квалиметрический шаблон, позволяющий одновременно оценить состояние рефлексов мочевого пузыря и степень выраженности расстройств мочеиспускания. Критерии исключения из исследуемой группы — патология спинного мозга, явно прослеживаемая наследственность в отношении энуреза в семье, дневные нарушения мочеиспускания (такие как императивное, стрессовое недержание и др., не укладывающиеся в представление о задержке становления акта мочеиспускания).

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием программ Microsoft Statistica. Обработка включает создание автоматизированного архива и статистический анализ. Проведен анализ распределения признаков и их числовых характеристик (средние значения, стандартное отклонение). Достоверность различий оценивается по критерию *t* Стьюдента для независимых и связанных выборок при значениях вероятности  $p < 0,05$ . Различия групп расцениваются как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При оценке выраженности симптомов, по сути, выполняется анализ стабильности фазы накопления, где основная роль принадлежит детрузору мочевого пузыря, который обеспечивает адекватную резервную функцию. Ее обеспечение зависит от эластичности мочевого пузыря и благодаря системе классических рефлексов, стабилизирующих детрузор, позволяет поддерживать низкое внутрипузырное давление — на уровне 5–12 см вод. ст.

© Коллектив авторов, 2023

**Адрес для корреспонденции:** Никитин Сергей Сергеевич — д.м.н., проф. кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института Петрозаводского государственного университета, ORCID: 0000–0002–4920–1722 e-mail: ssnikitin@yandex.ru

185002 Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58

Гусева Наталья Борисовна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии им. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; рук. московского городского центра детской урологии, андрологии и патологии тазовых органов Детской городской больницы №9 им. Г.Н. Сперанского; гл. науч. сотр. отдела хирургии детского возраста Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000–0002–1583–1769

123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29

Крапивкин Алексей Игоревич — д.м.н., врач детский невролог, педиатр, реабилитолог, зам. гл. врача Детской городской больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000–0002–4653–9867

Хлебутина Наталья Сергеевна — зав. отделением неврологии и нейрореабилитации, филиал №2 Детской городской больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000–0002–7506–6923

129329 Москва, ул. Ивовая, д. 3

Колодяжная Анна Вадимовна — врач-педиатр, врач-невролог Детского центра медицинской реабилитации ДЗ г. Севастополя, ORCID: 0000–0002–6328–9046

299057 Севастополь, пр-т. Октябрьской революции, д. 45

Таблица 1. Квалиметрия зрелости акта мочеиспускания у детей  
 Table 1. Qualimetry of the maturity of the act of urination in children

№	Признак	Состояние	Балл
1	Возраст формирования навыка управляемого мочеиспускания	До 1 года	0
		До 3 лет	1
		Старше 3 лет	2
2	Число мочеиспусканий во время бодрствования в течение дня	5–8 раз в сутки	0
		Больше 8	1
		Меньше 5	2
3	Средний эффективный объем мочевого пузыря $30 \times n$ (число лет) + 30 (мл) = порция одного мочеиспускания	Соответствует возрастной норме	0
		Меньше нормы	1
		Больше нормы	2
4	Позыв на мочеиспускание	Устойчивый	0
		Появляется иногда	1
		Отсутствует	2
5	Умение самостоятельно подготовиться и осуществить мочеиспускание (поиск условий, уединение, освобождение от одежды)	Устойчивый навык	0
		Проявляется иногда	1
		Не развито	2
6	Умение задерживать мочеиспускание на период непосредственной подготовки к мочеиспусканию	Устойчивый навык	0
		Проявляется иногда	1
		Не развито	2
7	Умение задерживать мочеиспускание на длительное время (до 10–20 мин) в отсутствие подходящих условий для мочеиспускания	Устойчивый навык	0
		Проявляется иногда	1
		Не развито	2
8	Побуждающий стимул осуществления мочеиспускания	По позыву	0
		По напоминанию	1
		«Отложенное» мочеиспускание	2
9	Позиция при мочеиспускании по гендерному типу	Устойчивый навык	0
		Проявляется иногда	1
		Не развито	2
10	Умение прерывать мочеиспускание по просьбе	Устойчивый навык	0
		Проявляется иногда	1
		Не развито	2
11	Неудерживание мочи во время бодрствования	Отсутствует	0
		Императивное	1
		Стрессовое	2
		От переполнения	3
12	Непроизвольное мочеиспускание во время дневного сна	Отсутствует	0
		Не каждый день	1
		Один раз каждый дневной сон	2
13	Непроизвольное мочеиспускание во время ночного сна (энурез)	Несколько раз за дневной сон	3
		Отсутствует	0
		Не каждую ночь	1
		Один раз каждую ночь	2
14	Активность струи мочеиспускания	Несколько раз за ночь	3
		Активная струя с чувством полного опорожнения	0
		Активная струя с чувством неполного опорожнения	1
		Вялая струя с чувством неполного опорожнения	2
Итоговое число баллов			54

При анализе зрелости мочеиспускания у детей 1-й группы средняя оценка составила  $12,5 \pm 1,5$  балла. Весомый вклад в суммарную оценку внесли пункты 4–7 таблицы: активность позыва к мочеиспусканию, умение подготовиться и произвести мочеиспускание в установленном месте, задержать мочеиспускание — показатели, указывающие на задержку формирования навыков самообслуживания в вопросе осуществления акта мочеиспускания. Такой результат основан на практически ежедневном ношении абсорбирующих подгузников. Оценка 1–2 балла получалась при ответе на 9-й вопрос таблицы — по навыку использования гендерно-обоснованной позы во время мочеиспускания. Мальчики из 9 мочеиспусканий осуществляли сидя 3, девочки — из 9 мочеиспусканий 3–4 стоя. При этом в случае предложения медработника во время проведения урофлоуметрии осуществляли мочеиспускание в гендерно-обоснованной позе без затруднения. По 3-дневным дневникам мочеиспускания в 67% случаев наблюдались частые мочеиспускания (более 8 в сутки), в 33% — редкие (реже 5 в сутки). Количество мочеиспусканий в сутки по самостоятельному позыву, т.е. сенсорных, — 42%, по напоминанию — 58% (моторных).

У пациентов 2-й группы, наряду с небольшим снижением позыва к мочеиспусканию, отмечались в 45% случаев эпизоды недержания мочи от переполнения. Родители практически всегда реабилитируют такие эпизоды недержания словом «заигрывается». Отчасти это объяснение соответствует действительности. Доминанта, которая должна постепенно усиливать свое влияние в ЦНС по мере наполнения мочевого пузыря и в определенный момент заставить ребенка оставить свои занятия и пойти в туалет, недостаточно сильна. Так проявляются последствия длительного ношения подгузников. Во 2-й группе пациентов приличный вклад в суммарную оценку нарушений вносят проблемы, связанные с задержкой формирования рефлексов опорожнения мочевого пузыря. Они проявлялись при эвакуации мочи: неполное опорожнение и невозможность задержать, а потом продолжить мочеиспускание (6, 7, 8, 10 и 11-й пункты) в общей оценке находились в значениях  $10 \pm 1,5$  балла, помимо учета других пунктов. Эвакуаторная функция патофизиологически является сложным рефлекторным актом, при котором происходит синхронное расслабление внутреннего и наружного сфинктеров мочевого пузыря и сокращение детрузора. На эвакуацию мочи «работают» с 5-го по 11-й классические рефлексы мочеиспускания: промежностно-бульбарный возбуждающий детрузор и детрузор-активирующий рефлексы обеспечивают начало мочеиспускания. Адекватный поток мочи поддерживают детрузор-уретральный тормозящий, детрузор-сфинктеральный тормозящий, уретро-детрузор активирующие

и уретро-сфинктеральный тормозящий рефлексы. Физиологическое мочеиспускание определяется анатомической и функциональной полноценностью сфинктеров и детрузора, зрелостью нервных регуляторных структур [3]. По дневникам мочеиспускания в 62% наблюдений отмечены редкие мочеиспускания (менее 5 в сутки), в 38% — периодические учащения до 9–10 раз в сутки. Число мочеиспусканий в сутки по самостоятельному позыву — 36%, по напоминанию — 64%.

У пациентов 3-й группы в клинической картине прослеживается гипоактивность мочевого пузыря: при малом числе (менее 5) самостоятельных мочеиспусканий в сутки отмечались эпизоды недержания мочи от переполнения и по типу стрессового. Во всех наблюдениях подростки указывали на искусственное подавление позыва на мочеиспускание в связи с отсутствием подходящих условий (обычно в школе) или на то, что «лень идти» в туалет. Наиболее проблемными в данной возрастной группе пунктами квалитетической таблицы оказались 2, 3, 4, 8, 11 и 12-й. Это вопросы количества мочеиспусканий, емкости мочевого пузыря, позыва и дневных вторичных нарушений. Вклад по этим пунктам в общий балл составлял  $12 \pm 2,5$  балла. Число мочеиспусканий в сутки по самостоятельному позыву составил всего 32%, по напоминанию — 68%.

В этом случае непроизвольная утечка мочи при стрессовом недержании не связана с неврологическими нарушениями. Основная роль в развитии стрессового недержания мочи принадлежит нарушению анатомии связочного аппарата, функции мышц тазового дна и повреждению сфинктеров и уретры. Полное рентгенурологическое, уродинамическое и нейрофизиологическое обследование пациентов 3-й группы на базе отделения урологии ДГКБ №9 позволило полностью исключить спинальные нарушения и тяжелые варианты нейрогенных дисфункций мочевого пузыря.

Соматическая иннервация поперечнополосатой мускулатуры тазового дна обеспечивается за счет сакральных отделов спинного мозга. Связь соматического и вегетативного регуляторных звеньев управления мочеиспусканием осуществляется благодаря системе рефлексов мочеиспускания, обеспечивающих взаимодействие детрузора и сфинктеров (2–5-й и 7–10-й рефлексы мочеиспускания). С 6–8 мес до возраста одного года понемногу ребенок начинает ощущать позыв к мочеиспусканию, пытается о позыве «сигнализировать» [4]. В связи с этим важно закрепление навыков управляемого мочеиспускания у ребенка в возрасте 1 года. При этом активно формируются условный рефлекс, кортико-висцеральные (вертикальные связи), осуществляемые через подкорковые, понтинные центры. По мере взросления ребенка в развитии навыков управляемого мочеиспускания и форми-



Таблица 2. Динамика показателя «количество эпизодов энуреза в неделю» по всем группам одновременно  
 Table 2. Dynamics of the indicator «number of episodes of enuresis per week» for all groups at the same time

Источник вариации	SS	df	MS	F	p	$\eta^2$	$\lambda$	Мощность
Межгрупповая вариация, в том числе:	81,9	89						
группа	17,61667	2	8,80833	11,92105	<0,001	0,2151	23,84211	0,993721
ошибка	64,28333	87	0,738889					
Внутригрупповая вариация, в том числе:	1148	270						
время	983,3444	3	327,7815	604,2446	<0,001	0,87414	1812,734	1
группа*Время	23,07222	6	3,84537	7,088699	<0,001	0,140124	42,5322	0,999681
ошибка	141,5833	261	0,542465					
Итого	1229,9	359						

рования зрелого типа контроля над ним особую важность приобретают три основных фактора: увеличение емкости мочевого пузыря для обеспечения его резервуарной функции и закрепление функции удержания мочи во время сна [5–7].

Сравнение показателя «количество эпизодов энуреза в неделю» у всех детей сочеталось с увеличением возраста «приучения к горшку». По статистическому показателю «межгрупповая вариация» отличия у детей всех 3 групп практически не было. Показатель межгрупповой вариации 81,9 свидетельствовал о позднем по сравнению с физиологической потребностью формировании управляемого акта мочеиспускания. В 82% случаев исключение абсорбирующего белья у детей начиналось в возрасте около 3 лет (табл. 2).

### Заключение

Первоначальная стабильная возможность контроля за мочеиспусканием в дневное время появляется у большинства детей в возрасте 12–18 мес. Эта возможность контроля должна каждодневно ситуационно подкрепляться родителями. Наши пациенты не получили такой поддержки от родителей. Вместо участия в становлении зрелого типа мочеиспускания дети продолжали ношение подгузников. Фаза развития контроля над процессом мочеиспускания во время сна является самой сложной. Эта фаза — продолжение дневного поведенческого стереотипа.

Сформированный модуль становления волевого контроля над микционным рефлексом базируется на механизмах сочетанного созревания: гормональном, корковом, понтинном. При правильном начале акцентирования ребенка на важности выработки навыков самоопрятности по Г.Н. Сперанскому в возрасте 1 года, у абсолютного большинства детей волевой стойкий контроль над мочеиспусканием формируется к 5 годам. В качестве помощи в становлении осознанного мочеиспускания урологи обычно рекомендуют максимально ранний отказ от подгузников, питье по режиму — по часам и стимуляция мочеиспусканий после приема жидкости, максимальная водная нагрузка в первую половину дня и ее ограничение за 3 ч до ночного сна.

Учитывая сложность и многокомпонентность регуляторных механизмов акта мочеиспускания, можно представить, насколько разнообразным может быть этиопатогенез недержания мочи у детей. Тем не менее, если следовать диагностическому протоколу, разработанному на основании рекомендаций Международного общества по удержанию мочи у детей, можно, проведя необходимые исследования, четко дифференцировать различия в причинах (неврологических, урологических, смешанных, поведенческих) и характере недержания мочи, назначить лечение, обоснованное патогенетически, провести курс реабилитации и добиться выздоровления.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Никитин С.С., Гусева Н.Б., Никитин В.С. Патологическая физиология детрузорно-сфинктерной диссинергии у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2022; 67(5): 89–95. [Nikitin S.S., Guseva N.B., Nikitin V.S. Pathological physiology of detrusor-sphincter dissinergia in children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii 2022; 67(5): 89–95. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–89–95
2. Гусева Н.Б., Корсунский А.А., Крапивкин А.И., Никитин С.С., Колодяжная А.В., Хлебутина Н.С. Энурез как один из симптомов коморбидных состояний у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2021; 100(4): 92–97. [Guseva N.B., Korsunskij A.A., Krapivkin A.I., Nikitin S.S., Kolodjazhnaja A.V., Hlebutina N.S. Enuresis as one of the symptoms of comorbid conditions in children. Peditriya im. G.N. Speranskogo 2021; 100(4): 92–97. (in Russ.)]
3. Никитин С.С., Гусева Н.Б., Колодяжная А.В., Крапивкин А.И., Хлебутина Н.С. Энурез nocturna у детей и подростков: обзор современной литературы и перспективы лечения с использованием десмопрессина. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2020; 99(3): 265–270. [Nikitin S.S., Guseva N.B., Kolodjazhnaja A.V., Krapivkin A.I., Hlebutina N.S. Enuresis nocturna in children and adolescents: review of modern literature and perspectives of treatment with desmopressin. Peditriya im. G.N. Speranskogo 2020; 99(3): 265–270. (in Russ.)]

*Hlebutina N.S.* Enuresis nocturna in children and adolescents: a review of current literature and prospects for treatment using desmopressin. *Pediatrriya im. G.N. Speranskogo* 2021; 100(4): 92–97. (in Russ.)]

4. *Отпущенникова Т.В.* Медико-психологические аспекты психосоматических соотношений у детей с гиперактивным мочевым пузырем. *Лечащий врач* 2017; 9: 6. [*Отпущенникова Т.В.* Medical and psychological aspects of psychosomatic relationships in children with hyperactive bladder. *Lechashhii vrach* 2017; 9: 6. (in Russ.)]
5. Метод биологической обратной связи в педиатрической практике. Руководство для врачей под редакцией *В.В. Дина, Н.Б. Гусевой, А.Б. Моисеева, С.Л. Морозова*. М.: Оверлей, 2019; 228 с. [The method of biofeedback in pediatric practice. A guide for doctors

edited by *V.V. Dlin, N.B. Guseva, A.B. Moiseev, S.L. Morozov*. Moscow: Overley, 2019; 228 p. (in Russ.)]

6. *Гусева Н.Б., Никитин С.С., Иенатьев Р.О., Млынчик Е.В.* Принципы классификации дисфункций мочевого пузыря у детей: поиск единых критериев. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2020; 99(5): 271–275. [*Guseva N.B., Nikitin S.S., Ignat'ev R.O., Mlynchik E.V.* Principles of classification of bladder dysfunctions in children: search for uniform criteria. *Pediatrriya im. G.N. Speranskogo* 2020; 99(5): 271–275. (in Russ.)]
7. *Никитин С.С., Гусева Н.Б., Гаткин Е.Я.* Эволюция терминологии нарушений мочеиспускания у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99(5): 276–280. [*Nikitin S.S., Guseva N.B., Gatkin E.Ja.* Evolution of terminology of urination disorders in children. *Pediatrriya im. G.N. Speranskogo* 2020; 99(5): 276–280. (in Russ.)]

Поступила: 30.03.22

Received on: 2022.03.30

*Исследование выполнено с использованием уникальной научной установки «Многокомпонентный программно-аппаратный комплекс для автоматизированного сбора, хранения, разметки научно-исследовательских и клинических биомедицинских данных, их унификации и анализа на базе центра обработки данных с использованием технологий искусственного интеллекта» (регистрационный номер 2075518).*

*This study was performed using the Unique Scientific Unit (UNU) «Multicomponent software and hardware system for automated collection, storage, markup of research and clinical biomedical data, their unification and analysis based on Data Center with Artificial Intelligence technologies (reg. number: 2075518).*

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

## Анализ факторов риска формирования недостаточности и дефицита витамина D у детей

Л.М. Панасенко<sup>1</sup>, Ж.В. Нефедова<sup>1</sup>, Т.В. Карцева<sup>1</sup>, Х.А. Фадеева<sup>1</sup>, Д.А. Оладеле<sup>1</sup>, Н.В. Леонова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница №6», Новосибирск, Россия

## Analysis of risk factors for the formation of insufficiency and deficiency of vitamin D in children

L.M. Panasenko<sup>1</sup>, Zh.V. Nefedova<sup>1</sup>, T.V. Kartseva<sup>1</sup>, Kh.A. Fadeeva<sup>1</sup>, D.A. Oladele<sup>1</sup>, N.V. Leonova<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Children's City Clinical Hospital No. 6, Novosibirsk, Russia

В статье рассмотрены основные факторы риска формирования недостаточности и дефицита витамина D у детей. Уделено особое внимание течению и диетическим предпочтениям матери во время беременности, приему витаминно-минеральных комплексов, питанию ребенка после рождения, виду вскармливания, дотации препаратов витамина D и продуктов прикорма. Обследованы 1246 детей младше 4 лет, не имеющих в анамнезе указания на недостаточность витамина D. С клиническими проявлениями рахита выявлены 52 ребенка, у которых определяли 25(OH)D в сыворотке крови, при этом низкая обеспеченность выявлена у 21,1%, недостаток витамина D — у 63,4%, дефицит — у 15,3% детей. Прослеживалась взаимосвязь между использованием молочных продуктов, обогащенных витаминно-минеральным комплексом, содержащим витамин D и кальция, применением лечебных доз витамина D и повышением уровня 25(OH)D в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** дети, недостаточность витамина D, факторы риска, рахит, кальций, молочные продукты, 25(OH)D.

**Для цитирования:** Панасенко Л.М., Нефедова Ж.В., Карцева Т.В., Фадеева Х.А., Оладеле Д.А., Леонова Н.В. Анализ факторов риска формирования недостаточности и дефицита витамина D у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(1): 91–96. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-91-96

The article discusses the main risk factors for the formation of insufficiency and deficiency of vitamin D in children. Particular attention is paid to the course and dietary preferences of the mother during pregnancy, the intake of vitamin D and mineral complexes, the nutrition of the child after birth, the type of feeding, the subsidy of vitamin D preparations and complementary foods. 1246 children under four years of age with no history of vitamin D deficiency were examined. With clinical manifestations of rickets, 52 children were identified, who underwent determination of 25(OH) D in serum, while low availability was detected in 21.1%, vitamin D insufficiency — in 63.4% of children, deficiency — in 15.3% of cases. There was an interaction between the use of dairy products enriched with a vitamin-mineral complex containing vitamin D and Ca, the use of therapeutic doses of vitamin D, and an increase in the level of 25 (OH) D in the blood serum.

**Key words:** children, vitamin D insufficiency, risk factors, rickets, calcium, dairy foods, 25(OH)D.

**For citation:** Panasenko L.M., Nefedova Zh.V., Kartseva T.V., Fadeeva X.A., Oladele D.A., Leonova N.V. Analysis of risk factors for the formation of insufficiency and deficiency of vitamin D in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(1): 91–96 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-91-96

Несмотря на появление в 2018 г. Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», до сих пор можно встретить не только недостаточность этого витамина,

но и крайнее ее проявление — рахит [1]. Основным звеном патогенеза витамин D-дефицитного рахита служит недостаток витамина D, который отвечает за всасывание кальция, фосфора в кишечнике и синтез костной ткани [2].

Поскольку часто развитие заболевания наблюдается в возрасте, в котором происходят наиболее активные развитие и созревание костно-мышечной системы, отсутствие лечения может привести к стойким выраженным нарушениям. Однако биологическая роль витамина D не сводится только к регуляции кальций-фосфорного обмена и процессов созревания костной ткани [3]. Современные научные исследования показывают, что витамин D принимает участие в широком спектре биохимических процессов в организме человека [4]. Наиболее важные и изученные из них — регуляция клеточного цикла практически всех клеток организма, поддержание работоспособности иммунной системы (стимуляция функции макрофагов и синтеза антител), участие в синтезе инсулина и глюкагона поджелудочной железой, трофическое и метаболическое действие на ткани цен-

© Коллектив авторов, 2023

**Адрес для корреспонденции:** Панасенко Людмила Михайловна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета  
e-mail: plm-ngmu@mail.ru

Нефедова Жанета Валерьевна — д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета

Карцева Татьяна Валерьевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-7007-1996

Фадеева Христина Александровна — асс. кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета  
Оладеле Дарья Александровна — врач-ординатор Новосибирского государственного медицинского университета  
630091 Новосибирск, Красный пр-т, д. 52

Леонова Наталья Васильевна — глав. врач Детской городской клинической больницы №6

630084 Новосибирск, ул. Промышленная, д. 2А

тральной нервной системы (ЦНС), регуляция ренин-ангиотензиновой системы и др. [3].

Витамин D поступает в организм с пищей и синтезируется в коже из предшественников под воздействием ультрафиолетового излучения, при этом ультрафиолетовый индекс должен быть не менее 3. Для получения должного уровня витамина недостаточно только пребывания на солнце, необходимо также употребление продуктов питания, богатых этим витамином; основные его пищевые источники — молочные продукты, рыба, яичный желток [5]. Как известно, есть регионы планеты, в которых уровень ультрафиолетового излучения недостаточен для адекватного эндогенного синтеза витамина D [6]. Это утверждение характерно для многих районов России, расположенных восточнее уральского хребта. Для них свойственны такие проблемы, как малое количество солнечных дней в году и низкий уровень ультрафиолетового индекса, загрязнение атмосферного воздуха, малый объем употребления продуктов, исходно богатых витамином D. Все эти факторы создают благоприятную почву для развития указанной патологии на этой территории [7].

**Цель исследования:** оценка факторов риска формирования дефицита витамина D в современных условиях, обеспеченность им, выраженность гиповитаминоза у детей первых 4 лет жизни и определение роли молочных продуктов в коррекции недостаточности Ca.

#### Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 1246 детей раннего возраста, находящихся на лечении в ГБУЗ НСО «ДГКБ №6» и ГБУЗ НСО «ГКБ №25» г. Новосибирска, не имеющих в анамнезе указания на недостаточность витамина D. Проведено анкетирование родителей с использованием специального опросника, сформулированного на основании Australian Paediatric Surveillance Unit [8]. Исследование проводилось с 2014 по 2022 г. Родителями всех детей подписано информированное согласие на обследование.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel для Windows. Сравнительный анализ количественных данных осуществляли с использованием критерия *U* Манна–Уитни, критерия *t* Стьюдента.

Все пациенты были разделены на 3 возрастные группы: 1-я группа — от 2 мес до 1 года, 2-я группа — от 1 года до 3 лет и 3-я группа — от 3 до 4 лет. При этом 54% детей составили девочки, а 46% — мальчики.

Из всех обследованных детей у 52 отмечались клинические проявления рахита, такие как деформация грудной клетки (килевидная форма, вывернутая нижняя апертура) — 28,8%, реберные четки — 11,5%, сниженный мышечный тонус («лягушачий живот» и др.) — 48%, нарушение сроков и последовательности прорезывания зубов — 75%, изменения большого родничка (большие размеры, неровные края и раз-

мягчение краев, позднее закрытие) — 90,4%, изменение формы головы (краниотабес, олимпийский лоб, долихоцефалическая форма черепа) — 24,6%, а также признаки проявления вегетативной дисфункции (повышенная потливость, раздражительность, плохой сон) — у 59,6% пациентов. У этих детей определяли содержание в сыворотке крови 25(ОН)D методом иммуноферментного анализа, концентрацию кальция и фосфора, щелочной фосфатазы стандартными методами их определения. За нормативное содержание метаболита в сыворотке принимали 30–100 нг/мл, о низкой обеспеченности судили по уровню 21–29 нг/мл, дефицит констатировали при уровне менее 20 нг/мл [7]. Остальные дети, у которых не было клинически выраженных признаков недостаточности витамина D, вошли в группу сравнения.

#### Результаты и обсуждение

Рассмотрены основные факторы, предрасполагающие к развитию рахита, как у матери (возраст, особенности питания — дефицит белка, кальция, фосфора, витамина D, режима дня — гиподинамия, недостаточная инсоляция во время беременности и кормления грудью), так и у ребенка (рождение в осенне-зимний период, недоношенность и морфофункциональная незрелость, характер вскармливания, недостаточное пребывание на свежем воздухе, малая двигательная активность) [8, 9]. У детей, родившихся в осенние и зимние месяцы, в северных широтах особенно высок риск развития дефицита витамина D, так как не только климатические условия не позволяют длительно находиться вне помещения, но и низкий ультрафиолетовый индекс резко ограничивает его эндогенный синтез [3].

Установлено, что патология беременности негативно влияет на развитие плода и состояние ребенка после рождения, увеличивается риск развития патологических процессов в различных органах и системах; появляется предрасположенность к нарушению фосфорно-кальциевого обмена и остеогенеза [10, 11]. Рассматривая возможные факторы риска у матери, мы получили следующие данные: средний возраст женщины на момент настоящей беременности составил  $25,0 \pm 3,9$  года; указания на возраст матери моложе 18 лет и старше 35 лет были у 4,2% пациентов.

Установлено, что более 50% женщин включали молочные продукты в ежедневный рацион на протяжении всей беременности. Наиболее часто употребляемыми продуктами были творог и сыр. Витаминно-минеральные комплексы во время беременности регулярно получали 50% женщин, 30% женщин указали на эпизодические и короткие курсы и 20% отметили, что не принимали эти продукты. Проанализированы режимные факторы, предрасполагающие к нарушению содержания витамина D у ребенка: недостаточная инсоляция и гиподинамия женщины



во время беременности. Установлено, что все матери во время беременности ежедневно пребывали на свежем воздухе продолжительностью  $1,5 \pm 0,3$  ч, вместе с тем низкая физическая активность наблюдалась у 70% беременных. В свою очередь, при рассмотрении факторов риска у ребенка картина была следующей: по результатам наших исследований, 54% детей родились в осенне-зимний период. Кроме того, родители 72% из них ограничивали пребывание своих детей вне помещения в связи с климатическими условиями.

Полученные данные показали, что у матерей обследуемых детей часто выявлялась патология беременности: токсикоз в первую половину беременности отмечен у 10,0% матерей, во вторую половину беременности — у 43,2%, угроза прерывания беременности — у 34,4%; анемия была установлена у 40,0% беременных. Признаки хронической внутриутробной гипоксии плода диагностированы в 42,0% случаев. У 47,6% женщин имелась экстрагенитальная патология: заболевания сердечно-сосудистой (16,4%), эндокринной (15,6%), мочеполовой (15,6%) систем. Отмечено, что 3,2% женщин до настоящей беременности перенесли заболевания, передающиеся преимущественно половым путем (сифилис, трихомониаз), и 4,8% — токсоплазмоз, 8,4% — цитомегаловирусную инфекцию, у 28,8% во время беременности имелась кандидозная инфекция половых путей. От первой беременности родились 54,4% обследуемых детей. У 39,6% матерей имелся отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (медицинские аборты у 24,0%, выкидыш — у 10,0%, реже мертворождение — у 2,4%, замершая и эктопическая беременность — у 3,2%). Неблагоприятное течение родов, а именно: преждевременное отхождение околоплодных вод было у 6,4% рожениц, быстрые, стремительные роды — у 5,6%, слабость родовой деятельности — у 10,0%. У 8,0% женщин проведено кесарево сечение, в 11,6% случаев во время родов применялись акушерские пособия. Наличие перинатальной патологии отмечено у 16,4% детей (асфиксия — 9,6%, гемолитическая болезнь — 4,4%, родовая травма — 2,4%). Известно, что недостаточный уровень витамина D у матерей негативно влияет на течение беременности, значительно повышается риск развития преэклампсии, плацентарной недостаточности, риск развития инфекции половых путей и др., в дальнейшем это оказывает негативное влияние на здоровье ребенка в том числе [9].

Анализ генеалогического анамнеза жизни показал, что у ближайших родственников наиболее часто отмечалась патология желудочно-кишечного тракта (28,8%): хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, заболевания печени и желчевыводящих путей. Аллергические заболевания по частоте занимали второе место и наблюдались в 26,8% семей. Заболевания органов эндокринной системы отмечались в 24,0% случаев (сахарный диабет у 11,6%, заболевания щитовидной железы — у 12%, надпочечников — у 0,4%). Забо-

левания органов мочеполовой системы имелись в 18,0% семей, костно-мышечной и соединительной ткани — в 15,2% (остеопороз, патология суставов, рахит в анамнезе у 5,1%). Заболевания органов сердечно-сосудистой системы отмечены в 11,2% семей, онкопатология — в 3,2%, нервной системы — в 2,4%, в 13,2% случаев у матерей отмечалось наличие очагов хронической инфекции (тонзиллит, кариес, инфекция мочевой системы).

Недоношенность служит одним из факторов риска развития рахита. В последнем триместре беременности плод получает от матери 80% всех нутриентов, в том числе кальция. Соответственно чем меньше срок гестации ребенка при рождении, тем у него более выражены остеопения и предрасположенность к рахиту [12, 13]. По результатам исследования, 71,2% всех пациентов составили доношенные дети (средняя масса тела при рождении  $3300,4 \pm 280,2$  г), 28,8% — недоношенные (средняя масса тела при рождении  $1420,1 \pm 485,1$  г), у 5,6% новорожденных отмечались признаки незрелости к сроку гестации, у 8,4% — задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни у 46,8% новорожденных составляла 8–10 баллов, у 52,8% — 5–7 баллов, у 0,4% — 3–4 балла. В периоде новорожденности наблюдалась следующая патология: перинатальное поражение ЦНС у 65,2% детей, родовая травма (закрытый перелом ключицы, кефалогематома) — у 2,4%, затяжная желтуха — у 8,4%. Таким образом, в течение антенатального периода выявлен ряд неблагоприятных факторов (недостаточное питание, сниженные витаминизация и инсоляция, отягощенный акушерский анамнез и др.), возможно, предрасполагающих в последующем к развитию рахита.

Всем детям с клиническими проявлениями рахита проведено определение 25(OH)D в сыворотке крови, при этом низкая обеспеченность выявлена у 21,1% (11 детей, среди них 3 ребенка младше 1 года, 7 — в возрасте 1–3 лет, 1 — в возрасте 3–4 лет), недостаток витамина D отмечен у 63,4% детей (27 в возрасте 1–3 лет и 6 в возрасте 3–4 лет), дефицит — в 15,3% случаев (8 детей до 1 года).

Содержание общего кальция в сыворотке крови в среднем составили 1,7 ммоль/л (норма 2,2–2,65 ммоль/л), ионизированного кальция — 0,85 ммоль/л (норма 1,1–1,4 ммоль/л), среднее содержание магния — 0,6 ммоль/л (норма 0,8–1,5 ммоль/л), содержание фосфора в периферической крови — 2,3 ммоль/л (норма 1,3–2,3 ммоль/л). Среднее содержание щелочной фосфатазы достигало  $695 \pm 19,8$  ед/л. На электрокардиограмме регистрировалось удлинение интервала Q–T преимущественно за счет сегмента ST — у 28,8% пациентов.

По данным литературы, дети со сниженным содержанием 25(OH)D в периферической крови достоверно чаще болеют острыми респираторными инфекциями

[14–16]. По нашим данным, прослеживалась прямая корреляция между низким содержанием витамина D в периферической крови, клиническими проявлениями рахита и повышенной частотой развития острых респираторных заболеваний ( $p \leq 0,0001$ ). Среднее число случаев острых респираторных вирусных инфекций в год в группе детей с низкими уровнями витамина D составило  $10,7 \pm 0,5$ , в то время как у детей группы сравнения  $2,9 \pm 0,2$ . Таким образом, дети с недостаточным содержанием 25(OH)D в периферической крови болели респираторными инфекциями гораздо чаще, чем дети контрольной группы. Одним из важных факторов риска, предрасполагающих к развитию недостаточности витамина D, а в дальнейшем — к рахиту, является низкое поступление витамина D с пищей. По данным литературы, дети, находящиеся на грудном вскармливании, относятся к группе риска формирования дефицита витамина D, в отличие от детей, получающих адаптированную смесь вместо грудного молока [17, 18].

В нашем исследовании среди детей с клиническими проявлениями рахита на грудном вскармливании находились 34 (65%) из них, а на искусственном — 18 (35%). Среди всех детей профилактическую дозу витамина D (водный раствор холекальциферола) с 1-го месяца жизни круглогодично по 1000 МЕ/сут получали только 36% детей, 500 МЕ/сут — 47%, остальные 17% детей получали витамин D нерегулярно или не получали. Согласно Национальной программе 2018 г. «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» рекомендуются следующие суточные дозировки: 1000 МЕ/сут детям с 1 мес до 1 года, с 1 до 3 лет —

1500 МЕ/сут и после 3 лет — 1000 МЕ/сут. Для европейского севера России рекомендуются следующие профилактические дозировки: в возрасте 1–6 мес — 1000 МЕ/сут, от 6 мес до 18 лет — 1500 МЕ/сут.

При анализе характера вводимого прикорма установлено, что 38 (73,08%) детей получали продукты промышленного производства и 14 (26,92%) — приготовленные матерями самостоятельно. При этом среди детей на промышленном прикорме у 36 (94,7%) отмечалась недостаточность витамина D, у 2 (5,3%) — низкий уровень витамина. В группе детей, получающих прикорм домашнего приготовления, 3 (21,4%) имели недостаточный уровень витамина D, 6 (42,9%) — низкий уровень и 5 (35,7%) — дефицит витамина D.

Для профилактики недостаточности витамина D и кальция в организме детям необходимы не только прием холекальциферола в виде водного или масляного раствора в дозировках, соответствующих Национальной программе, но и употребление в пищу молочных и кисломолочных продуктов [19]. В нашем исследовании дети получали молочные продукты линейки «ФрутоНяня» (детское молоко «ФрутоНяня» 2,5% и «ФрутоНяня» биолакт, биотворог «ФрутоНяня») с целью дотации Ca и витамина D. В отсутствие непереносимости продукты на основе коровьего молока — важная составляющая рациона детей. Молоко, творог и их производные обеспечивают организм ребенка жизненно важными нутриентами, которые поддерживают его здоровье (см. таблицу). Согласно «Национальной программе оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации» детям в возрасте от 12 до 23 мес рекомендуется от 100 до 300 мл молока в сутки [20].

Таблица. Пищевая ценность на 100 г используемых продуктов  
Table. Nutritional value per 100 g of product used

Состав продукта	Продукт и его пищевая ценность на 100 г		
	детское молоко «ФрутоНяня»	биолакт «ФрутоНяня»	биотворог «ФрутоНяня»
Углеводы, г	4,7	8,2	3,5
Белок, г	2,8	2,8	9,0
Жир, г	2,5	3,2	5,0
Инулин (пребиотик), г	0,4	0,45	—
Витамин D <sub>3</sub> , мкг	1,5	—	1,5
Энергетическая ценность, кДж/ккал	223,2/53,3	308,6/73,7	397,0/95,0
Йод, мкг	11,5	—	—
Кальций (справочно), мг	Не менее 100	Не менее 80	Не менее 85
Молочнокислые микроорганизмы, КОЕ/г	—	Не менее $1 \cdot 10^7$	—
Молочнокислые ацидофильные палочки, КОЕ/г	—	Не менее $1 \cdot 10^7$	—
Бифидобактерии (BB-12™), КОЕ/г	—	—	Не менее $1 \cdot 10^6$

В течение 3 мес дети ежедневно получали лечебную дозу витамина D в соответствии с рекомендациями Национальной программы (водный раствор витамина D 15000 МЕ/мл — 10 мл). В ежедневном рационе использовалось детское молоко «ФрутоНяня» 2,5%; кроме того, дети на ночь получали кисломолочный продукт биолакт «ФрутоНяня». Среди кисломолочных продуктов регулярно использовались биотвороги «ФрутоНяня» без вкусовых добавок или с различными вкусами 2–3 раза в неделю. Повторное обследование детей проводилось через 3 мес. В 90% случаев отмечалась нормализация содержания 25 (ОН) D и уровня кальция в периферической крови.

### Заключение

Таким образом, выявлено, что на формирование недостаточности и дефицита витамина D у ребенка

влияло множество факторов, как со стороны матери (течение беременности, соматическое здоровье, образ жизни, изначально сниженный уровень витамина D), так и со стороны ребенка (неадекватные профилактические дозы витамина D, недостаточное пребывание на солнце без учета ультрафиолетового индекса, использование самостоятельно приготовленных продуктов прикорма). Витамин D играет важную роль в системе мать—плацента—плод, его дефицит у матери оказывает негативное влияние на течение беременности и впоследствии на здоровье ребенка — повышается риск развития недостаточности и дефицита витамина D и даже рахита. Адекватные дозы витамина D в сочетании с регулярным употреблением молочных продуктов позволили эффективно нормализовать сниженные показатели 25(ОН)D и кальция.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Романенкова Е.М., Zubkova H.A. Витамин D-дефицитный рахит у подростка: клинический случай. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(4): 356–357. [Romanenkova E.M., Zubkova N.A. Vitamin D-deficient rickets in a teenager: a clinical case. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. Rossiyskiy Vestnik perinatologii i pediatrii 2020; 65(4): 356–357. (in Russ.)]
2. Расулова Н.А., Расулов А.С., Шарипов Р.Х., Ахмедова М.М., Ирбутаева Л.Т. Оценка значимости уровня 25 (ОН) D3 в сыворотке крови и его влияние на профилактику рахита у детей 1-го года жизни. Достижения науки и образования 2019; 11(52): 45–49. [Rasulova N.A., Rasulov A.S., Sharipov R.X., Axmedova M.M., Irbutaeva L.T. Assessment of the significance of the level of 25 (ОН) D3 in blood serum and its effect on the prevention of rickets in children of the 1st year of life. Dostizheniya nauki i obrazovaniya 2019; 11(52): 45–49. (in Russ.)]
3. Намазова-Баранова Л.С., Захарова И.Н., Громова О.А., Мальцев С.В., Боровик Т.Э., Плудовски П. и др. Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции. М.: Педиатр, 2018; 96. [Namazova-Baranova L.S., Zaharova I.N., Gromova O.A., Mal'cev S.V., Borovik T.Je., Pludovski P. et al. Vitamin D deficiency in children and teenagers of the Russian Federation: modern approaches to correction. Moscow: Pediatr, 2018; 96. (in Russ.)]
4. Burt L.A., Gaudet S., Kan M., Rose S.M., Billington E.O., Boyd S.K. et al. Methods and procedures for a randomized double-blind study investigating dose-dependent longitudinal effects of vitamin D supplementation on bone health. Contemporary Clinical Trials 2018; 67: 68–73. DOI: 10.1016/j.cct.2018.02.009
5. Stoffers A.J., Weber D.R., Levine M.A. An Update on Vitamin D Deficiency in the twenty-first century: nature and nurture. Curr Opin Endocrinol Diab Obes 2022; 29(1): 36–43. DOI: 10.1097/MED.0000000000000691
6. Misra M. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-insufficiency-and-deficiency-in-children-and-adolescents/> Ссылка активна на 10.12.2022.
7. Боровик Т.Э., Громова О.А., Захарова И.Н., Мальцев С.В., Мошетова Л.К., Намазова-Баранова Л.С. и др. Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции. М.: Педиатр, 2021; 116. [Borovik T.Je., Gromova O.A., Zaharova I.N., Mal'cev S.V., Moshetova L.K., Namazova-Baranova L.S. et al. Vitamin D deficiency in children and teenagers of the Russian Federation: modern approaches to correction. Moscow: Pediatr, 2021; 116. (in Russ.)]
8. Munns C.F., Simm P.J., Rodda C.P., Garnett S.P., Zacharin M.R., Ward L.M. et al. Incidence of vitamin D deficiency rickets among Australian children: an Australian Paediatric Surveillance Unit study. Med J Australia 2012; 196(7): 466–468. DOI: 10.5694/mja11.10662
9. Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Мирная С.С. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде. Терапевтический архив 2018; 90(10): 115–127. [Eremkina A. K., Mokrysheva N.G., Pigarova E.A., Mirnaja S.S. Vitamin D: effects on pregnancy, maternal, fetal and postnatal outcomes. Terapevticheskii arkhiv 2018; 90(10): 115–127. (in Russ.)] DOI: 10.26442/terarkh201890104–127
10. Xiao L., Xing C., Yang Z., Xu S., Wang M., Du H. et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. Br J Nutrition 2015; 114(7): 1026–1034. DOI: 10.1017/S000711451500207X
11. Lima M.S., Pereira M., Castro C.T., Santos D.B. Vitamin D deficiency and anemia in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. Nutrition Kreviews 2022; 80(3): 428–438. DOI: 10.1093/nutrit/nuab114
12. Заячникова Т.Е., Белан Э.Б., Красильникова А.С. Дефицит витамина D в системе «мать—плацента—плод» как фактор риска нарушений физического и неврологического развития у недоношенных детей. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение 2019; 3(5): 20–25. [Zajachnikova T.E., Belan Je.B., Krasil'nikova A.S. Vitamin D deficiency in the mother—placenta—fetus system as a risk factor for physical and neurological developmental disorder in premature infants. Russkii meditsinskii zhurnal. Medicinskoe obozrenie 2019; 3(5): 20–25. (in Russ.)]
13. Dutra L.V., Affonso-Kaufman F.A., Cafeo F.R., Kassai M.S., Barbosa C.P., Santos Figueiredo F.W. et al. Association between vitamin D plasma concentrations and VDR gene variants and the risk of premature birth BMC Pregn Childbirth. 2020; 20(3): 1–11. DOI: 10.1186/s12884–019–2671–2
14. Белых Н.А., Амелина В.В. Значение дефицита витамина D в формировании бронхообструктивного синдрома

- ма у детей. Наука молодых (Eruditio Juvenium) 2019; 7(2): 261–273. [Belyh N.A., Amelina V.V. Significance of vitamin d deficiency in the formation of bronchial obstructive syndrome in children. Nauka molodyh (Eruditio Juvenium) 2019; 7(2): 261–273. (in Russ.)] DOI: 10.23888/HMJ201972261–273
15. Шамансурова Э.А., Исаханова Н.Х. Частые респираторные заболевания у детей и дефицит витамина D. Медицина: теория и практика 2019; 4(S): 606–606. [Shamansurova Je.A., Isahanova N.H. Frequent respiratory illnesses in children and vitamin D deficiency. Meditsina: teoriya i praktika 2019; 4(S): 606. (in Russ.)]
  16. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ 2017; 356: i6583. DOI:10.1136/bmj.i6583
  17. Kazemain E., Ansari S., Davoodi S.H., Patterson W.B., Shakerinava P., Wagner C.L. et al. The Effect of Maternal Vitamin D Supplementation on Vitamin D Status of Exclusively Breastfeeding Mothers and Their Nursing Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Advances in Nutrition 2022; 13(2): 568–585. DOI: 10.1093/advances/nmab126
  18. Dawodu A., Salameh K.M., Al-Janahi N.S., Bener A., Elkum N. The effect of high-dose postpartum maternal vitamin D supplementation alone compared with maternal plus infant vitamin D supplementation in breastfeeding infants in a high-risk population. A randomized controlled trial. Nutrients 2019; 11(7): 1632. DOI: 10.3390/nu11071632
  19. Коденцова В.М., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. Краткий обзор документа. Педиатрическая фармакология 2017; 14(6): 478–493. [Kodencova V.M., Namazova-Baranova L.S., Makarova S.G. The national program for optimization of provision with vitamins and minerals of children in Russia. Summary review of the document. Peditricheskaya farmakologiya 2017; 14(6): 478–493. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v14i6.1831
  20. Баранов А.А., Тутельян В.А., Батурич А.К., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Конь И.Я. и др. Национальная программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации. М.: Педиатр, 2015; 36. [Baranov A.A., Tutel'jan V.A., Baturin A.K., Namazova-Baranova L.S., Borovik T.E., Kon' I.Ja. et al. National program for optimizing the nutrition of children aged 1 to 3 years in the Russian Federation. Moscow: Pediatric, 2015; 36. (in Russ.)]

Поступила: 01.12.22

Received on: 2022.12.01

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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

Статья поддержана компанией АО «ПРОГРЕСС».

The article is supported by PROGRESS JSC.



## Врожденный туберкулез легких

И.С. Долгополов<sup>1</sup>, О.Б. Федерякина<sup>1</sup>, О.М. Волженина<sup>2</sup>, Г.Г. Ерохина<sup>2</sup>, К.А. Леонов<sup>2</sup>,  
А.О. Шнейвайс<sup>3</sup>, М.Г. Сядрин<sup>1</sup>, М.Ю. Рыков<sup>4,5</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ ТО «Детская городская клиническая больница №1», Тверь, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ ТО «Детская областная клиническая больница», Тверь, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Россия

## Congenital pulmonary tuberculosis

I.S. Dolgoplov<sup>1</sup>, O.B. Federiakina<sup>1</sup>, O.M. Volzhenina<sup>2</sup>, G.G. Erokhina<sup>2</sup>, K.A. Leonov<sup>2</sup>,  
A.O. Shneivais<sup>3</sup>, M.G. Siadrin<sup>1</sup>, M.Yu. Rykov<sup>4,5</sup>

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

<sup>2</sup>Children's City Clinical Hospital No. 1, Tver, Russia;

<sup>3</sup>Children's Regional Clinical Hospital, Tver, Russia;

<sup>4</sup>Russian State Social University, Moscow, Russia;;

<sup>5</sup>N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

Врожденный туберкулез (ВТБ) — абсолютно фатальное в отсутствие адекватной терапии заболевание, диагностика которого затруднена в связи с полиморфностью и неспецифичностью клинической картины, а также отсутствием настороженности у неонатологов и педиатров. К настоящему времени в доступной литературе описано менее 500 подтвержденных случаев врожденного туберкулеза. Смертность колеблется от 15 до 33%. Ранняя диагностика и адекватная терапия оказывают решающее значение на исход заболевания. Представлено описание 2 случаев врожденного туберкулеза легких у недоношенных детей с отягощенным социальным и семейным анамнезом по туберкулезу. Клиническая и рентгенологическая картина поражения легких дебютировали на 27-й и 52-й дни жизни соответственно. В клинической картине доминировали симптомы поражения легких: одышка, снижение насыщения (сатурации) крови кислородом, потребовавшее терапии кислородом, лихорадка у одного ребенка и нарушение общего самочувствия. Рентгенологически определялась картина двустороннего полисегментарного инфильтративного поражения легких с формированием полости деструкции в одном случае. Диагноз поставлен после обнаружения в аспирате из желудка ДНК *Mycobacteria tuberculosis*. Пациенты получали терапию по схеме, предназначенной для форм с множественной лекарственной устойчивостью, с включением классических противотуберкулезных препаратов в комбинации с линезолидом, фторхинолонами, меропенемом и аминогликозидами. Инфекционный синдром у недоношенного новорожденного, ассоциированный с пневмонией, устойчивой к стандартной антибиотикотерапии, наличие туберкулеза у матери, родственников или сиблингов обуславливает необходимость проведения анализов для выявления *M. tuberculosis* и инструментальной диагностики. Ранняя диагностика и лечение необходимы для улучшения прогноза заболевания.

**Ключевые слова:** дети, врожденный туберкулез, лихорадка, пневмония, недоношенный новорожденный, терапия.

**Для цитирования:** Долгополов И.С., Федерякина О.Б., Волженина О.М., Ерохина Г.Г., Леонов К.А., Шнейвайс А.О., Сядрин М.Г., Рыков М.Ю. Врожденный туберкулез легких. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(1): 97–104. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-97-104

Congenital tuberculosis is a fatal disease in the absence of treatment. The diagnosis is difficult due to polymorphic and nonspecific symptoms in neonates, as well as the lack of alertness of neonatologists and pediatricians. Less than 500 confirmed cases of congenital tuberculosis have been described in the available literature. Mortality ranges from 15 to 33%. Early diagnosis and adequate therapy are essential to improve the prognosis of the disease. Two cases of pulmonary congenital tuberculosis in premature neonates with a positive maternal and familial history of tuberculosis is presented. The clinical symptoms and radiological features started on the days 24 and 48 of life, respectively. Shortness of breath, low blood oxygen level requiring oxygen therapy, fever, and impaired general well-being revealed. The chest X-ray revealed bilateral polysegmental infiltrative lesions with the formation of a cavity of destruction in one case. The diagnosis was established after the detection of *M. tuberculosis* DNA in gastric aspirates. Patients received therapy according to a regimen designed for multidrug-resistant tuberculosis, including conventional anti-TB drugs in combination with linezolid, fluoroquinolones, meropenem, and aminoglycosides. The infectious syndrome in a premature newborn associated with pneumonia resistant to standard antibiotic therapy, the presence of tuberculosis in the mother, relatives, or siblings require a work-up for the detection of *M. tuberculosis* and instrumental diagnostics. Early diagnosis and treatment are critical for improving the prognosis of the disease.

**Key words:** children, congenital tuberculosis, fever, pneumonia, preterm newborn, therapy.

**For citation:** Dolgoplov I.S., Federiakina O.B., Volzhenina O.M., Erokhina G.G., Leonov K.A., Shneivais A.O., Siadrin M.G., Rykov M.Yu. Congenital pulmonary tuberculosis. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(1): 97–104 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-97-104

Туберкулез представляет серьезную проблему общественного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 1/3 населения инфицирована туберкулезом, а 20 млн человек болеют активной формой туберкулеза. Доля детей в возрасте 0–14 лет остается относительно небольшой и составляет 1,2%, среди которых 80%

составляют дети младше 5 лет, а в 17% туберкулез сочетается с ВИЧ-инфекцией [1]. При этом врожденный туберкулез встречается редко: с 1948 по 1995 г. в литературе описано только 358 подтвержденных случаев, еще около 160 случаев — в период с 1996 по 2019 г. [2–4]. Смертность среди младенцев высока и колеблется от 15 до 53% [3, 5]. Ранняя диагностика

имеет решающее значение, но сложна из-за неспецифических симптомов. Врожденный туберкулез развивается вследствие инфицирования микобактерией туберкулеза во внутриутробном периоде (трансплацентарный путь передачи) или во время нормального родового процесса (аспирация контаминированных жидкостей) [6]. Гематогенное распространение приводит к образованию одного или нескольких первичных комплексов в печени или легких. В то же время аспирация или проглатывание инфицированных околоплодных вод приводит к образованию первичного туберкулезного комплекса в легком либо желудочно-кишечном тракте соответственно.

В статье представлено описание двух клинических случаев врожденного туберкулеза легких у недоношенных новорожденных, родившихся от матерей с отягощенным анамнезом. Информированные согласия на публикацию материалов получены от родителей или законных представителей пациентов.

**Клинический случай №1.** Пациентка Т. от третьих домашних преждевременных родов на 32–33-й неделе гестации от ВИЧ-инфицированной матери (статус по туберкулезу на момент родов был неизвестен). Плацента была утилизирована без ее осмотра медицинским персоналом. Сиблинги проходят лечение по поводу туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Масса тела при рождении 1610 г., длина тела 43 см. Родилась 5 января 2022 г. В 1-е сутки

доставлена в отделение анестезиологии и реанимации ДГКБ №1 г. Твери в тяжелом состоянии в связи с недоношенностью и неврологическими нарушениями. С рождения отмечалась гипертоническая гипервозбудимость, респираторных нарушений не было, выслушивался систолический шум над областью сердца. Отвод от вакцинации. При поступлении кожные покровы бледные с мраморным рисунком, выраженное беспокойство, частота дыханий 52 в минуту, в легких жесткое дыхание, единичные проводные хрипы. Тоны сердца средней звучности, частота сердечных сокращений 156 уд/мин, печень +1,5 см, селезенка не пальпируется. Неврологический статус: в сознании, тонус мышц дистонический, крик короткий, раздраженный. Рефлексы новорожденного нестойкие. Большой родничок 0,5×0,5 см, не напряжен, открыт сагиттальный шов до 0,2 см. Патология по результатам проведенных неонатального и аудиоскрининга не выявлена. На повторных нейросонографии и ультразвукового исследования органов брюшной полости патология не выявлена. На рентгенограмме органов грудной клетки при поступлении инфильтративных изменений в легких не наблюдалось. Показатели в двух последовательных общих анализах крови соответствовали возрастной норме. По результатам лабораторных исследований методом иммуноферментного анализа выявлены положительные титры IgG и IgM к вирусу иммунодефицита человека 1-го и 2-го типов. После подтверждения наличия антител проведением иммуноблоттинга пациентке проводилась профилактическая антиретровирусная терапия зидовудином и амивереном в течение 1 мес с добавлением в первые 2 нед лечения.

Общее состояние ребенка ухудшилось на 27-й день жизни: появилась лихорадка, кислородная зависимость (SO<sub>2</sub> 89–90% на атмосферном кислороде), кашель. Дыхание над легкими проводилось равномерно, хрипов не было. Печень увеличилась до +2,5–3 см, пальпировался край селезенки. Повторная рентгенография органов грудной клетки выявила двустороннюю полисегментарную пневмонию (рис. 1). Пациент получал терапию цефалоспорином второго-третьего поколения, меропенемом в комбинации с амикацином и линезолидом, проводилась антимикотическая и инфузионная терапия. В связи с отягощенным семейным анамнезом и резистентностью к проводимой терапии предположен врожденный диссеминированный туберкулез легких. В анализах крови обращали внимание анемия I степени (гемоглобин 93–105 г/л), персистирующий нейтрофильный лейкоцитоз (13,8–21,7)·10<sup>9</sup>/л. Отмечено увеличение С-реактивного белка до 39 мг/л. Масса тела ребенка на 36-й день жизни составляла 2400 г (+790 г), постконцептуальный возраст — 37–38 нед. К лечению добавлен левофлоксацин. Туберкулиновая проба с рекомбинантным антигеном Диаскинтест 0,1 мл дала отрицательный результат.

© Коллектив авторов, 2023

**Адрес для корреспонденции:** Рыков Максим Юрьевич — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», г. Москва, Российская Федерация; научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко»

ORCID: 0000-0002-8398-7001

129226 Москва, ул. Вильгельма Пика, 4

e-mail: wordex2006@rambler.ru

Долгополов Игорь Станиславович — д.м.н., зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9777-1220

Федерякина Ольга Борисовна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8181-0683

Сядрин Максим Геннадьевич — студент VI курса педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5409-9382

Леонов Константин Александрович — зав. отделением анестезиологии и реанимации Детской городской клинической больницы №1, ORCID: 0000-0002-6563-4982

Волженина Ольга Михайловна — зав. отделением патологии новорожденных Детской городской клинической больницы №1, ORCID: 0000-0001-6674-1598

Ерохина Галина Георгиевна — врач отделения патологии новорожденных Детской городской клинической больницы №1, ORCID: 0000-000304291-0400

170100 Тверь, ул. А. Дементьева, д. 50

Шнейвайс Анжелла Олеговна — врач-фтизиатр-педиатр инфекционного отделения Детской областной клинической больницы, ORCID: 0000-0001-6856-3609

170001 Тверь, наб. Степана Разина, д. 23

ПЦР-исследование промывных вод желудка на 34-й день жизни и двукратное микробиологическое исследование материала на 36-й и 39-й дни жизни выявили *M. tuberculosis* в низком титре (5 КУМ 100 п/зр). В возрасте 36 дней выставлен диагноз: Р37.0. Врожденный туберкулез, двустороннее поражение легких, микобактерия туберкулеза (+).

Общее состояние прогрессивно ухудшалось за счет симптомов дыхательной недостаточности. Девочка переведена в отделение анестезиологии и реанимации учреждения второго уровня, где в настоящее время получает специфическую противотуберкулезную терапию рифампицином, пиразинамидом, моксифлоксацином, линезолидом и амикацином. Состояние пациентки на момент написания статьи остается стабильно тяжелым за счет дыхательной недостаточности.

Мать ребенка умерла от тяжелого мультисистемного воспалительного синдрома на фоне инфекции COVID-19 и обострения туберкулеза легких на 43-й день после родов.

**Клинический случай №2.** Пациентка А. от вторых домашних преждевременных родов на 34–35-й неделе 20.05.2019 г. Масса при рождении 1700 г, длина тела 45 см. У матери с 2015 г. диагностирован диссеминированный туберкулез легких (микобактерия туберкулеза +). С 2017 г. женщина у фтизиатра не наблю-

далась и специфическую терапию не получала. Плацента была уничтожена без ее осмотра медицинским персоналом. Ребенок доставлен в отделение анестезиологии и реанимации ГБУЗ ДГКБ №1 г. Твери на 1-е сутки жизни. При поступлении общее состояние тяжелое, обусловленное недоношенностью и нарушениями в неврологическом статусе (синдром угнетения с элементами гипервозбудимости). Большой родничок 1,0×1,0 см, рефлексы новорожденного выполняются избирательно, мышечный тонус снижен. Над легкими перкуторный звук с коробочным оттенком, вздутие грудной клетки. Дыхание проводилось во все отделы легких, хрипы не выслушивались. Частота дыханий 50 в минуту. Тоны сердца громкие, систолический шум во втором межреберье. Частота сердечных сокращений 150–160 уд/мин. Печень +2 см ниже реберной дуги, пальпировался край селезенки. На рентгенограмме органов грудной клетки при поступлении патология не выявлена. Маркеры врожденных инфекций (TORCH) отрицательные. Внутривенная туберкулиновая проба с 2 ТЕ 23.05.2019 г. отрицательная через 72 ч. Вакцинация БЦЖ не проводилась. После консультации фтизиатра, диагностировавшего семейный контакт по туберкулезу, начата терапия фтивазидом. Анализы крови до 3 нед жизни без патологии. В возрасте 1 мес выявлена анемия I степени (гемоглобин 92 г/л) и лейкоцитоз до 14,6·10<sup>9</sup>/л без изменений в лейкоцитарной формуле. В дальнейшем анемия прогрессировала до 83 г/л без клинически значимых изменений в количестве тромбоцитов и лейкоцитов.

В возрасте 52 дня жизни появились одышка до 65 в минуту и непродуктивный кашель. При рентгенографии органов грудной клетки выявлена двусторонняя пневмония в нижних долях и в верхней доле слева с гиповентиляцией в верхней доле справа. Ребенок был повторно осмотрен фтизиатром, но диагноз врожденного туберкулеза не был выставлен. Физикальные изменения в легких не выявлены. Проведены 3 курса антибактериальной терапии без эффекта. За время лечения общее состояние ребенка оставалось среднетяжелым без отрицательной динамики. Учитывая перинатальный контакт по туберкулезу, к лечению добавили изониазид, аминосалициловую кислоту и левофлоксацин.

В возрасте 75 дней состояние ребенка резко ухудшилось, наблюдалось усиление одышки, бронхообструктивный синдром, десатурация (SO<sub>2</sub> 90–92% на атмосферном кислороде). На рентгенограмме органов грудной клетки сохранялась очагово-сливная инфильтрация и впервые отмечено формирование полости деструкции в верхней доле. На фоне ухудшения состояния ребенка и в связи с отсутствием положительной рентгенологической динамики было решено обследовать ребенка в целях выявления врожденного туберкулеза. При ана-



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки Т.: двусторонняя полисегментарная пневмония как проявление врожденного туберкулеза легких.

Fig. 1. Chest X-ray of patient T.: bilateral polysegmental pneumonia as a manifestation of congenital pulmonary tuberculosis.



лизе промывных вод желудка методом Gene Xpert на 96-й день жизни ДНК микобактерии туберкулеза не обнаружена. Методом люминисцентной микроскопии обнаружены колонии кислотоустойчивых бактерий 4 КУМ в 100 п/зр, однако диагноз врожденного туберкулеза не был выставлен фтизиатрами. Через 7 дней (102-й день жизни) при повторном анализе аспирата из желудка обнаружена ДНК микобактерии туберкулеза методом Gene Xpert. Наличие *M. tuberculosis* подтверждено радиометрическим методом ВАСТЕС. Бактериологически обнаружена микобактерия туберкулеза (5 КУМ в 100 п/зр), резистентная к рифампицину.

Выставлен диагноз: Р37.0. Врожденный туберкулез, микобактерии туберкулеза (+), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. При анализе лекарственной чувствительности обнаружена широкая лекарственная устойчивость к изониазиду (H), рифампицину (R), пиразинамиду (Z), офлоксацину (Ofl), канамицину (K) и капреомицину (Cap). Лекарственная чувствительность сохранена к левофлоксацину (Lev), аминосалициловой кислоте (PAS), протионамиду (Pt). Назначена терапия: линезолид, амикацин, аминосалициловая кислота, моксифлоксацин, пиразинамид. Компьютерная томография грудной клетки в октябре 2019 г. продемонстрировала обширные зоны инфильтрации, многочисленные продуктивные, преимущественно паравазальные, очаги до 4,5 мм и конгломераты бронхопульмональных, паратрахеальных и бифуркационных лимфатических узлов. На компьютерной томограмме органов брюшной полости обнаружена изолированная гепатоспленомегалия.

После 6 мес терапии на мультиспиральной компьютерной томограмме грудной клетки от 10.03.2020 г. отмечена выраженная положительная динамика, сохранялись в S4,5,6 справа многочисленные мелкие до 3 мм продуктивные очаги, слева в S5 — единичный продуктивный очаг размером до 2 мм. В задних сегментах с обеих сторон определялись участки пневмофиброза. Бронхопульмональные узлы с обеих сторон несколько увеличены с мелкими до 2 мм кальцинатами. Паратрахеальные и бифуркационные лимфатические узлы не увеличены. Косвенные признаки легочной гипертензии (рис. 2). В возрасте 1 года 3 мес масса тела ребенка 7550 г. Развивается по возрасту: сидит с 8 мес, в 1 год ходит с поддержкой, зубов 12. Над легкими пузрильное дыхание, хрипов нет. Паренхиматозные органы не увеличены. Ребенку были назначены опекуны, и она продолжала лечение в ФГБУ «НМИЦ ФПИ». На компьютерной томограмме через 10 мес (14.08.2020 г.) от начала терапии отрицательной динамики не выявлено. В настоящее время состояние ребенка удовлетворительное, развитие по возрасту. Признаков активного туберкулезного процесса нет. Длительность специфической терапии составила 12 мес, при этом явлений токсичности выше I степени со стороны органов и систем не отмечалось.

### Обсуждение

Врожденный туберкулез представляет значительные сложности для диагностики педиатрами и неонатологами в связи с тем, что встречается крайне редко и отличается полиморфностью симптоматики. Возраст начала врожденного туберкулеза неодина-

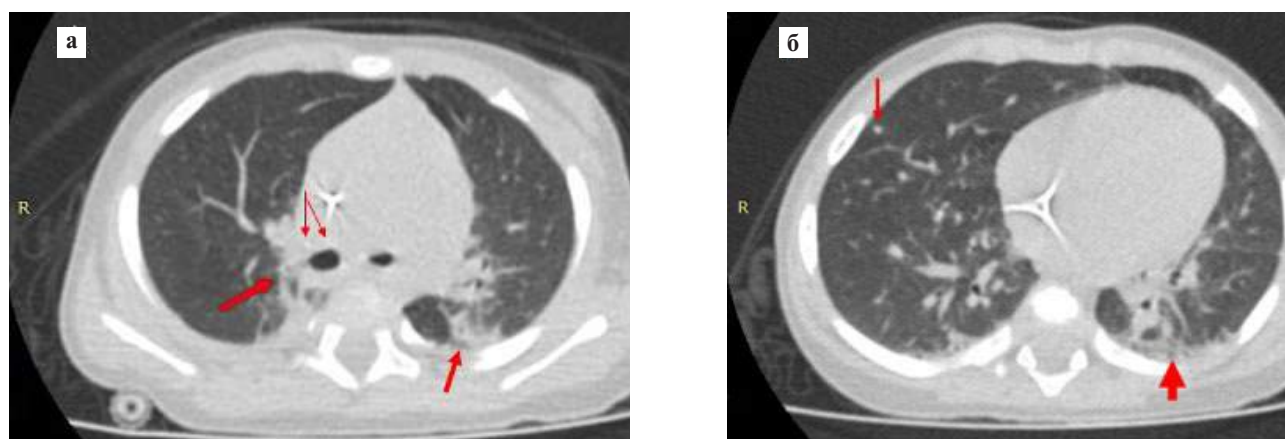


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки А.: состояние после 10 мес противотуберкулезной терапии (режим IV).

а — тонкими стрелками отмечены кальцинаты в бронхопульмональных лимфатических узлах, толстыми стрелками — перибронхиальная инфильтрация, слева на фоне формирующегося пневмофиброза; б — слева (тонкая стрелка) — мелкие солидные очаги в средней доле, справа (толстая стрелка) — перибронховаскулярная инфильтрация легочной ткани, участок пневмофиброза.

Fig. 2. CT scan of the chest of patient A. Condition after 10 months of anti-tuberculosis therapy (mode IV).

a — thin arrows — calcifications in the bronchopulmonary lymph nodes. Thick arrows — peribronchovascular infiltration, on the left against the background of developing pneumofibrosis; б — left (thin arrow) — small solid lesions in the middle lobe. On the right (thick arrow) — peribronchovascular infiltration of the lung tissue, area of pneumofibrosis.



ков. Новорожденные с врожденным туберкулезом могут иметь симптомы уже при рождении, однако чаще клинические проявления дебютируют в течение нескольких дней или недель после рождения. Время начала манифестации заболевания зависит как от пути инфицирования ребенка, так и от особенностей иммунной системы новорожденного [7].

Средний возраст начала врожденного туберкулеза составляет 24 дня жизни ребенка (диапазон от 1 до 84 дней), однако у некоторых пациентов симптомы не развивались до 3 мес после рождения или дольше [8–11]. Самая большая продолжительность между рождением и появлением симптомов составила 154 дня [12]. Данные литературы указывают на то, что у 67% пациентов симптомы развиваются в течение 3 нед после рождения. При этом пациенты, у которых симптомы развились в течение первых 7 дней, составляют 20% всех лиц с врожденным туберкулезом [3, 6]. Имеется позитивная корреляция тяжести инфекционного процесса и времени появления первых симптомов. S.M. Slattery и соавт. [13] описали новорожденного с врожденным туберкулезом, диагностированным на 2-е сутки после рождения, лечение которого требовало проведения вазопрессорной терапии, искусственной вентиляции легких и в итоге экстракорпоральной мембранной оксигенации.

**Клиническая картина.** Наиболее распространенный симптомы и связанные с ними частоты, связанные с врожденным/перинатальным туберкулезом, о которых сообщалось с 1946 по 2019 г.: респираторный дистресс (70%), лихорадка (67–70%), увеличение печени и/или селезенки (38–67%), вялость или периоды раздражительности (19–40%), вздутие живота (21–24%) и регионарная лимфаденопатия (5–14%) [3, 11]. В 10–13% случаев развивается судорожный синдром [3]. Из-за отсутствия иммунного ответа хозяина врожденный туберкулез по сути является системным диссеминированным туберкулезом. В инфекционном процессе задействованы, как правило, несколько органов, но в первую очередь легкие. Описаны также специфические поражения печени, селезенки, лимфатических узлов, почек, надпочечников, тимуса, туберкулез плевры, туберкулезный менингит и туберкулезный перитонит [3, 6, 14]. Осложнениями врожденного туберкулеза служат септицемия, синдром диссеминированного свертывания, мультисистемный воспалительный синдром и вторичный гематофагоцитарный лимфогистиоцитоз [6, 8, 15]. Однако эти клинические проявления неспецифичны и аналогичны таковым при других инфекционных заболеваниях, таких как бактериальная пневмония, сепсис, гепатит, гнойный менингит, врожденные вирусные инфекции, токсоплазмоз. Физикальная картина скудная, даже в случае большой площади поражения легких и развития дыхательной недостаточности. В исследовании, включившем 92 ребенка с врожденным

туберкулезом, частота кашля в группе с началом заболевания в возрасте  $\geq 14$  дней была достоверно выше, чем в группе с началом в возрасте  $< 14$  дней (65% против 42%)= $0,026$ ). Однако вне зависимости от возраста начала влажные хрипы в легких встречались редко (29 и 39% соответственно;  $p=0,3$ ) [3]. Напротив, патологическая желтуха и гипербилирубинемия встречались чаще в группе с ранним началом врожденного туберкулеза (32 и 14% соответственно;  $p=0,04$ ).

Подозрение на врожденный туберкулез должно возникнуть в случае, если у новорожденного с инфекционным синдромом и рентгенологической картиной пневмонии нет положительной динамики на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия. Исследования показали, что у 96% новорожденных с врожденным туберкулезом не наблюдалось улучшение в течение 96 ч и более от начала антибиотикотерапии [16]. После исключения грибковых инфекций следует предположить врожденный туберкулез у детей младше 2 мес с лихорадкой, пневмонией, гепатоспленомегалией или сепсисом без позитивной гемокультуры, тем более если имеется соответствующий семейный или социальный анамнез.

В обоих описываемых нами случаях время появления первых симптомов, 27 и 52 дня жизни соответственно, и их характер в виде одышки, лихорадки, появления кашля, снижения насыщения (сатурации) крови кислородом при характерной рентгенологической картине инфильтративного двустороннего поражения легких полностью соответствовали описываемым ранее для врожденного туберкулеза с поражением легких. У обоих пациентов отсутствовала аускультативная картина, характерная для бронхолита и полисегментарной пневмонии. Несмотря на наличие в одном случае туберкулеза у матери с выделением микобактерии туберкулеза, а в другом подтвержденного туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у сиблингов и ВИЧ-позитивной матери, правильный диагноз был предположен только после ухудшения состояния пациента на фоне терапии антибиотиками широкого спектра в течение 1,5–2 нед. Более того, диагноз врожденного туберкулеза был первично отвергнут фтизиатром, несмотря на семейный анамнез и клинко-рентгенологическую картину. Диагноз мог быть предположен раньше, если бы проводилось исследование плаценты, но в обоих ситуациях при домашних родах плаценты были уничтожены.

**Диагностика.** В 1994 г. M.F. Cantwell и соавт. [8] предложили критерии для диагностики врожденного туберкулеза. Первый и основной критерий — подтвержденное туберкулезное поражение, за которым следует хотя бы один из следующих критериев: 1) наличие поражений, возникающих в первую неделю жизни, 2) наличие первичного печеночного комплекса или казеозных печеночных гранулем, 3) наличие

туберкулезной инфекции плаценты или материнских половых путей и 4) выявление контактов для исключения постнатальной передачи [8].

Выявление микобактерий туберкулеза с помощью культур из биологических жидкостей, микроскопии при специальном окрашивании на кислотоустойчивых бактерий или биопсии тканей считается «золотым стандартом» диагностики туберкулеза. Предыдущие исследования показали, что аспираты из желудка или трахеи были положительными у 80% детей с врожденным туберкулезом [6, 17]. Туберкулиновые пробы, как и в обоих представленных нами случаях, чаще негативные на момент постановки диагноза в связи с тем, что иммунная система новорожденных неполноценна. Даже если туберкулиновые тесты или результаты обнаружения антител к *M. tuberculosis* отрицательные, врожденный туберкулез нельзя исключить. Обнаружение ДНК *M. tuberculosis* в бронхоальвеолярной лаважной жидкости или аспирате содержимого желудка методом ПЦР — высокоэффективный метод диагностики туберкулеза, однако и он не обеспечивает 100% выявляемости врожденного туберкулеза [3, 6]. У одного из наших пациентов, несмотря на наличие активного процесса в легочной ткани с деструкцией, ДНК-диагностика не позволила с первого раза выявить *M. Tuberculosis* и только повторное тестирование через 2 нед аспирата желудочного содержимого привело к постановке правильного диагноза.

Как в обоих наших наблюдениях, у 98% пациентов с врожденным туберкулезом отмечаются изменения различного характера в легочной ткани на рентгенограммах и компьютерной томограмме. В 35–45% случаев обнаруживаются диффузные милиарные узелки и в 36% — диффузные инфильтративные изменения, имитирующие пневмонию [3, 11]. Однако стандартная рентгенография не позволяет точно установить диагноз. Ультразвуковое исследование брюшной полости полезно для диагностики поражений печени, селезенки, забрюшинных лимфатических узлов и почек и позволяет сориентироваться врачу с дальнейшим направлением обследования. В настоящее время пациентам с подозрением на врожденный туберкулез следует проводить компьютерную томографию грудной клетки и брюшной полости, которая позволяет более достоверно оценить характер поражений и предположить диагноз до его лабораторного подтверждения. При этом при первичном обследовании не выявляются аномалии в легких и органах брюшной полости в 2,5–5% и 25% случаев соответственно, что диктует необходимость активного динамического наблюдения за изменениями результатов визуализации у пациентов с подозрением на врожденный туберкулез [3, 11]. Отсутствие патологии на раннем этапе рентгенологической диагностики при характерном анамнезе и подозрительной клинической картине не может исключить заболевание.

Частота выявления гепатоспленомегалии может достигать 75% и представляет наиболее частую рентгенологическую находку у пациентов с врожденным туберкулезом [5, 11]. При этом увеличение размеров печени и селезенки может предшествовать развитию очагов в легких и, как в нашем случае, манифестировать через несколько недель после, отражая воспалительные и иммуноопосредованные процессы.

*Материнский туберкулез.* В период беременности наблюдается состояние физиологической иммуносупрессии, направленной на недопущение отторжения плода, несущего HLA-антигены отца. Исходя из этого риск активации дремлющей или клинически значимой туберкулезной инфекции во время беременности повышен, что приводит к повышенному риску развития врожденного туберкулеза [18]. В опубликованных отчетах обнаружено, что у женщин в послеродовом периоде реактивируется или обнаруживается туберкулез в 2 раза чаще, чем у небеременных женщин [19]. Поэтому общепринятый скрининг на латентную или активную туберкулезную инфекцию во время беременности имеет решающее значение для выявления не только диссеминированных форм заболевания, но и туберкулеза половых органов (туберкулез эндометрия, шейки матки) [3]. W. Peng и соавт. [11] показали, что у 162 (95%) матерей 170 детей с врожденным туберкулезом наблюдались проявления активного туберкулеза на протяжении всей беременности или в послеродовом периоде. При этом до беременности у 121 (75%) из них туберкулез не был диагностирован. В другом исследовании антенатальный анамнез туберкулеза имелся у 77% беременных матерей. Туберкулез легких выявлен в 85%, туберкулез репродуктивной системы — в 11% и туберкулез плаценты — в 1 случае. При этом только у 23% матерей во время беременности имелись клинические проявления заболевания, а у 68% родильниц диагноз был поставлен после родов [3]. В публикации N. Espiritu и соавт. [18], анализирующих 32 случая врожденного туберкулеза, только у 8 (25%) матерей отмечались симптомы заболевания во время беременности. В нашем наблюдении у матери одного новорожденного была диагностирована открытая форма туберкулеза до наступления настоящей беременности, однако в связи с асоциальным образом жизни эта мать не проходила регулярного лечения и наблюдения в период беременности. В другом случае у ВИЧ-положительной матери туберкулез не был диагностирован, однако старшие дети состояли на учете и получали терапию по поводу туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов. Таким образом, можно констатировать, что нередко диагноз туберкулеза ставится матери ретроспективно после того, как у ребенка был обнаружен врожденный туберкулез. В этом контексте пользу могут принести тщательный осмотр и последующее гистологическое исследование плаценты [20]. Очень важно тщательно обследовать матерей новорожден-

ных с подозрением на врожденный туберкулез. Если у матери выявляется активный туберкулез во время беременности или непосредственно после родов, то новорожденный должен быть тестирован на врожденный туберкулез даже в отсутствие клинической или рентгенологической симптоматики.

**Лечение и исход.** В 1993 г. ВОЗ объявила о туберкулезе как о глобальной угрозе человечеству и для ее ликвидации предложила стратегию DOTS (Directly Observed Treatment Short-course), которая основана на стандартной 6–8-месячной схеме лечения с использованием 5 препаратов (изониазид, рифампицин, пирразинамид, этамбутол и стрептомицин) [21]. Терапия первой линии для пациентов с врожденным туберкулезом не отличается от применяемой при постнатальных формах туберкулеза [6, 11, 14]. Младенцы должны получать изониазид (10–15 мг/кг/сут), рифампицин (10–20 мг/кг/сут), пирразинамид (15–30 мг/кг/сут) в комбинации со стрептомицином (20–30 мг/кг/сут) или этамбутолом (15–25 мг/кг/сут) в течение первых 2 мес, затем изониазид и рифампицин в течение 4–10 мес в зависимости от тяжести заболевания и клинического ответа [6, 8, 22].

К сожалению, в связи с развитием множественной и широкой лекарственной устойчивости стратегия DOTS эффективна не во всех случаях и не во всех регионах мира. Современные клинические рекомендации в Российской Федерации предполагают дифференцированный подход к терапии туберкулезной инфекции у детей и предлагают 5 базовых режимов терапии в зависимости от результатов микробиологического исследования, степени лекарственной устойчивости бактерий и переносимости лечения [23]. В связи с выявленной монорезистентностью микобактерии туберкулеза к изониазиду одна из наших пациенток продолжает получать режим II на базе рифампицина и пирразинамида. Напротив, во втором случае в связи с выявленной множественной лекарственной устойчивостью для лечения пациента применялась схема, базирующаяся на IV режиме с добавлением к традиционным противотуберкулезным препаратам линезолида, фторхинолонов и меропенема. Проведенный метаанализ выявил статистически значимое снижение смертности на 9–23% у взрослых пациен-

тов с множественной лекарственной устойчивостью при использовании линезолида, левофлоксацина, моксифлоксацина и меропенема. Добавление амикацина также повышало число положительных ответов на терапию. Результаты лечения были значительно хуже для большинства препаратов, если они применялись, несмотря на резистентность *in vitro*, что подчеркивает необходимость бактериологических исследований с определением чувствительности микобактерии туберкулеза. По данным проведенного исследования, наиболее эффективной признана схема, включающая 5 препаратов в интенсивную фазу и 4 препарата в фазу продолжения терапии [24, 25]

Смертность от врожденного туберкулеза на фоне своевременно проведенной диагностики и адекватной терапии снизилась за последние 30 лет с 53% до 15–33%, однако по-прежнему остается чрезвычайно высокой [3, 6, 8].

## Заключение

Врожденный туберкулез редкая, но чрезвычайно грозная инфекционная патология, сложная для диагностики в связи с неспецифичностью клинических проявлений и рентгенологической картины. Частота первичных ошибочных диагнозов остается высокой, а прогноз в отсутствие или при задержке назначения адекватной терапии неблагоприятным. Врожденный туберкулез поддается лечению, если его диагностировать и лечить на ранней стадии. Туберкулез необходимо учитывать при диагностическом поиске при наличии факторов, указывающих на возможность ante- и интранатального инфицирования *M. tuberculosis*, даже если единственным симптомом у новорожденного служит лихорадка. Точное документирование материнского и семейного анамнезов туберкулеза и любых клинических симптомов заболевания имеет решающее значение для ранней диагностики. Врач в обязательном порядке должен принимать все меры для диагностики специфического поражения у новорожденного с инфекционным синдромом, поражением легких, резистентных к стандартной антибиотикотерапии. Ранняя диагностика и лечение необходимы для улучшения прогноза заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Kini P.G.* Congenital tuberculosis associated with maternal asymptomatic endometrial tuberculosis. *Ann Trop Paediatr* 2002; 22(2): 179–181. DOI: 10.1179/027249302125000913
2. *Patel S., DeSantis E.R.* Treatment of congenital tuberculosis. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65(21): 2027–2031. DOI: 10.2146/ajhp080054
3. *Li C., Liu L., Tao Yu.* Diagnosis and treatment of congenital tuberculosis: a systematic review of 92 cases. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1):1 31. DOI: 10.1186/s13023–019–1101-x
4. *Suliman S., Pelzer P., Shaku M., Rozot V., Mendelsohn S.* Meeting report: Virtual Global Forum on Tuberculosis Vaccines, 20–22 April 2021. *Vaccine* 2021; 39(50): 7223–7229. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.08.094
5. *Yeh J., Lin S., Lin W.-S.* Congenital Tuberculosis in a Neonate: A Case Report and Literature Review. *Front Pediatr* 2019; 7: 255. DOI: 10.3389/fped.2019.00255
6. *Shao Yu., Hageman J.R., Shulman S.T.* Congenital and perinatal tuberculosis. *NeoReviews* 2021; 22(9): e600–e605. DOI: 10.1542/neo.22–9-e600
7. *Marais B.J., Gie R.P., Schaaf H.S., Hesselting A.C., Obihara C.C., Starke J.J. et al.* The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from

- the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(4): 392–402
8. *Cantwell M.F., Shehab Z.M., Costello A.M., Sands L., Green W.F., Ewing E.P. et al.* Brief report: congenital tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330(15): 1051–1054. DOI: 10.1056/NEJM199404143301505
  9. *Vogel M., Schrotten H., Kahl P., Müller A.* High latency of tuberculosis manifestation in a premature extremely low birth weight infant with favorable outcome. *Neonatology* 2014; 105(2): 91–94. DOI: 10.1159/000355538
  10. *Şen V., Selimoğlu Ş.H., Aktar F., Uluca Ü., Karabel M., Fuat G.M.* Congenital tuberculosis: presentation of a rare case. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113(2): e101–e105. DOI: 10.5546/aap.2015.e101
  11. *Peng W., Yang J., Liu E.* Analysis of 170 cases of congenital TB reported in the literature between 1946 and 2009. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46(12): 1215–1224. DOI: 10.1002/ppul.21490
  12. *Schaaf H.S., Collins A., Bekker A., Davies P.D.* Tuberculosis at extremes of age. *Respirology* 2010; 15(5): 747–763. DOI: 10.1111/j.1440–1843.2010.01784
  13. *Slattery S.M., Muller A.J., Alexander K., Hageman J.R.* Index of suspicion in the nursery: Neonate with respiratory distress and shock. *NeoReviews* 2014; 15(10): 458–460 DOI: 10.1542/neo.15–10-e458
  14. *Aldana-Aguirre J.C., El-Hakim H., Phillipos E., Landry M.A.* Congenital tuberculosis presenting as otorrhoea in a preterm infant. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: bcr2017221797. DOI: 10.1136/bcr-2017–221797
  15. *Mittal H., Das S., Faridi M.M.* Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: current recommendations & gaps in knowledge. *Indian J Med Res* 2014; 140(1): 32–39
  16. *Di Comite A., Esposito S., Villani A., Stronati M.*; Italian Pediatric TB Study Group. How to manage neonatal tuberculosis. *J Perinatol* 2016; 36: 80–85. DOI: 10.1038/jp.2015.99
  17. *Obringer E., Heald-Sargent T., Hageman J.R.* Neonatal tuberculosis. *Pediatr Ann* 2015; 44(5): e126–e130. DOI: 10.3928/00904481–20150512–12
  18. *Espiritu N., Aguirre L., Jave O., Sanchez L., Kirwan D.E., Gilman R.H.* Congenital transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Trop Med Hyg* 2014; 91(1): 92–95. DOI: 10.4269/ajtmh.13–0002
  19. *Naik S., Alexander M., Kumar P., Kulkarni V., Deshpande P., Yadana S. et al.* Systemic inflammation in pregnant women with latent tuberculosis. *Infect Front Immunol* 2021; 11: 587617. DOI: 10.3389/fimmu.2020.587617
  20. *Lee M.H., Lim G.Y., Chung J.H., Kim S.Y.* Disseminated congenital tuberculosis presenting as peritonitis in an infant. *Jpn J Radiol* 2013; 31(4): 282–285. DOI: 10.1007/s11604–012–0174–4
  21. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment: WHO/2019 [Электронный ресурс]. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Ссылка активна на 12.12.2022 г
  22. *Singh V.* Pediatric TB Management under RNTCP: What and Why?. *Indian J Pediatr* 2019; 86: 707–713. DOI: 10.1007/S12098–019–03001–7
  23. Туберкулез у детей. Клинические рекомендации Минздрава России, 2020 г, ID 507. Электронная версия. [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/507\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/507_1). [Tuberculosis in children. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia, 2020, ID 507. Electronic version. (in Russ.)] Ссылка активна на 12.12.2022 г
  24. *Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W., Alffenaar J.C., Anderson L.F., Baghaei P. et al.* Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* 2018; 392(10150): 821–834. DOI: 10.1016/S0140–6736(18)31644–1
  25. *Thee S., Garcia-Prats A.J., Donald P.R., Hesselning A.C., Schaaf H.S.* Fluoroquinolones for the treatment of tuberculosis in children. *Tuberculosis (Edinb)* 2015; 95(3): 229–245. DOI: 10.1016/j.tube.2015.02.037

Поступила: 27.04.22

Received on: 2022.04.27

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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



# Современные подходы к диагностике и лечению детей с дефицитом лизосомной кислой липазы

И.С. Тебиева<sup>1,2</sup>, Ф.В. Базрова<sup>1,2</sup>, Ю.В. Габисова<sup>2</sup>, С.В. Туриева<sup>1</sup>, Р.А. Зинченко<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава РСО–Алания, Владикавказ, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва, Россия

## Current approaches to the diagnosis and treatment of lysosomal acid lipase deficiency

I.S. Tebieva<sup>1,2</sup>, F.V. Bazrova<sup>1,2</sup>, Yu.V. Gabisova<sup>2</sup>, S.V. Turieva<sup>1</sup>, R.A. Zinchenko<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia;

<sup>2</sup>Republican Children's Clinical Hospital of the North Ossetia–Alania, Vladikavkaz, Russia;

<sup>3</sup>Bochkov Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

Дефицит лизосомной кислой липазы — хроническое наследственное прогрессирующее заболевание, значительно ухудшающее качество жизни и ведущее к летальному исходу. В основе патологии лежит дефект гена *LIPA*, кодирующего лизосомную кислотную липазу, который приводит к накоплению сложных эфиров холестерина и триглицеридов в организме. Клиническая картина дефицита лизосомной кислой липазы весьма вариабельна: от быстро прогрессирующей летальной инфантильной формы и тяжелых детских вариантов с циррозом печени и нарушением функций печени в подростковом возрасте до субклинических, практически бессимптомных форм, проявляющихся в зрелом возрасте. В связи с этим большинство пациентов остаются необследованными, а патология — не диагностированной, поэтому оценить реальную заболеваемость населения очень сложно. В статье описан клинический случай диагностики дефицита лизосомной кислой липазы в РСО–Алания, продемонстрированы эффективность и безопасность проводимой заместительной ферментной терапии.

**Ключевые слова:** дети, лизосомальная кислая липаза, нарушение функций печени, наследственная патология.

**Для цитирования:** Тебиева И.С., Базрова Ф.В., Габисова Ю.В., Туриева С.В., Зинченко Р.А. Современные подходы к диагностике и лечению детей с дефицитом лизосомной кислой липазы. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(1): 105–109. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-105-109

Lysosomal acid lipase deficiency is a chronic hereditary degenerative disease, substantially worsening quality of life and leading to lethal outcome. The condition is caused by a mutation of the *LIPA* gene, that is encoding lysosomal acid lipase, resulting in build-up of cholesterol esters and triglycerides. Clinical-pattern is quite variable: from rapidly worsening lethal infant form and severe infant cases with cirrhosis and liver dysfunction in adolescents to subclinical, mostly asymptomatic forms, manifesting in adults. Thus, major part of patients remains unexamined and the pathology itself undiagnosed, so the real incidence is unclear. This article describes clinical case of the diagnostics of lysosomal acid lipase deficiency in RNO–Alania. Efficiency and safety of enzyme substitution treatment is shown.

**Key words:** children, lysosomal acid lipase, liver dysfunction, hereditary pathology.

**For citation:** Tebieva I.S., Bazrova F.V., Gabisova Yu.V., Turieva S.V., Zinchenko R.A. Current approaches to the diagnosis and treatment of lysosomal acid lipase deficiency. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(1): 105–109 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-105-109

Дефицит лизосомной кислой липазы — хроническое наследственное прогрессирующее заболевание, значительно ухудшающее качество жизни и ведущее к летальному исходу. В основе патологии лежит дефект гена *LIPA*, кодирующего лизосомную кислотную липазу, что приводит к накоплению сложных эфиров

холестерина и триглицеридов в печени, селезенке, стенках кровеносных сосудов и других тканях [1, 2].

**Классификация.** Инфантильная форма, или болезнь Вольмана, характеризуется дебютом диспепсических явлений в первые дни и недели жизни на фоне низкой прибавки или потери массы тела и гепатомега-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Тебиева Инна Сосланбековна — к.м.н., доц. кафедры хирургических болезней детского возраста с медицинской генетикой Северо-Осетинской государственной медицинской академии; врач Медико-генетической консультации Республиканской детской клинической больницы Республики Северная Осетия–Алания, ORCID: 0000–0003–3947–9242 e-mail: tebinna@mail.ru

Базрова Фатима Владимировна — к.м.н., асс. кафедры детских болезней №1 Северо-Осетинской государственной медицинской академии; зав. гастроэнтерологическим отделением Республиканской детской клинической больницы Республики Северная Осетия–Алания, ORCID: 0000–0001–7783–0633

Туриева Светлана Владиславовна — к.м.н., доц. кафедры детских болез-

ней №3 Северо-Осетинской государственной медицинской академии, ORCID: 0000–0002–6313–9785

362007 Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40

Габисова Юлия Валерьевна — зав. Медико-генетической консультации Республиканской детской клинической больницы Республики Северная Осетия–Алания

362003 Владикавказ, ул. Барбашова, д. 33

Зинченко Рена Абульфазовна — д.м.н., проф., зам. дир. по научно-клинической работе Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко; зав. лабораторией генетической эпидемиологии Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ»), ORCID: 0000–0003–3586–3458 115522 Москва, ул. Москворечье, д. 1

лии. В этом случае активность фермента лизосомной кислой липазы отсутствует или составляет менее 1% от нормы, что приводит к накоплению эфиров холестерина и триглицеридов по всему организму. Трудности вскармливания и синдром мальабсорбции ведут к истощению, задержке физического развития, которые на фоне нарушения функций печени приводят к смерти пациента в течение первого года жизни.

Поздняя форма заболевания — болезнь накопления эфиров холестерина проявляется в детском и взрослом возрасте гепатоспленомегалией, фиброзом/циррозом печени, дислипидемией. Этот вариант часто протекает бессимптомно, накопление эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах ведет к развитию характерных патологических преобразований в печени, повышению уровня холестерина, триглицеридов и печеночных ферментов в крови. Как правило, летальный исход наступает вследствие печеночной недостаточности и/или ускоренного развития атеросклероза [3–5].

Диагноз дефицита лизосомной кислой липазы может быть предположен при гепатомегалии, повышении активности трансаминаз, признаках стеатоза и нарушения липидного состава крови (высокие уровни общего холестерина за счет липопротеидов низкой плотности и повышение уровня триглицеридов, на фоне снижения уровня липопротеидов высокой плотности). По данным ультразвукового исследования при дефиците лизосомной кислой липазы наблюдаются увеличение и стеатоз печени и режеспленомегалия. По данным магнитно-резонансной томографии можно количественно оценить жировую дистрофию печени, которая необходима для контроля эффективности заместительной ферментной терапии. Оценка активности лизосомной кислой липазы в сухих пятнах крови (dried blood spots, DBS) осуществляется в присутствии высокоспецифичного ингибитора (Lalistat-2).

Методом подтверждающей диагностики данной патологии является молекулярно-генетическое исследование, которое позволяет выявить мутации в гене *LIPA*, расположенном на длинном плече 10-й хромосомы (*10q23.31*). Описано 96 вариантов мутаций, приводящих к развитию заболевания [6]. Наиболее распространенный патогенный вариант в европейской популяции — нарушение сайта сплайсинга (*c.894G>A*), который приводит к снижению активности лизосомной кислой липазы до 95% от нормы. Пренатальная диагностика рекомендована для любой последующей беременности в семьях, отягощенных хотя бы одним случаем дефицита лизосомной кислой липазы [1].

Вопросы популяционной генетики дефицита лизосомной кислой липазы хорошо изучены в европейских странах. Так, скрининг на наличие мутации *c.894G>A* среди здоровых людей в Западной Германии позволил определить распространенность

гетерозигот, которая составила приблизительно 1 на 200 человек. Так как на ее долю приходится 50–60% всех мутаций, встречающихся при болезни накопления эфиров холестерина, прогнозируемая распространенность гетерозигот была оценена приблизительно как 1 на 100 человек, что указывает на частоту развития заболевания приблизительно у 1 на 40 тыс. человек [7, 8].

Ранее мы опирались преимущественно на зарубежные данные. Впервые в России в 2020 г. на базе Медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова была проведена оценка клинико-эпидемиологических и популяционно-генетических особенностей этой патологии. В ходе исследования проводился биохимический скрининг на дефицит лизосомной кислой липазы у пациентов с подозрением на лизосомные болезни накопления. В группе высокого риска также осуществлялось изучение спектра мутаций гена *LIPA* с целью оценки распространенности заболевания. Обследованы около 2000 пациентов из различных регионов Российской Федерации. Из них 34 пациентам установлен диагноз дефицита лизосомной кислой липазы. Выявлено 16 вариантов гена *LIPA*, из них 11 ранее не описаны. Наиболее частыми генетическими вариантами для России определены *c.894G>A* (58,8%) и *c.796G>T* (10,3%). Расчетная частота дефицита лизосомной кислой липазы составила 1:73 159, что сопоставимо с таковой в европейских исследованиях [6].

Препарат Себелипаза альфа-1 представляет собой рекомбинантную лизосомную кислую липазу и одобрен в США 8 декабря 2015 г. в качестве первого препарата для лечения пациентов с дефицитом лизосомной кислой липазы. В 2017 г. препарат был зарегистрирован в России. Применяется с целью улучшения метаболизма липидов и уменьшения накопления эфиров холестерина и триглицеридов у пациентов всех возрастов при дефиците лизосомной кислой липазы. Препарат вводят внутривенно с периодичностью раз в неделю для пациентов с быстро прогрессирующим дефицитом лизосомной кислой липазы в первые 6 мес жизни и раз в месяц для остальных пациентов [1, 2].

В настоящее время в Российской Федерации много сделано для организации и маршрутизации пациентов. У специалистов (генетики, гастроэнтерологи, педиатры и др.) в регионах появилась возможность забора крови на тест-бланк, транспортировки биоматериала в лабораторию наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра, определение активности лизосомной кислой липазы и проведения ДНК-диагностики в сухом пятне крови. При подтверждении диагноза пациента направляют в один из федеральных центров РФ, где проводится дополнительное обследование и по решению консилиума в соответствии с п.3 приказа Минздрава РФ от 10.12.2012 г. №1175н «Об утверждении

порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» принимается решение о назначении по жизненным показаниям заместительной ферментной терапии пожизненно. В дальнейшем пациентам с диагнозом дефицита лизосомной кислой липазы медицинская помощь оказывается в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. №366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи».

При стационарном лечении пациенты обеспечиваются за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС) и бюджетов субъектов РФ на основании распоряжения Правительства РФ от 12.10.2019 №2406-р (ред. от 23.11.2020) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2021)» и Постановления Правительства РФ от 28.12.2020 г. №2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 и плановый период 2022 и 2023 годов».

При амбулаторном лечении финансирование осуществляется за счет средств бюджетов субъектов на основании региональной льготы (как инвалиды I, II группы, дети-инвалиды, дети первых 3 лет жизни) в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 30.07.1994 г. №890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». Детям доступно лекарственное обеспечение всеми необходимыми препаратами.

**Клиническое наблюдение.** Девочка 2012 г. рождения от первой, физиологично протекавшей беременности, первых родов в сроке 38 нед. Масса тела при рождении 3600 г, длина 53 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Находилась на грудном вскармливании до 2 лет 3 мес. Профилактические прививки проведены по индивидуальному календарю вакцинации.

Наследственный анамнез отягощен: по линии матери у мамы и бабушки — гиперхолестеринемия (принимают статины), у деда — боковой амиотрофический склероз, умер в 61 год; по линии отца у двоюродной сестры — болезнь Жильбера, у бабушки ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени; у младшей сестры в 11 мес выявлена гиперхолестеринемия. По результатам молекулярно-генетического исследования, проведенного сестре пробанда, выявлено две гетерозиготные мутации в гене *LDLR*, кото-

рые могут служить причиной аутосомно-доминантно наследуемой семейной гиперхолестеролемии, а в гене *LIPA* выявлен синонимичный вариант в сайте сплайсинга экзона 8 гена *LIPA*: *NM\_000235.3:c.894G>A (rs116928232, p.Gln298=)* в гетерозиготном состоянии.

**Анамнез заболевания.** На первом году жизни неоднократно госпитализировалась по поводу гемоколита, что интерпретировалось как кишечная инфекция неустановленной этиологии. В возрасте 5 лет обследована в РДКБ им. З.А. Башляевой (Москва) в связи с нерегулярным кашицеобразным стулом, недостаточной прибавкой массы тела. В биохимическом анализе крови отмечалась гиперхолестеринемия, повышение уровня трансаминаз; при ультразвуковом исследовании определялась незначительная гепатомегалия. Выявлена сенсibilизация к пищевым продуктам. Установлен диагноз: «пищевая аллергия. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы». В июле 2015 г. госпитализирована в РДКБ РСО—Алания с жалобами на боли в животе, рвоту, периодически жидкий стул с примесью алой крови в кале. После исключения острой хирургической патологии переведена в отделение гастроэнтерологии. По результатам обследования был поставлен диагноз: «хронический колит, стадия обострения». Назначено лечение.

В 2019 г. с учетом неустойчивого стула, гепатомегалии, гиперхолестеринемии в отделении гастроэнтерологии РДКБ РСО—Алания взяты образцы крови для определения уровня лизосомной кислой липазы — 0,007 нмоль/мг/ч (в норме более 0,084 нмоль/мг/ч). В последующем диагноз дефицит лизосомной кислой липазы подтвержден методом молекулярно-генетического исследования: в гене *LIPA* в экзоне 8 выявлен наиболее частый патогенный генетический вариант *c. 894G>A (p.Gln298)* в гомозиготном состоянии.

Ввиду высоких уровней билирубина проведена ДНК-диагностика с целью поиска патологических мутаций в гене *UGT1A1*. В ходе исследования зарегистрировано увеличение числа «та» повторов — определен аллель *(TA)7* в гомозиготном состоянии (генотип *(TA)7/(TA)7*), который приводит к снижению функциональной активности белка UDT-глюкозилтрансферазы-1, что подтверждает диагноз синдром Жильбера [9].

С целью определения тактики лечения в середине 2019 г. девочка направлена в ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии» в отделение педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии. При первичной госпитализации состояние стабильное. Масса тела 23 кг, рост 125 см, индекс массы тела 14,7 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, капиллярит на щеках. Подкожная жировая клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно. Параметры внешнего дыхания и гемодинамики в преде-

лах возрастной нормы. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги по среднеключичной линии на 1,3 см, по парастеральной — на 1,7 см, эластичной консистенции. Селезенка не пальпируется. Стул и диурез в норме. В ходе обследования выявлены следующие признаки: повышение уровней билирубина общий/прямой — 43,3/5,5 мкМЕ/мл (норма 8,5–20,2/менее 5,0 мкМЕ/мл), аспаратаминотрансферазы — 57 ед/л (норма 4–41 ед/л), холестерина 5,6 ммоль/л (норма 3,2–5,2 ммоль/л), липопротеидов высокой плотности — 0,77 ммоль/л (норма 0,9–2,1 ммоль/л) и низкой плотности 4,5 (норма 1,5–3,8 ммоль/л). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости подтверждена гепатомегалия: правая доля — 110 мм, левая доля — 98 мм, эхогенность повышена, в паренхиме отмечается диффузная неоднородность, ослабление эхосигнала на 1/5. По данным эластографии печени медиана эластичности составляет 4,1 кПа, интерквартильный размах значений 1,5 кПа, неоднородная. Заключение: общий результат измерений соответствует гистологической стадии фиброза печени F0 по METAVIR, уровень стеатоза 308 дБ/м, что соответствует стеатозу S3. По результатам обследования выставлен диагноз: «дефицит лизосомной киллой липазы: болезнь накопления эфиров холестерина. Дисфункция билиарного тракта. Болезнь Жильбера».

По решению консилиума в соответствии с п. 3 приказа Минздрава РФ от 10.12.2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» принято решение назначить по жизненным показаниям заместительную ферментную терапию препаратом себелипаза альфа в дозировке 1 мл/кг 1 раз в 2 нед пожизненно. Лечение начато в январе 2020 г.

Контрольное обследование проведено в мае 2021 г. на базе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологий». Состояние ребенка стабильное. Масса тела 25 кг, рост 133 см, индекс массы тела 14,1 кг/м<sup>2</sup>, Z-score = -0,47 (perz=31,8). Кожные покровы бледно-розовые, чистые, капиллярит на щеках. Подкожная жировая клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно. Параметры внешнего дыхания и гемодинамики в пределах возрастной нормы. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не выступает из-под края реберной дуги, эластичной консистенции. Селезенка на пальпируется. Стул и диурез в норме. Данные лабораторного обследования свидетельствует о нормализации уровней холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности на фоне сохраняющейся незначительной гипербилирубинемии за счет непрямой фракции: общий билирубин — 25/прямой — 0,89 мкМЕ/мл (норма 8,5–20,5/менее 5,0 мкМЕ/мл). Отмечено улучшение данных эластограммы: гистологическая

стадия фиброза F0 по METAVIR, уровень стеатоза 264 дБ/м, что соответствует стеатозу S1–2. Рекомендовано продолжить введение препарата себелипаза альфа 1 мг/кг 1 раз в 2 нед, желчегонные препараты, гепатопротекторы.

### Обсуждение

Дефицит лизосомной кислой липазы — редко встречающееся в европейских популяциях заболевание. Частота дефицита лизосомной кислой липазы варьирует от 1:40 000 до 1:300 000. По данным Медико-генетического научного центра, расчетная частота заболевания в России составила 1:71 824, а частота носительства мутаций, ассоциированных с заболеванием, — 1:456 [6].

Известно, что клиническая картина дефицита лизосомной кислой липазы весьма вариабельна: от быстро прогрессирующей летальной инфантильной формы и тяжелых детских вариантов с циррозом и нарушением функций печени в подростковом возрасте до субклинических, практически бессимптомных форм, проявляющихся в зрелом возрасте [5]. В связи с этим целесообразно предположить, что большинство пациентов остаются необследованными, а патология — не диагностированной, поэтому и оценить реальную заболеваемость среди населения очень сложно. Тяжесть клинической симптоматики заболевания определяется функциональной активностью лизосомной кислой липазы, которая коррелирует с природой генетического дефекта [3]. По имеющимся данным, в российской популяции наиболее часто встречаются мутации *c.894G>A* и *c.796G>T*. Кроме того, описаны 11 ранее неизвестных мутаций с разной степенью патогенности. Доказано, что мутация *c.894G>A* в гомозиготном состоянии приводит к «легкому» варианту болезни накопления эфиров холестерина, при котором наблюдается значительное улучшение биохимических показателей на фоне длительной терапии себелипазой альфа [1, 8]. Эти наблюдения были полностью подтверждены в описываемом случае. Особый интерес представляет наличие у ребенка также синдрома Жильбера, что в некотором смысле затруднило диагностику основного заболевания. Синдром Жильбера примерно в 1/3 случаев протекает латентно, однако при наблюдении за больным это необходимо учитывать в процессе взросления пациента.

### Заключение

В РСО—Алания это первый выявленный случай дефицита лизосомной кислой липазы за 20 лет наблюдения. Можно предположить, что распространенность указанной патологии в регионе 1:160 000, что соответствует данным мировой статистики. Выявленный генетический вариант наиболее распространен в российской популяции. Стойкий положительный эффект от проводимой в течение 1,5 года ферментной заме-



стительной терапии подтвердил эффективность и безопасность препарата себелипаза альфа.

Необходимо отметить, что в последние годы сделано очень многое для оптимизации диагностики данной патологии в регионах и обеспечения пациентов дорогостоящим препаратом за счет бюджетных средств. Ввиду вариативности клинических симптомов и параклинических данных своевременное выявление дефицита лизосомной кислой липазы

невозможно без повышения информированности медицинского сообщества о клинических проявлениях и методах диагностики этой патологии. Таким образом, комплексные усилия, которые предпринимаются в отношении организации диагностики и лечения пациентов с редкими заболеваниями в целом и дефицитом лизосомной кислой липазы в частности, внушают уверенность родителям, пациентам и врачам в достижении оптимальных результатов.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Вишнева Е.А. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям. Педиатрическая фармакология 2016; 13(3): 239–243. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gundobina O.S., Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Vishnyova E.A. et al. Deficiency of Lysosomal Acid Lipase: Clinical Recommendations for Child Health Care Delivery. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2016; 13(3): 239–243. (in Russ.)] DOI: 10.15690/pf.v13i3.1573
2. Дегтярева А.В., Пучкова А.А., Жданова С.И., Дегтярев Д.Н. Болезнь Вольмана — тяжелая младенческая форма дефицита лизосомной кислой липазы. Неонатология: Новости. Мнения. Обучение 2019; 7(2): 42–51. [Degtyareva A.V., Puchkova A.A., Zhdanova S.I., Degtyarev D.N. Wolman's disease is a severe infant form of lysosomal acid lipase deficiency. *Neonatologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniye* 2019; 7(2): 42–51. (in Russ.)] DOI: 10.24411/2308–2402–2019–12003
3. Bernstein D.L., Hülkova H., Bialer M.G., Desnick R.J. Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol* 2013; 58 (6): 1230–1243. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.014
4. Aguisanda F., Thorne N., Zheng W. Targeting Wolman Disease and Cholesteryl Ester Storage Disease: Disease Pathogenesis and Therapeutic Development. *Cur Chem Genom Translat Med* 2017; 11: 1–18. DOI: 10.2174/2213988501711010001
5. Valayannopoulos V., Mengel E., Brassier A., Grabowski G. Lysosomal acid lipase deficiency: Expanding differential diagnosis. *Mol Genet Metabol* 2016; 120(1–2): 62–66. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.11.002
6. Каменец Е.А., Печатникова Н.Л., Какаулина В.С., Михайлова С.В., Строчкова Т.В., Жаркова М.С. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы у российских больных: молекулярная характеристика и эпидемиология. Медицинская Генетика 2019; 18(8): 3–16. [Kamenets E.A., Pechatnikova N.L., Kakaulina V.S., Mikhailova S.V., Strokova T.V., Zharkova M.S. et al. Lysosome acid lipase deficiency in Russian patients: molecular characteristic and epidemiology. *Meditsinskaya Genetika*. 2019; 18(8): 3–16. (in Russ.)] DOI: 10.25557/2073–7998.2019.08.3–16
7. Pisciotto L., Fresa R., Bellocchio A., Pino E., Guido V., Cantafora A. Cholesteryl ester storage disease (CESD) due to novel mutations in the LIPA gene. *Mol Genet Metabol* 2009; 97 (2): 143–148. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.02.007
8. Reiner Z., Guardamagna O., Nair D., Soran H., Hovingh K., Bertolini S. Lysosomal acid lipase deficiency — an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014; 235: 21–30. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003
9. Wagner K.H., Shiels R.G., Llang C.A., Khoei N.S., Bulmer A.C. Diagnostic criteria and contributors to Gilbert's syndrome. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018; 55(2): 129–139. DOI: 10.1080/10408363.2018.1428526

Поступила: 08.11.22

Received on: 2022.11.08

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.

## Ошибки и осложнения в диагностике и лечении детей с инородными органическими телами дыхательных путей

С.М. Батаев<sup>1,2</sup>, С.П. Соснова<sup>1</sup>, Н.Т. Зурбаев<sup>2</sup>, Р.С. Молотов<sup>2</sup>, Д.Б. Еремин<sup>2</sup>, А.С. Батаев<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского» ДЗМ, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

## Mistakes and complications in the diagnosis and treatment of children with organic foreign body aspiration

S.M. Bataev<sup>1,2</sup>, S.P. Sosnova<sup>1</sup>, N.T. Zurbaev<sup>2</sup>, R.S. Molotov<sup>2</sup>, D.B. Eremin<sup>2</sup>, A.S. Bataev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Speransky Children's City Clinical Hospital No. 9, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Основанием для публикации данной работы послужило увеличение числа детей с длительно стоящими инородными телами дыхательных путей органической природы, поздняя диагностика которых вызывает тяжелые осложнения. В статье представлены три наиболее показательных случая из общей серии, когда диагностика и лечебная тактика на этапах лечения была сопряжена с ошибками как на догоспитальном этапе, так и в стационаре. В первом клиническом случае, как оказалось, у ребенка имелись множественные инородные тела. При первой бронхоскопии было обнаружено одно цельное инородное тело. Из-за выраженного фибринозно-гнойного эндобронхита и контактного кровотечения процедура бронхоскопии была завершена. Однако через 10 дней ребенок самостоятельно выкашлял второе семечко, что оказалось для нас неожиданностью. При контрольной бронхоскопии через 3 нед инородные тела не обнаружены. Во втором клиническом наблюдении у ребенка развилась бронхоэктатическая болезнь вследствие длительного нахождения в дыхательных путях инородного тела. Третий случай демонстрирует диагностику и тактику лечения у ребенка с инородным телом на фоне коронавирусной инфекции. В первом и третьем случаях результаты лечения были удовлетворительными. Во втором случае длительное нахождение арахиса в дыхательных путях привело к бронхоэктатическому поражению нижней доли левого легкого, потребовавшему ее удаления. В катамнезе — жалоб нет ребенок растет и развивается соответственно возрасту. В работе проанализированы ошибки, допущенные на этапах диагностики и лечения детей с инородными телами дыхательных путей.

**Заключение.** Дети раннего возраста с длительно и нетипично текущими заболеваниями дыхательных путей, сомнительной и даже нормальной рентгенологической картиной с отсутствием исчерпывающих сведений по анамнезу заболеваний должны насторожить врача с точки зрения вероятности аспирации инородного тела и послужить основанием для выполнения бронхоскопии.

**Ключевые слова:** дети, множественные инородные тела трахеобронхиального дерева, осложнения, бронхоэктатическая болезнь, COVID-19.

**Для цитирования:** Батаев С.М., Соснова С.П., Зурбаев Н.Т., Молотов Р.С., Еремин Д.Б., Батаев А.С. Ошибки и осложнения в диагностике и лечении детей с инородными органическими телами дыхательных путей. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(1): 110–116. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-110-116

The reason for the publication of this article was the increase in the number of children with long-standing organic foreign bodies in the respiratory tract, the late diagnosis of which causes severe complications. The article presents the three most significant cases from the general series, when the diagnosis and treatment tactics at the stages of treatment were associated with errors both at the prehospital stage and in the hospital. In the first clinical case, as it turned out, the child had aspirated multiple foreign bodies. The first bronchoscopy revealed one solid foreign body. Due to severe fibrinous-purulent endobronchitis and contact bleeding, the bronchoscopy procedure was aborted. However, after 10 days, the child independently coughed up the second seed, which was a surprise to us. Control bronchoscopy after 3 weeks revealed no foreign bodies. In the second clinical observation, a child developed bronchiectasis due to a long stay of a foreign body in the respiratory tract. The third case demonstrates the diagnosis and treatment tactics in a child with a foreign body against the background of a coronavirus infection. In the first and third cases, the results of treatment were satisfactory. In the second case, a long stay of peanuts in the respiratory tract led to bronchiectasis in the lower lobe of the left lung, which required its removal. In the follow-up, there are no complaints, the child grows and develops according to age. The study analyzes the mistakes made at the stages of diagnosis and treatment of children with foreign bodies in the respiratory tract.

**Conclusion.** Young children with long-term and atypically current respiratory diseases, dubious and even normal radiological picture with the absence of comprehensive information on the anamnesis of diseases should alert the doctor to the possibility of aspiration of a foreign body in the respiratory tract and serve as the basis for performing bronchoscopy.

**Key words:** children, multiple foreign bodies of the tracheobronchial tree, complications, bronchiectasis, COVID-19.

**For citation:** Bataev C.M., Sosnova S.P., Zurbaev N.T., Molotov R.S., Eremin D.B., Bataev A.S. Mistakes and complications in the diagnosis and treatment of children with organic foreign bodies of the respiratory tract. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(1): 110–116 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-110-116

**П**роблема диагностики и лечения детей с инородными телами дыхательных путей остается актуальной в связи с отсутствием тенденции к уменьшению их числа. Многие аспекты диагностики и лечения этого заболевания рассмотрены в большом количестве публикаций, описывающих значительное число авторских наблюдений [1–18]. Основанием для публикации настоящей работы послужили участвовавшие случаи с длительно нераспознанными инородными телами дыхательных путей у детей. Поздняя диагностика таких инородных тел может привести к тяжелому осложнению — длительному течению рецидивирующих пневмоний с реализацией в бронхоэктатическую болезнь [3, 11, 13, 16, 18].

Первые, кто сталкивается с данной проблемой, — педиатры. Поэтому цель настоящей статьи состоит в описании нескольких наиболее интересных наблюдений из нашего опыта, которые были сопряжены с диагностическими сложностями и ошибками, приведшими к тяжелым осложнениям. Все эти дети имели аспирацию инородного тела органического происхождения.

**Клинический случай №1.** Мальчик Г., 2 лет 2 мес, поступил в ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского с жалобами на кашель и одышку. Из анамнеза известно, что в августе 2019 г. ребенок вдохнул фрагмент арбуза во время еды. Отмечались кашель, затруднение дыхания. После применения консервативных мер (со слов матери, постукивания по спине) кашель прекратился. Однако в течение месяца у ребенка сохранялся периодический кашель. Педиатр по месту жительства предположил, что у ребенка дебют бронхиальной астмы, по поводу чего проводилось соответствующее

лечение без существенного эффекта. Данное обстоятельство послужило основанием для госпитализации в наш стационар. Физикальное обследование выявило ослабление дыхания и единичные проводные хрипы в проекции базальных сегментов левого легкого. На рентгенограмме органов грудной клетки, очаговых и инфильтративных теней, а также данных, подтверждающих инородное тело, не обнаружено (рис. 1, а). С учетом данных анамнеза выполнена ригидная бронхоскопия. Обнаружены фибринозно-гнойный трахеит и эндобронхит, в большей степени локализовавшиеся в области бифуркации трахеи и устьев главных бронхов. После аспирации фибринозно-гнойных наложений появились очертания инородного тела (арбузное семечко), которое было извлечено (рис. 1, б). Аспирация фибринозно-гнойного секрета с промыванием трахеобронхиального дерева вызвало контактное кровотечение и загрязнение оптической системы. Дальнейший осмотр трахеобронхиального дерева был затруднен. Так как инородное тело было удалено, выглядело цельным, а данные, подтверждающие наличие другого инородного тела, отсутствовали, было решено завершить бронхоскопию с назначением муколитиков и рекомендацией явиться в плановом порядке на повторную бронхоскопию через 1 мес.

Однако после выписки из стационара на протяжении 10 дней у ребенка продолжался периодический продуктивный кашель. При очередном приступе кашля у ребенка самостоятельно отошло еще одно арбузное семечко, которое также было цельным. При повторной госпитализации проведены контрольные бронхоскопия и рентгенография органов грудной клетки. Воспалительные изменения слизистой оболочки трахеобронхиального дерева купированы, инородные тела в дыхательных путях не обнаружены (рис. 1, в). В настоящее время ребенок жалоб не предъявляет, растет и развивается соответственно возрасту.

**Клинический случай №2.** Девочка Б., 3 лет, в октябре 2018 г. поступила в ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского с жалобами на периодический кашель, периодические подъемы температуры тела до субфебрильной, слабость, снижение аппетита, отставание в физическом развитии. Из анамнеза известно, что у ребенка за 18 мес до поступления в клинику на фоне полного здоровья появились кашель и свистящее дыхание. В дальнейшем присоединились симптомы трахеобронхита и пневмонии, по поводу чего получала амбулаторно антибактериальную и симптоматическую терапию на протяжении 2 мес без существенной положительной динамики. Участковый педиатр рекомендовал госпитализацию в связи с подозрением на инородное тело дыхательных путей. Ригидная бронхоскопия выявила фрагмент арахиса в просвете бронха нижней доли левого легкого. Со слов родителей, удаление инородного тела было длительным и травматичным, с кровотечением

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Батаев Саидхасан Магомедович — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела хирургии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева, торакальный хирург Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0003-0191-1116

e-mail: HYPERLINK «mailto:khassan-2@yandex.ru»khassan-2@yandex.ru  
Еремин Дмитрий Борисович — врач детский хирург, торакальный хирург Детская Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0002-7144-0877

Зурбаев Нодари Темурович — д.м.н., зав. отделением гнойной хирургии №2 Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0003-0086-8208

Молотов Руслан Сергеевич — к.м.н., врач детский хирург Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского, ORCID: 0000-0003-4301-0711

123317 Москва, Шмитовский проезд, д. 29

Соснова Софья Петровна — ординатор детский хирург Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-1227-3439

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Батаев Али Саидхасанович — клинический ординатор Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, ORCID: 0000-0001-8166-1158

117997 Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, д. 1



в месте стояния инородного тела. Врачам удалось извлечь несколько фрагментов арахиса, и по описанным выше обстоятельствам процедура бронхоскопии была завершена. Однако в последующем состояние ребенка не улучшалось: продолжался продуктивный кашель с отхождением гнойной мокроты, периодические подъемы температуры тела, многократные эпизоды левосторонней пневмонии на протяжении последующих 1,5 года. С этими жалобами ребенок был госпитализирован в наш стационар.

Проведенные нами диагностические мероприятия выявили признаки бронхоэктатической болезни, которые на компьютерной томографии определялись в виде фиброзных изменений легочной паренхимы с наличием цилиндрических и кистозных бронхо-

эктазов (рис. 2, а). При бронхоскопии отсутствовал просвет нижнедолевого бронха, обнаружены признаки гнойного эндобронхита; верхнедолевой бронх и последующие генерации бронхов не поражены, что позволило нам определить объем резекции. Была выполнена видеоассистированная лобэктомия нижней доли левого легкого. Послеоперационный период протекал удовлетворительно.

На контрольной компьютерной томографии органов грудной клетки, выполненной через 12 мес, культя нижнедолевого бронха слева без патологии. Отмечается уплотнение в задних отделах левого легкого, которое соответствует титановым скобам от сшивающего аппарата (Echelon), использованного во время операции; воспалительные и деструктивные

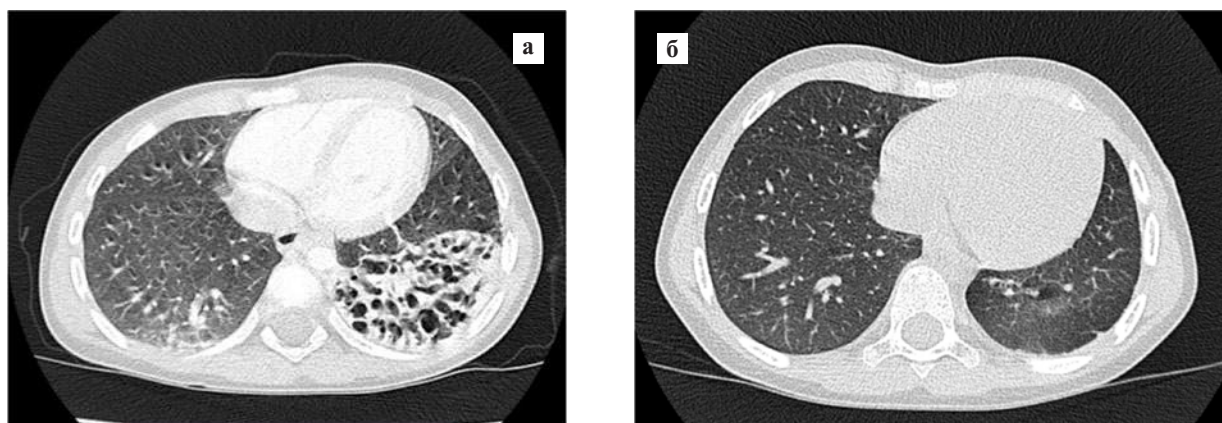


*Рис. 1.* Данные обследования мальчика Г., 2 лет 2 мес.

а — рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции, на которой очаговые и инфильтративные тени, инородное тело не обнаружены; б — фото удаленного инородного тела (арбузное семечко), покрытое грануляциями, размерами 11×5 мм; в — рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции при повторной госпитализации, данных, подтверждающих инородное тело, нет.

*Fig. 1.* Examination data of the boy G., 2 years 2 months.

а — chest X-Ray in a direct projection, on which focal and infiltrative shadows, a foreign body were not detected; б — a photo of the removed foreign body (watermelon seed) covered with granulations, size 11x5 mm; в — chest X-Ray in direct projection during re-hospitalization, no data for a foreign body.



*Рис. 2.* Результаты обследования девочка Б., 3 лет: компьютерные томограммы органов грудной клетки в аксиальной проекции. а — в нижней доле левого легкого определяются множественные бронхоэктазы; б — через 12 мес после оперативного лечения: патологических изменений нет.

*Fig. 2.* The results of the examination girl B., 3 years old: Chest CT scans (axial slices).

а — multiple bronchiectases are detected in the lower lobe of the left lung; б — 12 months after surgical treatment: no pathological changes.

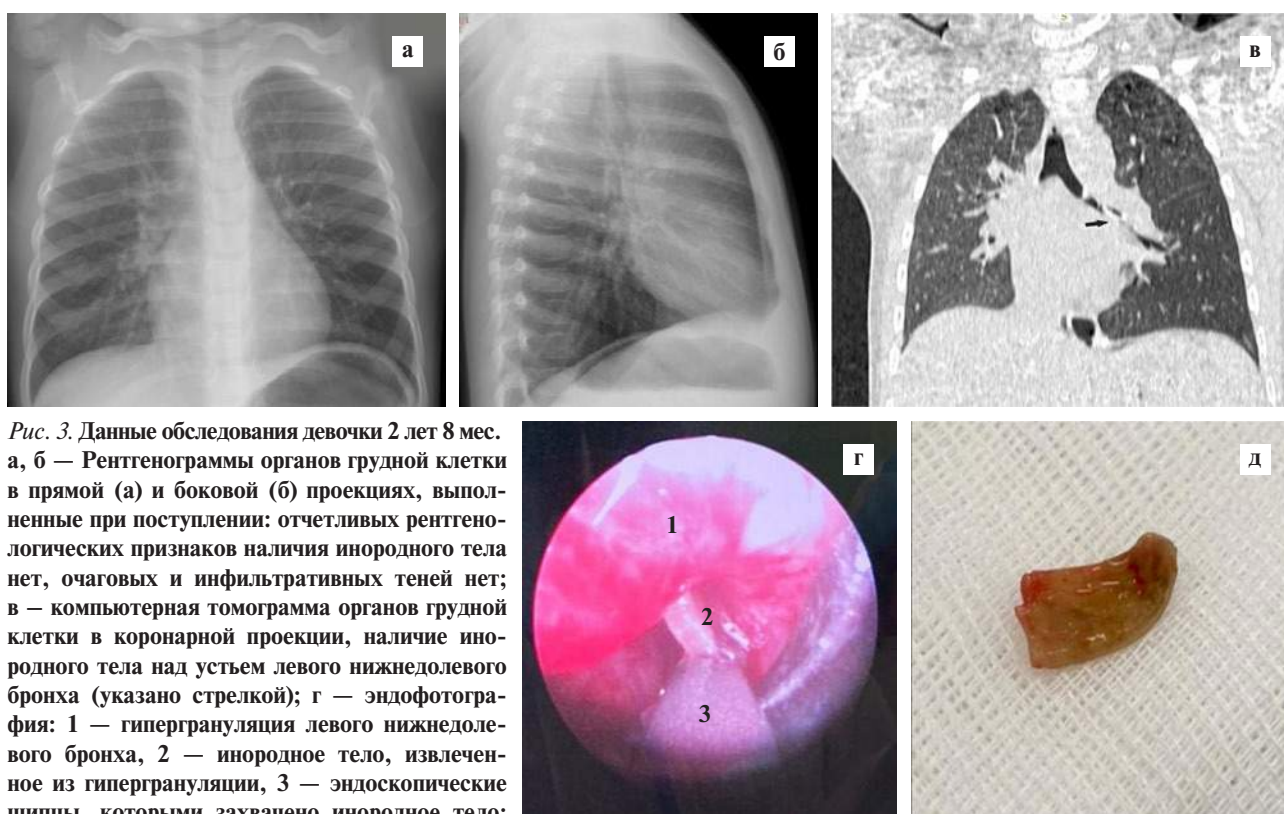


изменения легких не определяются (рис. 2, б). Ребенок наблюдается по месту жительства у педиатра, пульмонолога, торакального хирурга.

**Клинический случай №3.** Данный клинический случай демонстрирует сложность диагностики инородного тела в дыхательных путях в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Девочка 2 лет 8 мес поступил в клинику. Из анамнеза заболевания известно, что в конце августа 2021 г. ребенок разжевал скорлупу от фисташки, подавился, закашлялся. Родители самостоятельно вызвали дважды рвоту, фрагменты скорлупы в рвотных массах родителями были найдены. Появились жалобы на продуктивный кашель. Ребенок получал амбулаторное лечение на протяжении 3 нед, однако кашель усилился, появилось свистящее дыхание, что послужило основанием для обращения в наш стационар. Во время обследования получен положительный ПЦР-тест на COVID-19. При поступлении отмечено увеличение частоты дыханий до 32 в минуту, насыщение (сатурация) крови кислородом ( $SpO_2$ ) до 95%, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Периодически возникает влажный кашель. Выполнена рентгенография органов грудной клетки

в двух проекциях, на которой явных признаков наличия инородных тел дыхательных путей не обнаружено (рис. 3, а, б).

Учитывая данные анамнеза: зафиксированный эпизод аспирации инородного тела, свистящее дыхание, некупирующийся воспалительный процесс на протяжении 1 мес и подтвержденный COVID-19, было принято решение о проведении компьютерной томографии в условиях «красной зоны». Над устьем левого нижнедолевого бронха обнаружено инородное тело с частичной обтурацией ее просвета (рис. 3, в). При ригидной бронхоскопии в устье левого главного бронха по верхней полуокружности обнаружена грануляционная ткань вокруг инородного тела. Инородное тело — скорлупа фисташки размерами  $12 \times 6$  мм — было интимно интегрировано со слизистой оболочкой на 12–3 ч условного циферблата. Инородное тело извлечено (рис. 3, г, д). Выполнена санация трахеобронхиального дерева. Послеоперационный период протекал удовлетворительно, через 4 нед после первой бронхоскопии выполнена контрольная фибробронхоскопия: инородные тела не выявлены, трахеобронхиальное дерево без признаков воспаления.



**Рис. 3.** Данные обследования девочки 2 лет 8 мес. а, б — Рентгенограммы органов грудной клетки в прямой (а) и боковой (б) проекциях, выполненные при поступлении: отчетливых рентгенологических признаков наличия инородного тела нет, очаговых и инфильтративных теней нет; в — компьютерная томограмма органов грудной клетки в коронарной проекции, наличие инородного тела над устьем левого нижнедолевого бронха (указано стрелкой); г — эндософотграфия: 1 — гипергрануляция левого нижнедолевого бронха, 2 — инородное тело, извлеченное из гипергрануляции, 3 — эндоскопические щипцы, которыми захвачено инородное тело; г — фотография инородного тела — скорлупа фисташки размерами  $12 \times 6$  мм.

**Fig. 3.** Examination data of a girl 2 years 8 months.

а, б — Chest X-Ray in the direct (а) and lateral (б) projections made upon admission. There are no distinct radiological signs of presence of a foreign body, there are no focal and infiltrative shadows; в — chest CT scans (coronal slices), the presence of a foreign body above the mouth of the left inferior lobe bronchus (indicated by an arrow); г — endophotography: 1 — hypergranulation of the left inferior lobe bronchus, 2 — a foreign body extracted from hypergranulation, 3 — endoscopic forceps with which a foreign body is captured; д — a photo of the foreign body, a pistachio shell size  $12 \times 6$  mm.

## Обсуждение

Аспирация дыхательных путей инородными телами — одно из urgentных состояний, которое может привести даже к летальному исходу, а потому требующее проведения незамедлительных мероприятий [1–3, 5, 12, 16]. Наибольшая частота аспираций инородными телами приходится на возраст от 10 мес до 5 лет с пиком заболеваемости в возрасте от 1 до 2 лет [4]. Среди аспирированных в дыхательные пути инородных тел в 80–90% случаев они обнаруживаются на бронхиальном дереве. Это связано с размерами, формой инородных тел и диаметром просвета бронхов [5, 13]. Осложнения, развивающиеся после аспирации инородных тел в трахеобронхиальное дерево, по данным зарубежных авторов, варьируют от 14,6 до 27,8% [6, 12]. Попадая в дыхательные пути, инородные тела вызывают морфологические изменения бронхиального дерева и нарушают трахеобронхиальную проходимость [14–16]. Клинические проявления не всегда бывают яркими и типичными для подобных состояний, иногда служат основанием для выставления ошибочного диагноза [11, 13]. Так, в работе J.R. Lumaya и соавт. [7] описывается случай длительного, в течение 6 лет, нахождения инородного тела (металлическая часть карандаша с ластиком — феррул) в левом главном бронхе, ошибочно принятого за туберкулез легких, по поводу чего проводилось специфическое лечение.

Клинические проявления при аспирации инородного тела нередко трактуют дебютом бронхиальной астмы [3, 16, 18]. В результате дети получают длительную и неэффективную терапию, как было описано в первом случае нашей серии. Этот случай еще примечателен обнаружением множественных инородных тел, что встречается крайне редко. В литературе описан подобный случай множественных инородных тел (фрагменты арахиса) у ребенка 1 года 6 мес, у которого была выполнена попытка удаления всех фрагментов инородных тел во время бронхоскопии. Но при извлечении наиболее дистально расположенных двух фрагментов арахиса в левом главном бронхе возникли значительные трудности. Первый фрагмент арахиса был извлечен, но у ребенка возникла асистолия, что потребовало сердечно-легочной реанимации на операционном столе после удаления второго фрагмента инородного тела, дальнейшее ухудшение состояния привело к смерти пациента [17].

В нашем случае, обнаружив цельное инородное тело и выраженный фибринозно-гнойный трахеобронхит с контактным кровотечением при санации, мы прекратили манипуляцию в надежде на разрешение воспалительного процесса под воздействием консервативной терапии. В случае с инородными телами растительного происхождения (орех, арахис и подобные инородные тела) нередко возникает фрагментация инородных тел, что требует поэтапного их извлечения. В данном же случае инородное тело было

цельным, что и послужило основанием для прекращения процедуры. В итоге мы не обнаружили второе инородное тело, которое, подобно первому, было покрыто фибрином и не визуализировалось в оптической системе ригидного бронхоскопа. Данное наблюдение заостряет наше внимание на том, что, хотя и очень редко, подобные случаи возможны. В литературе мы обнаружили еще более редкое наблюдение, в котором описывается история болезни ребенка 3 лет с инородным телом пищевода (металлическая шайба диаметром до 2 см), после извлечения которого на протяжении 8 мес сохранялись кашель и явления трахеобронхита. Выполненная бронхоскопия выявила фрагмент куриной кости, после удаления которой ожидаемое улучшение состояния не наступило, что потребовало выполнения повторной бронхоскопии с обнаружением дополнительного фрагмента куриной кости, расположенного в контралатеральном бронхе. Данное наблюдение демонстрирует, что инородные тела у детей могут встречаться в различных сочетаниях и в отсутствие отчетливых сведений от ребенка это может привести к подобным диагностическим сложностям [10]. Поэтому не следует игнорировать существующую практику выполнения контрольной бронхоскопии в течение 1 мес в зависимости от степени воспаления слизистой оболочки трахеобронхиального дерева с целью выявления остаточных фрагментов или дополнительных инородных тел. Особенно это касается инородных тел растительного происхождения [1–3, 4]. В случае игнорирования такой практики возможны осложнения, как во втором наблюдении, в котором развилась бронхоэктатическая болезнь. Это осложнение стало следствием хронического течения заболевания при обтурации инородным телом просвета бронха, приведшая к поражению слизистой оболочки бронха [1–3, 14, 18]. В последующем поражаются все структурные элементы бронха: исчезают эластические волокна, подвергаются дистрофическим изменениям хрящи и мышечные элементы. В пораженном участке воспалительный процесс приводит к нарушению моторики бронхиального дерева. Развивается диффузный гнойный бронхит с фиброзным изменением перибронхиальной ткани. На завершающем этапе процесс заканчивается фиброзными изменениями стенок бронха и расширением его просвета с формированием бронхоэктазов, имеющих прогрессирующий и необратимый характер. Даже после удаления инородного тела бронхоэктатический процесс может распространяться на прилежащие отделы трахеобронхиального дерева [3, 8]. Приведенный случай демонстрирует, что даже бронхоскопия с удалением фрагментов инородного тела не гарантирует его полного извлечения. Оставшийся фрагмент арахиса поддерживал воспалительный процесс по описанному выше механизму. Следует считать ошибочной тактику, при которой не выполняется повторная бронхоскопия для контроля результата первой. Тем более

когда у ребенка был отчетливо зафиксирован эпизод аспирации инородного тела, что не вызывало сложностей с интерпретацией причинно-следственной связи с клиническими проявлениями. Последующие симптомы заболевания на протяжении 1,5 года после бронхоскопии должны были привести к мысли о необходимости проведения повторного исследования. Это, вероятнее всего, могло бы предупредить возникновение столь грозного осложнения, как бронхоэктатическая болезнь.

Третье наблюдение примечательно не только сочетанием инородного тела с коронавирусной инфекцией (COVID-19), но и особенностями диагностики. У ребенка с очевидным анамнезом аспирации инородного тела с затяжным течением респираторного заболевания несложно было предположить его вероятность, он был госпитализирован для выполнения бронхоскопии. Однако наличие коронавирусной инфекции и нахождение ребенка в «красной зоне» заставило нас для уточнения диагноза выполнить компьютерную томографию, а не бронхоскопию. Следует отметить, что в подобных случаях мы больше склоняемся к выполнению бронхоскопии, поскольку этот метод исследования наиболее эффективен в плане диагностики, а в случае обнаружения инородного тела позволяет провести его извлечение в рамках однократного общего обезболивания [15, 19].

Компьютерная томография органов грудной клетки — высокоинформативное исследование при подозрении на инородное тело дыхательных путей, однако не стоит его использовать повседневно, поскольку это требует применения общей анестезии и сопряжено с высокой дозой рентгеновского излучения. Рентгенография грудной клетки в двух проекциях во многих случаях позволяет предположить наличие инородного тела [1, 9, 14, 15]. Очевидные рентгенологические признаки, указывающие на наличие инородного тела, возникают при полной обтурации просвета бронха с развитием ателектаза легочной ткани. При ателектазе всего легкого наблюдается интенсивное, однородное затемнение легочной ткани, просветы бронхов неразличимы, межреберья пораженного гемиторакса сужены, соответствующая половина диафрагмы располагается высоко, средостение смещено в сторону поражения, контралатеральное легкое компенсаторно вздуто. Гиповентиляция проявляется умеренным уменьшением объема и пневматизации легочной ткани, сгущением сосудистого рисунка. Другой вариант рентгенологической картины, специфич-

ной для инородного тела, возникает при вентильном механизме обтурации бронха, когда воздух проникает лишь в одном направлении, объем соответствующего ему отдела увеличивается, наблюдаются повышение пневматизации, обеднение легочного рисунка. Клапанное вздутие легкого характеризуется расширением межреберных промежутков, низким положением диафрагмы на стороне поражения, контралатеральным смещением средостения [8, 14]. В описанных нами первом и третьем случаях рентгенологическая картина была не столь очевидна. У первого ребенка с множественными инородными телами они располагались в области бифуркации трахеи и устьях главных бронхов. В этом случае происходила неполная обтурация просвета и рентгенологические признаки ателектаза или вентильного перераспределения паренхимы аффектированной доли либо легкого отсутствовали. Однако в анамнезе была аспирация инородного тела, что, наряду с клиническими проявлениями служит, прямым показанием к бронхоскопии. Во втором случае имелись полная обтурация просвета нижнедолевого бронха и неполное удаление инородного тела, что и привело к наиболее тяжелым последствиям.

Таким образом, на основании приведенных наблюдений следует помнить, что наличие одного инородного тела, даже цельного, не исключает вероятности наличия другого инородного тела. Поэтому в обязательном порядке следует выполнение повторной бронхоскопии в интервале с 7-го по 21-й день от первой, в зависимости от степени воспаления тарехобронхиального дерева на момент первой бронхоскопии. Самыми распространенными ошибками на этапах диагностики являются недостаточно полно собранный анамнез заболевания и допущение ошибок на этапе интерпретации рентгенологических данных. «Золотым стандартом» в диагностике инородного тела тарехобронхиального дерева признаны традиционная рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях и бронхоскопия, которая применяется как с диагностической, так и с терапевтической целью [15, 17, 19].

## Заключение

У детей раннего возраста длительно и нетипично текущее заболевание дыхательных путей с сомнительной и даже нормальной рентгенологической картиной в отсутствие исчерпывающих сведений по анамнезу заболевания должно насторожить врача по поводу аспирации инородного тела дыхательных путей и послужить основанием для выполнения бронхоскопии.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Шамсиев Ж.А., Рузиев Ж.А. Диагностика и лечение инородных тел дыхательных путей у детей. Вестник экстренной медицины 2020; 13(4): 45–49. [Shamsiev Zh.A., Ruziev Zh.A. Diagnosis and treatment of foreign bodies of the respiratory tract in children. Vestnik ekstreynoi meditsiny 2020; 13(4): 45–49. (in Russ.)]
2. Lee J.J.W., Philteos J., Levin M., Namavarian A., Propst E.J., Wolter N.E. Clinical Prediction Models for Suspected



- Pediatric Foreign Body Aspiration: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 147(9):787–796. DOI: 10.1001/jamaoto.2021.1548
3. Kaushal D., Goyal A., Soni K., Choudhury B., Nair N.P., Kumar P., Vaithankalath S.V. Challenges in Management of Tracheobronchial Foreign Bodies with Delayed Presentation: An Institutional Experience. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2021; 26(1):e005–e009. DOI: 10.1055/s-0040–1718964
  4. Дробязгин Е.А., Аникина М.С., Судовых И.Е., Чикинев Ю.В., Архипов Д.А. Эндоскопические методики в диагностике и лечении пациентов детского возраста с инородными телами нижних дыхательных путей. *Эндоскопическая хирургия* 2020; 26(2):13–18. [Droblyazgin E.A., Anikina M.S., Sudovykh I.E., Chikinev Yu.V., Arkhipov D.A. Endoscopic techniques in the diagnosis and treatment of pediatric patients with foreign bodies of the lower respiratory tract. *Endoskopicheskaya khirurgiya* 2020; 26(2): 13–18. (in Russ.)]. HYPERLINK <https://doi.org/10.17116/endoskop20202602113> DOI: 10.17116/endoskop20202602113
  5. Tripuraneni S.C., Priyadarshni N., Venkataratnam R., Rajanikanth K., Naveen R. Bilateral Foreign Body Bronchus. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 71(Suppl 1): 400–405. DOI: 10.1007/s12070–018–1325–4
  6. Yang Yu.H., Zhang X.G., Zhang J.L., Zhang Yu.B., Kou C.P. Risk factors for preoperative respiratory complications in children with tracheobronchial foreign bodies. *J Int Med Res* 2016; 44(2): 338–345. DOI: 10.1177/0300060515602031
  7. Lumaya J.R., Mohammed M. Inhaled foreign body mismanaged as TB, finally removed using a rigid bronchoscopy after 6 years of impaction. *South Sudan Med J* 2016; 9(1): 17–20
  8. Бисенков Л.Н. Торакальная хирургия. Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004; 928 с. [Bisenkov L.N. Thoracic surgery. A guide for doctors. SPb.: ELBI-SP, 2004; 928 p. (in Russ.)]
  9. Na'ara S., Vainer I., Amit M., Gordin A. Foreign Body Aspiration in Infants and Older Children: A Comparative Study. *Ear Nose Throat J* 2020; 99(1): 47–51. DOI: 10.1177/0145561319839900
  10. Goussard P., Morrison J.L., Nadine Appel I., Green L.L. Multiple foreign body aspiration. *BMJ Case Rep* 2017; 2017:bcr2017219248. DOI: 10.1136/bcr-2017–219248
  11. Altuntaş B., Aydın Yu., Eroğlu A. Complications of tracheobronchial foreign bodies. *Turk J Med Sci* 2016; 46(3): 795–800. DOI: 10.3906/sag-1504–86
  12. Tatsanakanjanakorn W., Suetrong S. Do Times until Treatment for Foreign Body Aspiration Relate to Complications? *Int J Otolaryngol* 2016; 2016: 2831614. DOI: 10.1155/2016/2831614
  13. Сосюра В.Х., Баяндина Г.Н., Шершевская А.Я. Инородные тела бронхов в патогенезе затяжных и хронических бронхолегочных заболеваний у детей. *Российский медицинский журнал* 2013; 5: 28–30. [Sosyura V.Kh., Bayandina G.N., Shershevskaya A.Ya. Foreign bodies of the bronchi in the pathogenesis of protracted and chronic bronchopulmonary diseases in children. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* 2013; 5: 28–30. (in Russ.)]
  14. Зотова К.Е., Тарасова А.А., Погодина Е.В., Игумнова В.Г., Нилова М.Ю. Особенности клинической картины, диагностики и лечения детей с диагнозом инородные тела нижних дыхательных путей в зависимости от их природы. *Современные проблемы науки и образования* 2019; 3: 28–30. [Zotova K.E., Tarasova A.A., Pogodina E.V., Igumnova V.G., Nilova M.Yu. Features of the clinical picture, diagnosis and treatment of children diagnosed with foreign bodies of the lower respiratory tract, depending on their nature. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2019; 3: 28–30. (in Russ.)]
  15. Rotaru-Cojocari D., Rascov V., Selevestru R., Sciuca S. Clinical and imaging interrelationships in the diagnosis of foreign body aspiration in children. *Mold Med J* 2021; 64(5): 47–50. HYPERLINK <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.64–5.21.09> DOI: 10.52418/moldovan-med-j.64–5.21.09
  16. Ozbey M.Y., Topal E., Ulutas H., Celik M.R. Foreign-body aspiration mimicking asthma in pre-school age group: A case report. *Ann Med Res* 2019; 26(1): 121–122. DOI: 10.5455/annalsmedres.2018.10.220
  17. Randhawa A.S., Lazim N.M., Noh K.B., Mohamad I. Multiple foreign body aspiration: a case report. *Pediatr Med Rodz* 2020; 16(3): 325–328. DOI: 10.15557/PiMR.2020.0060
  18. Martin A., van der Meer G., Blair D., Mahadevan M., Neeff M., Barber C. et al. Long-standing inhaled foreign bodies in children: Characteristics and outcome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 90: 49–53. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.08.018
  19. Tenenbaum T., Kähler G., Janke C., Schrotten H., Demirakca S. Management of Foreign Body Removal in Children by Flexible Bronchoscopy. *J Bronchol Interv Pulmonol* 2017; 24(1): 21–28. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000319

Поступила: 02.02.22

Received on: 2022.02.02

**Конфликт интересов:**

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

**Conflict of interest:**

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



## Оценка главных регуляторов обмена внеклеточного матрикса у здоровых подростков Крайнего Севера

Ю.Д. Лукьянчик<sup>1</sup>, Е.И. Малинина<sup>1</sup>, Т.В. Чернышева<sup>1</sup>, Л.И. Гапон<sup>1</sup>, Т.И. Петелина<sup>1</sup>,  
С.В. Леонович<sup>1</sup>, Е.В. Зуева<sup>1</sup>, С.А. Петров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тюменский кардиологический научный центр, филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Тюмень, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Тюменский научный центр СО РАН"», Тюмень, Россия

## Evaluation of the main regulators of extracellular matrix metabolism in healthy adolescents in the Far North

Yu.D. Lukiyanichik<sup>1</sup>, E.I. Malinina<sup>1</sup>, T.V. Chernysheva<sup>1</sup>, L.I. Gapon<sup>1</sup>, T.I. Petelina<sup>1</sup>, S.V. Leonovich<sup>1</sup>,  
E.V. Zueva<sup>1</sup>, S.A. Petrov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia;

<sup>2</sup>Federal Research Center Tyumen Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia

Общеизвестно, что ремоделирование миокарда может быть как адаптивным вариантом при определенных условиях жизнедеятельности (занятия спортом, беременность и др.), так и результатом сердечно-сосудистой патологии. Для изучения особенностей ремоделирования сердца и вовлечения в процесс кардиомиоцитов определяется уровень тропонинов, креатинфосфокиназы и ее кардиоспецифичной изоформы как маркеров ишемии и некроза; для оценки нейрогормональной перестройки исследуется натрийуретический пептид, а для дисфункции эндотелия — С-реактивный белок. Степень активности протеолиза и деградации коллагеновых волокон отражают показатели уровня матриксных металлопротеиназ и их тканевые ингибиторы. Однако четких биохимических маркеров функционального «адаптивного сердца» и патологического ремоделирования миокарда в разные возрастные периоды, при различных климатических условиях, видах и выраженности спортивных нагрузок недостаточно, особенно при оценке матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов. Первостепенной задачей при определении критериев патологического перемоделирования миокарда становится, таким образом, определение нормативных показателей.

Цель работы состояла в оценке значения основных биохимических маркеров состояния миокарда у здоровых подростков, проживающих в условиях Крайнего Севера. Согласно полученным результатам уровни тропонина I, креатинфосфокиназы-MB, аспартатаминотрансферазы не превышали общепринятые нормативные величины. Отмечены корреляции уровней лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы и массо-ростовых показателей подростков. Маркеры деградации экстрацеллюлярного матрикса (матриксная металлопротеиназа-9, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ-1 и 4, отношение матриксной металлопротеиназы-9 к тканевому ингибитору матриксной металлопротеиназы-1) отличались от имеющихся в литературе данных, что, вероятно, обусловлено влиянием тканевой гипоксии, связанной с климатическими условиями проживания детей исследуемой группы и возрастным аспектом.

**Ключевые слова:** подростки, маркеры протеолиза, сердечное ремоделирование, Крайний Север.

**Для цитирования:** Лукьянчик Ю.Д., Малинина Е.И., Чернышева Т.В., Гапон Л.И., Петелина Т.И., Леонович С.В., Зуева Е.В., Петров С.А. Оценка главных регуляторов обмена внеклеточного матрикса у здоровых подростков Крайнего Севера. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(1): 117–122. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-117-122

Myocardial remodeling is well-known to be both an adaptive option under certain conditions of life (sports, pregnancy, etc.), and the result of cardiovascular pathology. The study of the features of cardiac remodeling includes the involvement of cardiomyocytes in the process by the level of troponins, creatine phosphokinase, and its cardiac isoform as markers of ischemia and necrosis. Also, neurohormonal rearrangement is evaluated using a natriuretic peptide, and endothelial dysfunction is determined using a C-reactive protein. The level of matrix metalloproteinases (MMP) and their tissue inhibitors (TIMP) reflects the degree of the proteolytic activity and collagen fibers' degradation. However, there are no clear biochemical markers of "adaptive heart" and pathological changes in different age periods, in the climatic environment, various types and severity of sports loads, especially when evaluating matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors. The primary task in determining the criteria for pathological remodeling of the myocardium becomes the definition of normative indicators.

The aim of the study was to determine the reference values of the main biochemical markers of cardiac remodeling in healthy adolescents living in the Far North. The levels of troponin I, creatine phosphokinase-MV, aspartate aminotransferase did not exceed the generally accepted standard values. There were correlations between lactate dehydrogenase, aspartate aminotransferase, and mass-growth indicators of adolescents. Markers of extracellular matrix degradation (MMP-9, TIMP-1 and TIMP-4, MMP-9/TIMP-1) differed from the data available in the published studies, which is probably due to the influence of tissue hypoxia associated with the climatic living conditions and the age in children of the study group.

**Key words:** Adolescents, markers of proteolysis, cardiac remodeling, the Far North.

**For citation:** Lukianichik Yu.D., Malinina E.I., Chernysheva T.V., Gapon L.I., Petelina T.I., Leonovich S.V., Zueva E.V., Petrov S.A. Evaluation of the main regulators of extracellular matrix metabolism in healthy adolescents in the Far North. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(1): 117–122 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-117-122

Ремоделирование сердца — процесс изменения региональной или глобальной структуры и функции миокарда, в основе формирования которого лежит экспрессия генов, определяющих молекулярные, клеточные, а также интерстициальные изменения в миокарде [1]. В патогенезе ремоделирования сердца прослеживаются три основных механизма развития: ответная реакция миокарда на стресс, сопровождающийся дефицитом кислорода; нейрогормональная перестройка в виде повышения адренергической активности и дисфункция эндотелия. Ремоделирование сердца может быть и компенсаторной реакцией на гипоксию и стресс. Состояние, известное как «спортивное сердце», — это результат парафизиологического ремоделирования, в частности париетальной гипертрофии миокарда и увеличения камер сердца вследствие аэробной продолжительной спортивной деятельности. Эта деятельность сопровождается повышенным притоком крови к тканям с относительной нехваткой кислорода и повышенной преднагрузкой при стрессе, но адекватной гемодинамической и тканевой компенсацией при базальных условиях. В этом отличие от пациентов, страдающих патоло-

гическим ремоделированием от неадекватного кислородного обеспечения тканей и повышенного давления объемом даже при отдыхе. Обычная аэробная нагрузка снижает количество событий, связанных с патологией коронарных артерий, а сверхинтенсивная может увеличивать риск внезапной сердечной смерти и развития острого инфаркта миокарда у восприимчивых спортсменов [2].

В процесс ремоделирования сердца вовлечены фибробласты, кардиомиоциты и коллагеновые волокна. На ремоделирование сердца влияют гемодинамическая нагрузка, нейрогормональная активность и другие факторы, которые продолжают исследоваться [1].

Парафизиологическое и патологическое ремоделирование сердца имеет схожие макроскопические черты, но существенно различается по микроскопической картине: при сердечной недостаточности имеется выраженный фиброз, в то время как на ранних стадиях формирования «спортивного сердца» фиброза нет, что делает процесс ремоделирования обратимым, при этом сохраняются диастолическая и систолическая функция желудочков [1]. Конечно, роль эхокардиографии и других радиологических методов в диагностике сердечного ремоделирования неопределима, но, ввиду более тонкого повреждения миокарда, необходим поиск лабораторных маркеров ремоделирования сердца до наличия видимых структурных изменений и клинической манифестации.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМП) — основные детерминанты тканевого ремоделирования в случае как физиологического, так и патологического процессов. Исследователи предполагают, что деятельность матриксных металлопротеиназ может изменить структуру экстрацеллюлярного матрикса вследствие способности гидролизировать основные белки соединительной ткани. Ремоделирование волокон коллагена и повреждение кардиомиоцитов — основная причина увеличения желудочков и развития прогрессивной контрактильной дисфункции. Считается, что в развитии патологического ремоделирования сердца главную роль играют ММП1, ММП2 и ММП9, участвуя в деградации коллагена. В физиологических условиях матриксные металлопротеиназы синтезируются в незначительных количествах, однако на синтез и секрецию матриксных металлопротеиназ влияют цитокины, факторы роста, липополисахариды и др. Матриксные металлопротеиназы изменяют структуру внеклеточного матрикса, инициируют протеолиз, что приводит к снижению сократимости сердца и дилатации желудочков сердца. Предполагается, что семейство белков тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ регулирует деградацию матрикса путем как необратимого подавления ферментативной активности матриксных металлопротеиназ, так и блокирования их автокаталитической активации. В насто-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Лукьянчик Юлия Дмитриевна — врач—детский кардиолог детского консультативного отделения, мл. науч. сотр. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, ORCID: 0000—0002—1892—0150  
e-mail: lukyanchik.yulia@yandex.ru

Малинина Елена Игоревна — к.м.н., науч. сотр. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, ORCID: 0000—0001—9987—4899

Чернышева Татьяна Викторовна — к.м.н., зав. детским консультативным отделением Тюменского кардиологического научного центра, врач—детский кардиолог высшей категории, врач функциональной диагностики, врач-педиатр высшей категории, засл. врач РФ, ORCID: 0000—0003—0137—3282

Гапон Людмила Ивановна — д.м.н., проф., зав. научным отделом клинической кардиологии, науч. рук. отделения артериальной гипертензии Тюменского кардиологического научного центра, врач-кардиолог высшей категории, засл. деятель науки РФ, ORCID: 0000—0002—3620—0659

Петелина Татьяна Ивановна — д.м.н., проф. учебно-методического отдела, вед. науч. сотр. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, зам. дир. по научной работе, зав. лабораторией клинико-диагностических и молекулярно-генетических исследований Тюменского кардиологического научного центра, врач-кардиолог высшей категории, ORCID: 0000—0001—6251—4179

Леонович Светлана Владимировна — зав. клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики высшей категории Тюменского кардиологического научного центра, ORCID: 0000—0002—8562—6955

Зуева Екатерина Владимировна — мл. науч. сотр. лаборатории клинико-диагностических и молекулярно-генетических исследований научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, ORCID: 0000—0002—6108—811X  
625026 Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111

Петров Сергей Анатольевич — д.м.н., проф., рук. отдела биоресурсов криосферы Федерального исследовательского центра «Тюменский научный центр СО РАН», ORCID: 0000—0002—1566—2299  
625026 Тюмень, ул. Малыгина д. 86

ящее время активно изучаются различные тканевые ингибиторы матриксной металлопротеиназы: TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 и TIMP-4, которые различаются по субстрату воздействия. TIMP-1 проявляет наибольшее сродство к MMP1, -2, -8, -13, -18, стромелизину-1, а также образует комплекс с MMP9, блокируя ее активацию стромелизинами [3]. По мнению D.D. Bonnema и соавт. (2007) [4], соотношение матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ служит косвенным показателем общего гомеостаза экстрацеллюлярного матрикса. Повышение данного соотношения свидетельствует о большем потенциале активности матриксных металлопротеиназ, тогда как более низкое соотношение — о снижении их протеолиза. Представляет научный интерес изучение профилей референтных значений матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, а также соотношения между ними с учетом региональных особенностей как климатогеографических, так и возрастных.

Для изучения ремоделирования сердца и вовлечения в процесс кардиомиоцитов определяют уровень тропонинов T и I, креатинфосфокиназы и ее кардиоспецифичной изоформы MB, а также аспаратамиотрансферазы и лактатдегидрогеназы как маркеров ишемии и некроза, а также повышенных физических нагрузок, при которых увеличивается образование высокоэнергетического соединения креатинфосфата под воздействием этих ферментов. Поскольку перечисленные ферменты служат маркерами состояния плазматических мембран, их уровень увеличивается при повышении проницаемости мембранных структур миоцитов вплоть до полного их разрушения. Это возникает при различных патологических состояниях, в том числе при гипоксии и сверхинтенсивных физических нагрузках. Определение всех указанных ферментов представляет особый интерес в спортивной диагностике: если физическая нагрузка вызывает значительный выход этих ферментов в кровь из тканей и они долго сохраняются в ней в период отдыха, это свидетельствует о невысоком уровне тренированности спортсмена и возможном предпатологическом состоянии организма [5].

Для оценки нейрогормональной перестройки используется натрийуретический пептид или натрийуретический пептид В-типа (Natriuretic peptide type B, BNP) — гормон, секретируемый кардиомиоцитами в желудочках сердца в ответ на миокардиальный стресс и дисфункцию желудочков — перегрузку объемом и/или растяжение камер сердца. Образование BNP происходит путем расщепления его предшественника — proBNP на активный гормон BNP, выполняющий ряд функций в организме человека, и неактивный фрагмент NT-proBNP [6]. Помимо сердечной недостаточности, уровень натрийуретических пептидов может повышаться, хотя и в меньшей степени, при гипоксемии, дисфункции почек, циррозе печени, сепсисе, ожирении, интенсивных физических нагрузках (в основе

лежит проходящее нарушение метаболизма кардиомиоцитов). При нарушении метаболизма происходит закисление внутриклеточной среды, что способствует запуску апоптотических путей, повреждению клеточных мембран и росту их проницаемости, благодаря чему кардиомаркеры могут выходить во внеклеточную среду [6]. Натрийуретические пептиды могут использоваться в первичном медицинском звене с целью скрининга и выделения группы больных с высокой вероятностью сердечно-сосудистых заболеваний и, следовательно, имеющих показания к дальнейшему обследованию и наблюдению.

**Цель исследования:** определить значения основных биохимических маркеров состояния миокарда у здоровых подростков, проживающих в условиях Крайнего Севера.

### Характеристика детей и методы исследования

Проведено одномоментное поперечное исследование с участием 66 мальчиков в возрасте 12–17 лет в поселке Белоярск Ямало-Ненецкого автономного округа. Проведены объективный осмотр с оценкой антропометрических показателей, лабораторное исследование (BNP, тропонин I, креатинфосфокиназа и ее фракция MB, С-реактивный белок, аспаратамиотрансфераза, лактатдегидрогеназа, MMP1, MMP9, TIMP-1, TIMP-4) методом иммуноферментного анализа, а также инструментальное обследование (стандартная электрокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиограммы и эхокардиография). Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Тюменского кардиологического научного центра, филиала Томского национального медицинского исследовательского центра РАН. Обследованные дети не имеют структурной патологии сердца и не занимаются в профессиональных спортивных секциях, являются коренными жителями данного региона. Среди обследованных 83,3% — ненцы, 9,1% — русские, 4,5% — коми, 3,1% — ханты.

Для статистического анализа при ненормально распределенных параметрах рассчитывали медиану и квартили ( $Me$  [Q1; Q3]).

### Результаты и обсуждение

В настоящей работе внимание фокусировалось на уровнях маркеров ремоделирования сердца (см. таблицу) и их корреляциях с данными клинического обследования детей исследуемой когорты. Ни у кого из подростков не зафиксировано превышение нормативных уровней тропонина I, указывающего на острое повреждение миокарда. Уровень тропонина I в нашем исследовании коррелировал с концентрацией натрийуретического пептида ( $r=0,329$ ;  $p=0,006$ ).

Следует отметить, что при нормальных уровнях креатинфосфокиназы-MB ее представленность в процентном соотношении от общей креатинфосфокиназы выше, чем указанный в литературе нормативный

Таблица. Уровни маркеров ремоделирования сердца у здоровых подростков 12–17 лет, проживающих на Крайнем Севере  
Table. Indicators of markers of cardiac remodeling in healthy adolescents aged 12–17 years living in the Far North

Показатель	Me	Q <sub>1</sub>	Q <sub>3</sub>	10-й перцентиль	90-й перцентиль	Норма
КФК, ед/л	151,5	107,9	226,5	88,5	275,6	190
КФК-МВ, ед/л	14,6	12,9	16,2	11,6	18,5	24
АсАТ, ед/л	17,95	15	21,2	12,1	24,7	38
ЛДГ, ед/л,	216,7	191,2	252,4	165,5	277,4	279
СРБ, мг/л	1,46	1,04	1,72	0,77	4,18	5
Тропонин I, нг/мл	0,317	0,306	0,331	0,29	0,342	1
BNP, пг/мл	59,1	40,6	90,9	28,4	143	125
ММР1, нг/мл	3,9	3,1	5,4	2,2	51,3	–
ММР9, нг/мл	70,71	65,57	78,81	60,29	90,22	–
ТИМР-1, нг/мл	114,15	94,1	143,3	73,3	163	–
ТИМР-4, нг/мл	820,5	633	1130	447	1789	–

Примечание. КФК — креатинфосфокиназа; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназ; СРБ — С-реактивный белок; BNP — натрийуретический пептид В; ММР — матриксная металлопротеиназа; ТИМР — ингибитор матриксной металлопротеиназы.

параметр 4–6%, и это не позволяет использовать данное соотношение в исследуемой группе [7].

У 24 (36,3%) обследуемых уровень креатинфосфокиназы превышал нормативный показатель 190 ед/л, тогда как уровни креатинфосфокиназы-МВ сохранялись в пределах нормы 10,1–22,8 ед/л (до 24 ед/л). Это может объясняться интенсивным ростом мальчиков в указанный период. Кроме того, на повышение уровня креатинфосфокиназы у детей могут влиять повышенная двигательная активность и патология щитовидной железы, однако среди обследуемых отсутствуют дети, профессионально занимающиеся активными видами спорта, а также состоящие на диспансерном учете у эндокринолога и имеющие клинические признаки гипотиреоза.

Несмотря на превышение уровня креатинфосфокиназы у 1/3 подростков, у большинства обследуемых этот показатель был меньше взятого нормативного параметра. Уровень креатинфосфокиназы коррелировал с активностью лактатдегидрогеназы ( $r=0,302$ ;  $p=0,01$ ) и аспаратаминотрансферазы ( $r=0,429$ ;  $p<0,001$ ).

Лактатдегидрогеназа и аспаратаминотрансфераза — ферменты, катализирующие окислительно-восстановительные реакции, а также осуществляющие реакции межмолекулярного взаимодействия, которые могут усиливаться при остром повреждении миокарда. В исследуемой группе у 6 подростков имелось незначительное превышение активности общей лактатдегидрогеназы. Среди маркеров наибольшую обратную корреляцию продемонстрировали уровни лактатдегидрогеназы и аспаратаминотрансферазы и антропометрические данные (рост, масса тела). Зависимость активности лактатдегидрогеназы от роста тела ( $r=-0,577$ ;  $p<0,001$ ; см. рисунок, а) и массы тела ( $r=-0,600$ ;  $p<0,00$ ; см. рисунок, б); уровня аспаратаминотрансферазы от роста и массы соответственно ( $r=-0,444$ ;  $p<0,001$

и  $r=-0,525$ ;  $p<0,001$ ), что следует учитывать при хронических расстройствах питания и нарушениях роста у ребенка. Уровень лактатдегидрогеназы коррелирует с уровнем аспаратаминотрансферазы ( $r=0,681$ ;  $p=0,003$ ), что свидетельствует об однонаправленности этих показателей ферментативной активности сердечно-сосудистой системы.

Натрийуретический пептид — маркер, характеризующий нейрогормональную перестройку, не превышает 70 пг/мл у 90% здоровых взрослых и 100 пг/мл, независимо от возраста [8]. Он коррелировал с уровнем тропонина I ( $r=0,339$ ,  $p=0,006$ ), а также с концентрацией матриксной металлопротеиназы — I в плазме крови ( $r=-0,247$ ,  $p=0,045$ ).

В арктической зоне на синтез матриксных металлопротеиназ влияет тканевая гипоксия, вызванная комплексом климатогеографических факторов высоких широт. Уровни концентрации ММР1 и ММР9 в исследуемой группе отличались от имеющихся в литературе данных: так, в исследовании Г.А. Сухановой и соавт. [9] уровень ММР1 составил  $8,80\pm 0,07$  нг/мл, ММР9 —  $441,61\pm 37,98$  нг/мл (у детей, проживающих на территории Западной Сибири).

Концентрация ММР1 коррелировала с массовыми показателями (по массе  $r=0,294$ ;  $p=0,025$ ; по росту  $r=0,275$ ;  $p=0,016$ ), а также уровнем систолического ( $r=0,246$ ;  $p=0,046$ ) и диастолического ( $r=0,251$ ;  $p=0,041$ ) артериального давления. Более того, концентрация ММР1 имел прямую зависимость от частоты сердечных сокращений у подростков исследуемой группы ( $r=0,336$ ;  $p=0,036$ ), что позволяет рассмотреть роль данного показателя для оценки адаптивных возможностей организма.

Концентрация ТИМР-1 в сыворотке крови детей школьного возраста по различным данным не превышала 150 нг/мл, а в старших возрастных группах составляла в среднем  $228,3\pm 11,7$  нг/мл



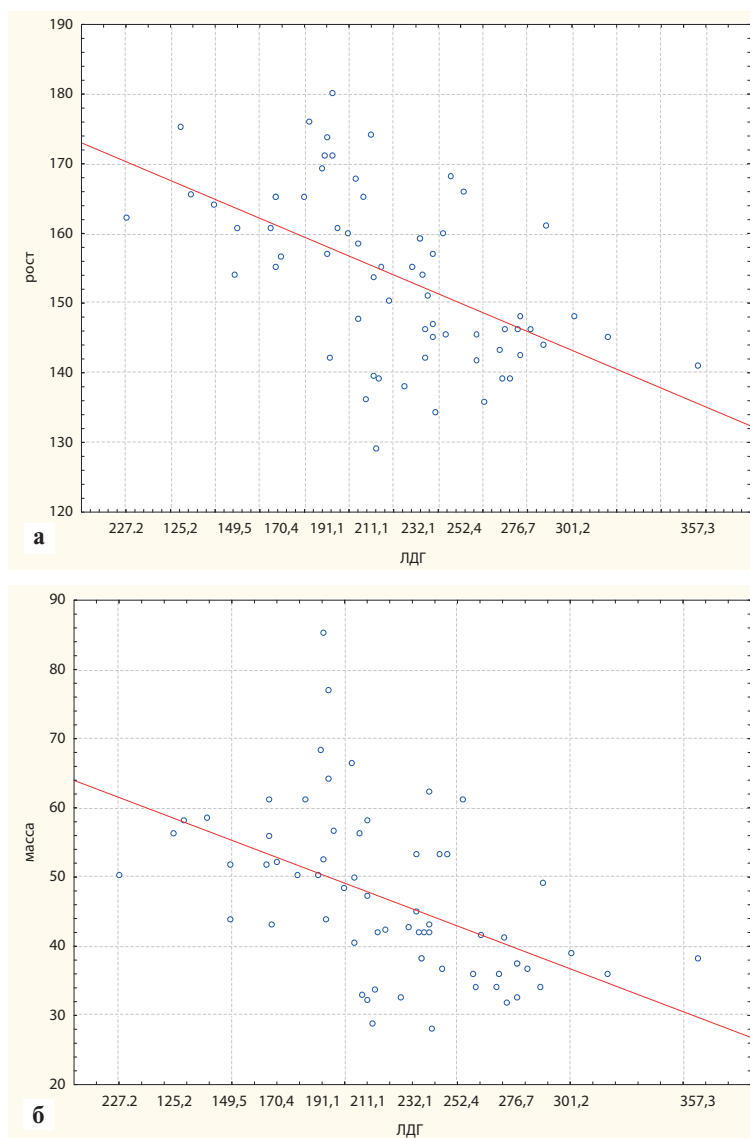


Рисунок. Зависимость концентрации лактатдегидрогеназы от роста (а) и от массы тела (б) у обследованных подростков.  
 Figure. Dependence of lactate dehydrogenase on growth (a) and on weight (b).

(204,0–252,7 нг/мл), тогда как в исследуемой группе концентрация TIMP-1 не достигала данного уровня. В работе Л.Б. Ким и соавт. [10] сделано предположение, что связанный с возрастом дисбаланс в системе MMP/TIMP может играть роль в механизмах преждевременного старения северян и развитии интерстициального фиброза.

Ключевым модулятором MMP9 служит TIMP-4. Он играет жизненно важную роль в дифференциации стволовых кардиомиоцитов, а также обеспечивает сократимость миокарда. Концентрация TIMP-4 имела положительную корреляцию с концентрацией TIMP-1 ( $r=0,247$ ;  $p=0,045$ ) и обратную — с концентрацией С-реактивного белка как маркера дисфункции эндотелия ( $r=-0,274$ ;  $p=0,025$ ). Особенности тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ у жителей северных широт изучены недостаточно. Наши результаты согласуются с данными М. Oikonen и соавт. [11], согласно которым у молодых финнов

(24–39 лет), не имеющих симптомов сердечно-сосудистой патологии, содержание TIMP-4 обратно коррелировало с толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии, систолическим артериальным давлением и статусом курения; не исключено, что TIMP-4 может быть прогностическим маркером бессимптомного атерогенеза [11]. Имеются единичные данные о снижении уровня TIMP-1 у юных спортсменов высокой квалификации, а также отрицательной взаимосвязи между содержанием MMP9 и TIMP-1 [12]. Считается, что изменения отношения MMP9/TIMP-1 в плазме могут быть связаны с патологическим ремоделированием и риском развития дисфункции левого желудочка. Соотношение MMP9 и TIMP-1 в группе исследования имело отрицательную корреляцию с концентрацией TIMP-4 ( $r=-0,308$ ;  $p=0,011$ ) и составило 0,619; по имеющимся данным литературы, у мужчин моложе 29 лет, проживающих в Мурманской области, отношение MMP9/TIMP-1 составило 0,578,

а у здоровых детей, проживающих на территории Западной Сибири, — 2,6, что демонстрирует снижение данного показателя в северных регионах [9, 10].

### Заключение

Таким образом, определен уровень маркеров протеолиза у подростков I–II группы здоровья, проживающих в северных широтах. Продемонстрированы отличные от имеющихся в литературе значения, что, вероятно, обусловлено комплексным воздействием климатических факторов. У подростков, проживающих в Арктической зоне, при корреляционном анализе не выявлено прямой положительной связи ( $r < 0,2$ ;  $p > 0,05$ ) между кон-

центрациями TIMP-1, TIMP-4, MMP9/TIMP-1, C-реактивного белка и массоростовыми показателями, уровнем систолического артериального давления, а также неспецифическими предикторами повреждения кардиомиоцитов. Это позволит учитывать указанные факторы для определения референсных значений у данной когорты.

Имеется слабая корреляция между уровнем физического развития и концентрацией MMP1 у детей 12–17 лет, проживающих в условиях арктического климата. Требуется дальнейшее изучение взаимосвязи эхо- и электрокардиографических показателей и уровня матричных металлопротеиназ как маркеров ремоделирования сердца.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Vianello A., Caponi L., Franzoni F., Galetta F., Rossi M., Taddei M. et al. Role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors as potential biomarkers of left ventricular remodeling in the athlete's heart. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117(4): 157–164. DOI: 10.1042/CS20080278
2. Abouzaki N., Abbotte A. Causes and prevention of ventricular remodeling. *American college of cardiology* 2016. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/07/21/07/28/causes-and-prevention-of-ventricular-remodeling-after-mi> / Ссылка активна на 16.12.2022.
3. Carrick-Ranson G., Spinale F.G., Bhella P.S., Sarma S., Shibata S., Fujimoto N. et al. Plasma matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs and aging and lifelong exercise adaptations in ventricular and arterial stiffness. *Exp Gerontol* 2019; 123: 36–44. DOI: 10.1016/j.exger.2019.05.004
4. Bonnema D.D., Webb C.S., Pennington W.R., Stroud R.E., Leonardi A.E., Clark L.L. et al. Effects of Age on Plasma Matrix Metalloproteinases (MMPs) and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases (TIMPs). *J Card Fail* 2007; 7(13): 530–540. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.04.010
5. Евдокимова Н.Е., Цыганкова О.В., Латынцева Л.Д. Синдром повышенной креатинфосфокиназы как диагностическая дилемма. *РМЖ* 2021; 2: 18–25. [Evdokimova N.E., Cygankova O.V., Latynceva L.D. Elevated creatine phosphokinase syndrome as a diagnostic dilemma. *RMZh* 2021; 2: 18–25. (in Russ.)]
6. Чаулин А.М., Дуляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1. *Клиническая практика* 2020; 11(3): 75–84. [Chaulin A.M., Dupljakov D.V. Biomarkers of acute myocardial infarction: diagnostic and prognostic value. Part 1. *Klinicheskaya praktika* 2020; 11(3): 75–84. (in Russ.)]
7. Руженцова Т.А., Милейкова Е.И., Моженкова А.В., Новоженнова Ю.В., Кобызева О.М., Дубравицкий В.А. и др. Значение повышения МВ-креатинкиназы при различной экстракардиальной патологии. *Лечащий врач* 2018; 10: 80–83. [Ruzhencova T.A., Milejkova E.I., Mozhenkova A.V., Novozhenova Yu.V., Kobyzeva O.M., Dubravickij V.A. et al. The importance of increasing MB-creatin kinase in various extracardial pathologies. *Lechashhii vrach* 2018; 10: 80–83. (in Russ.)]
8. Чаулин А.М., Дуляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал* 2020; 25(4S): 55–61. [Chaulin A.M., Dupljakov D.V. Increased natriuretic peptides, not associated with heart failure. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* 2020; 25(4S): 55–61. (in Russ.)]
9. Суханова Г.А., Терентьева А.А., Кувшинов Н.Н. Роль матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в развитии осложнений при заболевании почек у детей. *Бюллетень сибирской медицины* 2015; 14(3): 35–39. [Suhanova G.A., Terent'eva A.A., Kuvshinov N.N. The role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the development of complications of kidney disease in children. *Byulleten' sibirskoi meditsiny* 2015; 14(3): 35–39. (in Russ.)]
10. Ким Л.Б., Русских Г.С., Пуяттина А.Н., Цыпышева О.Б. Возрастная динамика содержания матричных металлопротеиназ (ММП-1, -2, -3, -9) и тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ (ТИМП-1, -2, -4) в плазме крови у жителей Европейской части Арктической зоны Российской Федерации. *Успехи геронтологии* 2018; 31(2): 223–230. [Kim L.B., Russkikh G.S., Pujtatina A.N., Cypysheva O.B. Age dynamics of the content of matrix metalloproteinases (MMP-1, -2, -3, -9) and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP-1, -2, -4) in blood plasma in residents of the European part of the Arctic zone of the Russian Federation. *Uspekhi gerontologii* 2018; 31(2): 223–230. (in Russ.)]
11. Oikonen M., Wendelin-Saarenhovi M., Siitonen N., Sainio A., Juonala M., Kahönen M. et al. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 4 (TIMP4) in a population of young adults: relations to cardiovascular risk markers and carotid artery intima-media thickness. *The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72(7): 540–546. DOI: 10.3109/00365513.2012.704065
12. Бершова Т.В., Баканов М.И., Смирнов И.Е., Санфиорова В.М., Корнеева И.Т., Поляков С.Д., Соловьева Ю.В. Изменения функционального состояния сосудистого эндотелия у юных спортсменов различной квалификации. *Российский педиатрический журнал* 2016; 19(1): 14–19. [Bershova T.V., Bakanov M.I., Smirnov I.E., Sanfirova V.M., Korneeva I.T., Poljakov S.D., Solov'eva Yu.V. Changes in the functional state of the vascular endothelium in young athletes of various qualifications. *Rossiiskii pediatrikii zhurnal* 2016; 19(1): 14–19. (in Russ.)]

Поступила: 31.10.22

Received on: 2022.10.31

### Конфликт интересов:

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

### Conflict of interest:

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

## Организация помощи новорожденным с врожденными пороками развития в Московской области

Н.Ф. Щапов<sup>1</sup>, Е.С. Кешишян<sup>1,2</sup>, Е.В. Екимовская<sup>3</sup>, Т.Н. Мельник<sup>4</sup>, Д.А. Пыхтеев<sup>5</sup>

<sup>1</sup>АО «Ильинская больница», Красногорск, Россия;

<sup>2</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ МО «Московский областной центр охраны материнства и детства», Люберцы, Россия;

<sup>5</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

## Organization of medical care for newborns with congenital malformations in the Moscow Region

N.F. Shchapov<sup>1</sup>, E.S. Keshishyan<sup>1,2</sup>, E.V. Ekimovskaya<sup>3</sup>, T.N. Melnik<sup>4</sup>, D.A. Pykhteev<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Russia;

<sup>2</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Moscow Regional Center for Maternity and Childhood Healthcare, Lybertsy, Russia;

<sup>5</sup>Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

Младенческая смертность как лакмусовая бумага отражает уровень развития медицины страны. Активное развитие детского здравоохранения позволило в значительной степени снизить этот показатель, но при этом изменилась структура и вклад врожденных пороков развития стал более значительным, чем 10–15 и тем более 40 лет назад. Новые реалии бросят новые вызовы профессиональному сообществу как в медицинском, так и в организационном и законодательном планах. Представляем действующую систему организации помощи детям с врожденными пороками развития, реализованную в Московской области. Система включает акушерскую службу (скрининг пороков развития, экспертное обследование и пренатальное консультирование, родоразрешение в специализированном перинатальном центре), неонатальную, детскую хирургическую (пренатальное консультирование, оказание хирургической помощи в родильном зале, коррекция пороков развития в периоде новорожденности, последующее этапное лечение и наблюдение) и педиатрическую службы. Предложенный алгоритм направлен на снижение вероятности рождения ребенка с недодиагностированным или летальным пороком, предупреждение неконтролируемого развития критического состояния, обеспечение оптимального и безопасного метода оперативного лечения и тактики послеоперационного ведения. Внедрение такой системы позволит не только снизить младенческую смертность, но и уменьшить инвалидизацию детского населения.

**Ключевые слова:** дети, младенческая смертность, пороки развития, хирургия новорожденных, пренатальный консилиум.

**Для цитирования:** Н.Ф. Щапов, Кешишян Е.С., Екимовская Е.В., Мельник Т.Н., Пыхтеев Д.А. Организация помощи новорожденным с врожденными пороками развития в Московской области. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(1): 123–127. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-123-127

Infant deaths like a litmus paper reflects the level of development of the medical care in the country. The active development of this industry in general and pediatric medicine in particular made it possible to reduce this indicator significantly, but its structure has changed. Now the contribution of congenital malformations has become more significant than 10–15 and even 40 years ago. New reality provides new challenges to the professional community in medical terms as much as in organizational and legislative terms. We present the current system of organizing care for children with congenital malformations, implemented in the Moscow Region, which includes obstetric service (screening for malformations, expert examination and prenatal counseling, delivery in a specialized perinatal center), neonatal, pediatric surgical (prenatal counseling, surgical care in the delivery room, correction of malformations in the neonatal period, subsequent staged treatment and observation) and pediatric services (follow-up observation). The proposed algorithm is aimed at reducing the likelihood of a child being born with an undiagnosed or lethal defect, preventing the uncontrolled development of a critical condition, and providing the most optimal and safe method of surgical treatment and postoperative management tactics. The introduction of such a system will not only reduce infant mortality, but also reduce the disability of the child population.

**Key words:** children, infant deaths, congenital malformations, newborn surgery, prenatal consultation.

**For citation:** Shchapov N.F., Keshishian E.S., Ekimovskaya E.V., Melnik T.N., Pykhteev D.A. Organization of medical care for newborns with congenital malformations in the Moscow Region. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2023; 68:(1): 123–127 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-123-127

Младенческая смертность служит показателем уровня развития страны, медицины и основным критерием, по которому мы можем судить о том, что наша система здравоохранения в неонатологии и педиатрии эффективна, достаточна и способна справляться с задачами, которые перед ней поставлены. В структуре младенческой смертности вро-

жденные пороки развития занимают одну из лидирующих позиций [1]. Следовательно, организация хирургической помощи новорожденным напрямую влияет на ее снижение.

Почему же врожденные пороки развития стали играть такую значительную роль в младенческой смертности? Современные достижения медицины позво-

лили перешагнуть эволюционные механизмы защиты от рождения «порочных» детей. Подготовка супружеской пары к наступлению беременности, экстракорпоральное оплодотворение, динамическое специализированное наблюдение за течением беременности, сохранение беременности при угрозе ее прерывания — все это привело не только к демографическому росту, но и к тому, что нарушились механизмы, которые были направлены на то, чтобы не рождались дети с врожденными пороками развития. При этом современные экологические и техногенные влияния увеличивают риск развития врожденных пороков и генетических заболеваний. За последние 40 лет детская смертность в Российской Федерации снизилась на 77%, но относительный вклад врожденных пороков развития, количество накопленных генетических ошибок увеличились и стали занимать, по данным различных авторов, от 10–15 до 20–22% от всех причин смертности [2–4].

Снижение младенческой смертности — это комплексная задача государственного значения. Для полноценного лечения таких детей недостаточно только компетенций врача и доступности дополнительного образования, здесь есть экономические, социальные, логистические аспекты, от которых зависит весь организуемый процесс.

Пороки развития, находящиеся в рамках компетенции детского хирурга, которые могут приводить к летальным исходам в периоде новорожденности, — это пороки развития диафрагмы, передней брюшной стенки, желудочно-кишечного тракта, приводящие к нарушению проходимости на различных уровнях кишечной трубки. При этом отдельно стоит выделить атрезию пищевода, поскольку порок затрагивает как пищеварительный тракт, так и дыхательные пути [5].

© Коллектив авторов, 2023

**Адрес для корреспонденции:** Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. отдела неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева; зам. гл. врача по педиатрии Ильянской больницы, ORCID: 0000–0001–6268–7782

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Щапов Николай Федорович — к.м.н., ведущий детский хирург детской службы торакоабдоминальной хирургии и экстренной хирургической помощи Ильянской больницы, ORCID: 0000–0002–0036–0546  
e-mail: n.f.shchapov@gmail.com

143421 Московская область, г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, кор. 2

Екимовская Екатерина Викторовна — к.м.н., врач детский хирург, ст. науч. сотр. лаборатории научных основ торакоабдоминальной хирургии Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей, ORCID: 0000–0001–5098–2266

119991 Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

Мельник Татьяна Николаевна — д.м.н., гл. врач Московского областного центра охраны материнства и детства, ORCID: 0000–0002–3064–3686  
140014 Люберцы, Октябрьский пр-т, д. 338 А

Пыхтеев Дмитрий Анатольевич — к.м.н., доц., рук. отделения детской хирургии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, ORCID: 0000–0001–7432–7004  
129110 Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Эффективность хирургического лечения и общее состояние здоровья ребенка, а в дальнейшем и качество его жизни определяется временем от принятия решения о том, что ребенок должен получить хирургическую помощь, до получения этой помощи. Если ребенок рождается с пороком развития желудочно-кишечного тракта, но без яркой клинической картины, как при некоторых вариантах непроходимости кишечника, то врач-неонатолог или педиатр (с учетом ранней выписки ребенка вся картина неблагоприятия может разворачиваться в домашних условиях) может недооценить минимальные клинические проявления и отнести к такому ребенку как к обычному, здоровому новорожденному, продолжать подбор энтерального питания при его безуспешности (срыгивания, отсутствие стула) и расценивать это как адаптационные моменты, не исключая опасную хирургическую патологию. С этого момента начинается потеря драгоценного времени. Здесь мы можем еще раз акцентировать внимание на главном постулате неонатологии и педиатрии: при росте и развитии младенца существует множество пограничных состояний, связанных с его адаптацией и морфофункциональной незрелостью, но эти состояния являются «диагнозами исключения» всех рисков аналогичных проявлений, связанных с тяжелой, острой патологией.

Казалось бы, все давно разработано в виде протоколов осмотра и алгоритмов ведения новорожденного, но ошибки все еще нередки. Достаточно часто пропускают атрезию ануса и атрезию пищевода за счет банального нарушения протокола осмотра новорожденного ребенка неонатологом сразу после рождения: посмотреть на анус, завести зонд в желудок, увидеть самостоятельное мочеиспускание. В тот момент, когда этот протокол начинает нарушаться, начинают появляться пропущенные пороки. Случаев, когда детям с атрезией пищевода и трахеопищеводным свищем в связи со срыгиванием, отсутствием прибавки массы и частым плачем старательно подбирают питание, меняют смеси, обследуют в целях выявления лактазной недостаточности и непереносимости белка, к сожалению, много. В итоге у ребенка развивается тяжелая химическая аспирационная пневмония и даже после постановки диагноза хирургическое лечение становится крайне затрудненным из-за общего тяжелого состояния; и в какие сроки и какой ценой будет достигнуто выздоровление, уже неизвестно.

Пороки развития передней брюшной стенки обычно хорошо видны при осмотре, исключение составляет омфалоцеле малого размера, когда в оболочки пуповины выходит петля кишки. Проблема может возникнуть при отсечении пуповины и травмировании кишки. При этом возможно кровотечение, каловый перитонит и угрожающая жизни ситуация. В настоящее время отсечение пуповины категорически запрещено. Ребенок может быть выписан домой с наложенной скобой,



педиатр наблюдает за самопроизвольным отпадением пуповинного остатка. При его сохранении к 15-му дню жизни необходима консультация хирурга.

В настоящее время тактика оказания хирургической помощи новорожденным с пороками развития отражена в протоколах и утверждена клиническими рекомендациями Минздрава РФ, которые активно внедряются в различных регионах страны, функционируют в Москве (НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова), в перинатальных центрах Санкт-Петербурга и Екатеринбурга и т.д. [6]. С 2007 г. они действует и в Московской области с добавлениями и уточнениями с учетом логистики и структуры региона.

Первый компонент в этой схеме — женская консультация, скрининговое обследование беременных женщин, при котором выполняется ультразвуковое исследование в четко регламентированные сроки, выявляется или предполагается порок развития. Затем женщина должна быть направлена в экспертный диагностический центр, где ей проводится весь комплекс диагностических мероприятий, включая генетические исследования, ультразвуковое, в некоторых ситуациях магнитно-резонансная томография для верификации диагноза. Если диагноз подтвержден, определяется дальнейшая тактика.

Второй компонент — пренатальный консилиум. Он состоит из акушера-гинеколога, генетика и профильного хирурга, нейрохирурга, кардиохирурга — специалиста, в чьей компетенции находится выявленный порок. Этот перинатальный консилиум решает, насколько выявленный порок подлежит коррекции, когда лучше провести оперативное вмешательство (внутри- или внеутробно), насколько плод/ребенок жизнеспособен и каков риск неблагоприятных исходов для жизни и развития ребенка. По совокупности данных консилиум предлагает супружеской паре сохранение или прерывание беременности. Решение о пролонгировании беременности — это законодательно гарантированное право супружеской пары.

Есть три юридически допустимых варианта решения. Первый вариант: порок корригируемый, супружеская пара понимает, что ребенка можно вылечить, и сохраняет беременность. Второй вариант: порок не корригируемый, супружеская пара принимает решение о том, что нужно эту беременность прервать, собственно, в обоих случаях пара принимает сторону консилиума.

Самый сложный вопрос — это инвалидизирующие пороки, т.е. напрямую не приводящие к смерти ребенка, но на современном уровне развития медицины позволяющие лишь поддерживать витальные функции, а возможность и эффективность реабилитации и, соответственно, дальнейшая социализация его жизни не определена. Супружеская пара, понимая все сложности, с которыми ей придется столкнуться и тем более с которыми придется жить их

ребенку, прерывает эту беременность либо все же сохраняет ее, и тогда дальнейшая работа будет проходить в соответствии с положениями Протокола оказания помощи новорожденному ребенку.

Третий вариант — супружеская пара не хочет иметь больного ребенка, даже несмотря на то что пренатальный консилиум определяет курбельность порока и высокий шанс благоприятного исхода до полного выздоровления. До 22-й недели беременности пара имеет право на такое решение, но прерывание беременности будет классифицироваться не по медицинским, а по социальным показаниям и зачастую пренатальный консилиум отказывает в прерывании на этом основании, даже если семья не хочет пролонгировать беременность [7].

Если супружеская пара принимает решение о пролонгировании беременности, следующий этап в нашей схеме представлен специализированным роддомом — перинатальным центром, который имеет большой опыт ведения беременности и родоразрешения при пороках развития, имеет в своем составе неонатальную реанимацию и может оказать полноценную помощь новорожденному на всех этапах перинатального периода, включая хирургическую помощь, или располагается в непосредственной шаговой доступности с многопрофильной детской больницей, как это сделано в Московской области. Своевременный выбор правильной неонатальной тактики и постоянное наблюдение хирургом при пороке развития позволяют создать условия для того, чтобы ребенок был прооперирован в максимально стабильном состоянии и в оптимальные сроки, избежав негативных влияний при транспортировке. Немаловажный компонент в этой схеме именно многопрофильный детский стационар с возможностью проведения широкого круга хирургических вмешательств — полостные операции, нейрохирургические, кардиохирургические — в зависимости от порока развития у ребенка, а также лечения в послеоперационном периоде с привлечением педиатров для подготовки ребенка к выписке домой.

Следующий этап, наименее функционирующий в настоящее время в связи с отсутствием соответствующих регламентирующих документов для развития этой службы, — амбулаторные отделения последующего наблюдения, в которых ребенка можно длительно вести, наблюдать и индивидуально подбирать терапию, реабилитацию, чтобы избежать возможной инвалидизации. Возможно, эту функцию могут выполнять общие поликлинические отделения, но тогда требуется обеспечить возможность врачам оперативно консультироваться с профильными специалистами.

Один из клинических примеров эффективности выбранного нами алгоритма — это успешное лечение ребенка с двусторонним гидротораксом на фоне неиммунной водянки плода. На этапах женской консультации у ребенка на достаточно поздних сроках

был выявлен гидроторакс с двух сторон. В принципе, такая ситуация встречается при неиммунной водянке плода и чаще всего к моменту рождения ребенка гидроторакс самостоятельно разрешается. Беременная была направлена в экспертный диагностический центр, диагноз был подтвержден, проблема была обсуждена на пренатальном консилиуме, дополнительных пороков выявлено не было, срок гестации был больше 30 нед, поэтому ни о каких вариантах прерывания речи уже быть не могло. Женщина была госпитализирована заблаговременно в перинатальный центр, было проведено полноценное обследование перед родами и при плановом кесаревом сечении в родильном зале находилась бригада хирургов. После того как ребенок был извлечен, ему сразу были установлены дренажи в плевральные полости, налажено адекватное дренирование, что позволило в течение 2–3 дней расправиться легочной ткани и обеспечить адекватную вентиляцию у ребенка. В дальнейшем, когда истечение жидкости прекратилось, дренажи были удалены и ребенок был выписан домой без проблем. Казалось бы, все логично и просто, однако за предшествующий описанному случаю год в статистической отчетности есть случаи смерти новорожденных с аналогичной патологией при их рождении в роддомах второго уровня и поздней постановке дренажей.

Преимущества данного алгоритма ведения новорожденных с пороками развития:

1) преемственность службы, включая женскую консультацию, ультразвуковую диагностику, акушерство, неонатологию, хирургию и педиатрию;

2) понимание значения для врачей и населения скрининговых ультразвуковых обследований с обязательным соблюдением сроков;

3) развитие института пренатальных консилиумов позволит улучшить качество работы на каждом этапе, сформирует и закрепит идею командной работы в родовспоможении и значительно повысит ответственность за принятие решение или консультирование пациента всеми участниками пренатального консилиума;

4) увеличение внутриутробно выявляемых пороков развития, оценка жизнеспособности ребенка позволяют своевременно прерывать неблагоприятные беременности, что влияет на снижение младенческой смертности, снижает нагрузки на неонатальные реанимации, затраты на выхаживание таких детей, уменьшает бремя общества по содержанию инвалидов;

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кирилочев О.К., Китиашвили И.З., Тарасова З.Г. Перинатальные заболевания как ведущая причина летальных исходов у детей. Лечащий врач 2019;9: 46–51. [Kirilochev O.K., Kitiashvili I.Z., Tarasova Z.G. Perinatal diseases as the main cause of fatal outcomes in children. Le-

5) при корригируемых пороках позволяет контролировать динамику развития плода и влиять на решение акушеров о сроках и способах родоразрешения. Например, при гастрошизисе может быть ущемление петель кишечника в узком дефекте передней брюшной стенки или при тератоме крестцово-копчиковой области может возникнуть синдром обкрадывания за счет сброса большого количества крови в тератому. Это может нарушить рост и развития плода, а в критических вариантах привести к антенатальной гибели плода. В этой ситуации неонатологи и хирурги могут обосновать для акушеров показания и необходимость преждевременного родоразрешения. Возможна и обратная ситуация. Так, существует мнение (доказанно ошибочное) о том, что если при ультразвуковом исследовании определяются критические расширения собирательной системы почек или большие кисты яичника, то они могут внутриутробно разорваться и ребенок может погибнуть. Напротив, такую беременность нужно пролонгировать и родоразрешать в срок, чтобы у ребенка к моменту рождения не было других проблем, связанных с его недоношенностью, незрелостью, и сразу сосредоточиться на хирургическом решении проблемы.

За счет концентрации таких детей в выделенных специализированных учреждениях появляется возможность научного изучения тактики ведения ребенка с пороком развития в неонатальном периоде, хирургической коррекции, интенсивной терапии, последующего педиатрического ведения с определением вариантов исходов, разработки методов комплексной реабилитации для максимального сохранения качества жизни и полноценной социализации ребенка.

## Заключение

Таким образом, данный алгоритм направлен на снижение вероятности рождения ребенка с недиагностированным или летальным пороками, а также на то, чтобы возможность развития критического состояния у новорожденного была максимально прогнозируемым и контролируемым процессом. Выбор хирургической тактики, метода оперативного лечения и послеоперационного ведения в этих условиях становится взвешенным, рациональным, безопасным и эффективным. В итоге внедрение такой системы приведет не только к снижению младенческой смертности, но и к уменьшению инвалидности среди детского населения.

chashchiy vrach 2019; 9: 46–51. (in Russ.)] DOI: 10.26295/OS.2019.51.48.010

2. ВОЗ. Европейский портал информации здравоохранения. Младенческая смертность, на 1000 живорожденных (Линейный график) [WHO. European Health In-

formation Gateway. Infant deaths per 1000 live births (Line chart). (in Russ.)] Доступно по: <https://gateway.euro.who.int/ru/hfa-explorer/> — zqC17HjNH6 / Ссылка активна на 26.09.2022

3. Крючко Д.С., Рюмина И.И., Чельшева В.В., Соколова Е.В., Байбарина Е.Н. Младенческая смертность вне лечебных учреждений и пути ее снижения. Вопросы современной педиатрии 2018; 17(6): 434–441. [Kryuchko D.S., Ryumina I.I., Chelysheva V.V., Sokolova E.V., Baibarina E.N. Infant out-of-hospital mortality and ways to reduce it. Voprosy sovremennoi pediatrii 2019; 17(6): 434–441. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v17i6.1973
4. Исакова П.В. Анализ распространенности, структуры и факторов риска младенческой смертности в Российской Федерации. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2017; 5–6: 43–54. [Isakova P.V. Analysis of prevalence, structure and risk factors of infant mortality in the Russian Federation. Problemy standartizacii v zdravooohranenii 2017; 5–6: 43–54. (in Russ.)]
5. Мельникова Н.И., Острейков И.Ф., Строгонов И.А., Павлова Д.Е., Харитонов Г.Д., Венгерская Г.В. и др. Причины летальности и тяжести состояния новорожденных детей с пороками развития. Анестезиология и реаниматология 2014; 59(5): 70–73. [Mel'nikova N.I., Ostreikov I.F., Strogonov I.A., Pavlova D.E., Kharitonova G.D., Vengerskaya G.V. et al. Causes of mortality and severity in newborns with in-born defects. Anesteziologiya i reanimatologiya 2014; 59(5): 70–73. (in Russ.)]
6. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"» (Зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2020 № 60869) [Order of the Ministry of Health of Russia dated 10.10.2020 N 1130n «On approval of the procedure for the provision of medical care in the profile» Obstetrics and Gynecology «(registered in the Ministry of Justice of Russia 12.11.2020 N 60869) (in Russ.)]
7. Щанов Н.Ф. Бесправный плод. StatusPraesens. Педиатрия и неонатология 2021; 1(84): 37–45. [Shchapov N.F. Unmanned fetus. Status Praesens. Pediatriya i neonatologiya 2021; 1(84): 37–45. (in Russ.)]

Поступила: 06.10.22

Received on: 2022.10.06

*Конфликт интересов:*

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

*Conflict of interest:*

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

## Отдаленные последствия противоопухолевой терапии в практике нефролога: описание серии случаев

М.Е. Аксенова<sup>1</sup>, С.Л. Морозов<sup>1</sup>, М.В. Шумихина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;  
<sup>2</sup>ГБУ «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова», Москва, Россия

## Long-term effects of antitumor therapy in nephrology practice: case series

M.E. Aksenova<sup>1</sup>, S.L. Morozov<sup>1</sup>, M.V. Shumikhina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;  
<sup>2</sup>Filatov Children's City Hospital, Moscow, Russia

Выживаемость детей с онкологическими заболеваниями при некоторых заболеваниях и локализованных стадиях значительно увеличилась за последние годы. Однако приблизительно 40% пациентов сталкиваются с развитием отдаленных последствий противоопухолевой терапии. Факторами риска развития поздних ренальных осложнений служат возраст младше 5 лет на момент начала специфического лечения; предшествующая патология почек; высокие кумулятивные дозы химиопрепаратов и лучевой терапии; объем оперативного вмешательства, включая невротомию. Прогнозировать индивидуальные отдаленные эффекты терапии в настоящее время невозможно. По этой причине Международная онкологическая группа предлагает включать всех детей, получивших специфическую противоопухолевую терапию, в группу риска развития отдаленных осложнений, и в отсутствие симптомов и указаний на нарушение функции и/или наличия структурных изменений почек проводить ежегодное обследование пациентов в следующем объеме: определение уровня артериального давления, исследование общего анализа крови и мочи, уровня креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция, фосфора, магния, щелочной фосфатазы в крови. В статье представлено описание клинических случаев развития двустороннего уретерогидронефроза, реноваскулярной гипертензии, синдрома Фанкони и постлучевого нефросклероза у детей в различные интервалы (от 8 мес до 8 лет) от окончания специфического противоопухолевого лечения.

**Ключевые слова:** дети, детская онкология, терапия рака, ренальные осложнения, нефротоксичность, лучевая терапия.

**Для цитирования:** Аксенова М.Е., Морозов С.Л., Шумихина М.В. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии в практике нефролога: описание серии случаев. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2023; 68:(1): 128–132. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-128-132

The survival rate among children with cancer was significantly improved in recent years. About 40% of these patients, however, suffer from late complications of anticancer treatment. Risk factors of late kidney impairment include beginning of specific treatment before the age of 5 years; pre-existing kidney pathology; high cumulative dose of chemotherapy agents and radiation; surgery, including neurotomy. It is currently impossible to predict individual long-term effects of therapy. For this reason, the International Cancer Group suggests that all children who have undergone specific antitumor therapy be included in the risk group for the development of long-term complications, and to follow up asymptomatic patients surviving cancer without kidney function and structure impairment with at least yearly monitoring of blood pressure, blood count, urinalysis, serum creatinine, urea, K, Na, Ca, P, Mg, alkaline phosphatase. We described the spectrum of kidney diseases including ureterohydronephrosis, renovascular hypertension, Fanconi syndrome, and postradiation nephrosclerosis manifested from 8 months to 8 years after specific antitumor treatment.

**Key words:** children, children oncology, cancer treatment, kidney complications, nephrotoxicity, radiotherapy.

**For citation:** Aksenova M.E., Morozov S.L., Shumikhina M.V. Long-term effects of antitumor therapy in nephrology practice: clinical cases. *Ros Vestn Perinatol i PEDIATR* 2023; 68:(1): 128–132 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-128-132

**В**ывиаемость детей с онкологическими заболеваниями при некоторых заболеваниях и локализованных стадиях значительно увеличилась за последние годы [1]. Однако современные методы не позволяют избежать риска развития отдаленных побочных эффектов лечения [2]. Нефротоксичность — одно из таких осложнений. Отдаленные нефрологические последствия могут быть обуслов-

лены наличием предшествующих заболеваний почек и коморбидных состояний, эффектами противоопухолевой терапии: вторичная олигонефрония вследствие туморнефрэктомии, интраоперационной травматизации или лучевого повреждения почек, острые повреждения почек в процессе лечения, лучевой нефрит, нарушения уродинамики (опухолевая обструкция, интраоперационная травматизация

© Коллектив авторов, 2023

**Адрес для корреспонденции:** Аксенова Марина Евгеньевна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела наследственных и приобретенных болезней почек, врач-нефролог консультативно-диагностического отделения Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-3699-1884  
 e-mail: maksyonova@pedklin.ru

Морозов Сергей Леонидович — к.м.н., ст. науч. сотр. отдела наслед-

ственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0942-0103

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Шумихина Марина Владимировна — к.м.н., врач-нефролог отделения урологии Детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова, ORCID: 0000-0002-1974-8241

123001 Москва, ул. Садово-Кудринская, д. 15



мочевыводящих путей, нарушение иннервации тазовых органов, спаячная болезнь). Педиатру и нефрологу важно помнить, что «нефрологический статус» пациентов, перенесших противоопухолевое лечение, может меняться в динамике.

Представляем спектр нефроурологических и сосудистых осложнений у детей, которые развились после окончания специфической терапии. Сбор информации осуществлен в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации, клинические примеры публикуются с письменного согласия родителей пациентов. Расчетную скорость клубочковой фильтрации у пациентов определяли по формуле Shwartz bedside (норма 90–140 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

**Клинический случай №1.** Мальчик 10 лет обследован в связи с остро возникшими фебрильной лихорадкой, абдоминальным синдромом. При осмотре экстраренальные проявления отсутствовали, артериальное давление на руках 110/65 мм рт.ст., диурез сохранен; отмечались болезненность в мезогастральной области при пальпации и положительный синдром Пастернацкого с двух сторон. По лабораторным данным, у ребенка отмечались повышение количества лейкоцитов ( $18 \cdot 10^9/\text{л}$ ), СОЭ (50 мм/ч; норма  $\leq 16$  мм/ч), С-реактивный белок (40 мг/л; норма  $\leq 5$  мг/л), лейкоцитурия (200 в п/зр.) и протеинурия (0,5 г/л); расчетная скорость клубочковой фильтрации 116 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек выявлено расширение лоханок до 25 мм, чашечек всех групп до 11–13 мм, обеих почек и верхней трети мочеточника справа до 12 мм; утолщение стенки лоханки правой почки. По данным экскреторной урографии отмечено нарушение выделительной функции почек, больше справа (рис. 1).

Известно, что 8 мес назад пациент закончил комбинированную терапию по поводу ВСОР-саркомы III поясничного позвонка, T4AT0M0 IA стадия (AJCC), включавшую химиотерапию по протоколу Euro EWING 2012 (винкристин 2 мг/м<sup>2</sup>, доксорубицин 75 мг/м<sup>2</sup>, ифосфамид 2 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфан 9 г/м<sup>2</sup>, этопозид 500 мг/м<sup>2</sup>; указаны курсовые дозы), спондилэктомию с эндопротезированием позвонка L<sub>III</sub>, локальную лучевую терапию (СОД 54 Гр). При ультразвуковом исследовании почек на момент окончания лечения патология не выявлена.

Ребенку был поставлен диагноз: «обструктивный пиелонефрит. Вторичный уретерогидронефроз, двусторонний. Стеноз средней трети правого мочеточника», назначена антибактериальная терапия, проведено стентирование правого мочеточника.

**Клинический случай №2.** Девочка 9 лет поступила с жалобами на высокое артериальное давление. В возрасте 1 года у ребенка диагностирована нейробластома забрюшинного пространства слева с интраспинальным распространением на уровне Th<sub>x</sub>–L<sub>II</sub> позвонков, IV стадия. В связи с компрес-

сией спинного мозга проведена экстренная костнопластическая ламинотомия с удалением экстрадуральной опухоли спинного мозга, с последующей химиотерапией по протоколу NB-2004 (винкристин 1,5 мг/м<sup>2</sup>/сут, цисплатин мг/м<sup>2</sup>/сут, этопозид 100 мг/м<sup>2</sup>/сут, дакарбазин 200 мг/м<sup>2</sup>/сут, ифосфамид 1500 мг/м<sup>2</sup>/сут, циклофосфан 100 мг/м<sup>2</sup>/сут, доксорубицин 30 мг/м<sup>2</sup> сут), удалением опухоли забрюшинного пространства и заднего средостения, лучевой терапией на область остаточной опухоли (СОД 35 Гр). В связи с постоперационным венозным тромбозом и инфарктом левой почки через 2 мес после туморэктомии в возрасте 2 лет ребенку была проведена левосторонняя нефрэктомия. Симптоматическое повышение артериального давления до 180/120 мм рт.ст. у ребенка зафиксировано через 6 лет после окончания противоопухолевой терапии.

При обследовании: физическое развитие девочки среднее с дефицитом массы тела (рост 127 см, 25–50%; масса тела 22 кг, 10–25%), артериальное давление на руках 140/80 мм рт.ст., на ногах 158/90 мм рт.ст., периферическая пульсация сохранна, диурез 900 мл/сут (1,02 л/м<sup>2</sup>); клинический анализ крови и мочи, кислотно-основное состояние и электролиты крови в норме (рН 7,4; HCO<sub>3</sub> 28 ммоль/л; калий 4,5 ммоль/л; натрий 140 ммоль/л), расчетная скорость клубочковой фильтрации составила 69 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Были исключены гиперкортицизм, гипертиреоз, первичный гиперальдостерон-



Рис. 1. Экскреторная урограмма: сохранение контрастного вещества в лоханках обеих почек на 40-й минуте исследования.  
Fig. 1. Excretory urography: preservation of contrast in the pelvises of both kidneys at 40 min of the study.

низм, ренинома и рецидив нефробластомы: кортизол 10,5 мкг/л (норма 3,7–19,4 мкг/л), тиреотропный гормон 2,45 мкМЕ/мл (норма 0,36–5,57 мкМЕ/мл), тироксин 12,16 пмоль/л (норма 9,04–14,37 пмоль/л), альдостерон 155,4 пг/мл (норма 12–340 пг/мл), ренин 4,98 нг/мл (норма 0,8–5 нг/мл), альдостерон:ренин 31,1 пг/мл:нг/мл (норма <50 пг/мл:нг/мл), нейрон-специфическая энолаза 15 нг/мл (норма <20 нг/мл). Ребенок имел стабильную артериальную гипертензию, учитывая данные суточного мониторинга артериального давления (среднее артериальное давление днем 154/109 мм рт. ст., ночью 132/93 мм рт. ст.), гипертрофию миокарда левого желудочка по эксцентрическому типу по данным эхокардиографии (индекс массы миокарда левого желудочка 39,9 мг/м<sup>2,7</sup>, >95%), относительная толщина стенки миокарда левого желудочка 0,33 (норма <0,42) без нарушения систолической функции (фракция выброса по Teicholz 63,1%). По данным ультразвукового исследования, размеры правой почки увеличены (7,6×4,5×4,5 см; объем 71,1 см<sup>3</sup> или 87,5 см<sup>3</sup>/м<sup>2</sup>, 90%), дифференцировка паренхимы снижена; в ходе доплерографии почечных сосудов был предположен стеноз правой почечной артерии. Ребенку была проведена реноангиография (ДКБ им. Н.И. Филатова), подтвердившая сужение почечной артерии (рис. 2) и выполнена баллонная ангиопластика правой почечной артерии.

Окончательный диагноз пациента: «артериальная гипертензия 2-й степени, реноваскулярная: стеноз правой почечной артерии. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Хроническая болезнь почек II стадии». В настоящее время ребенок получает антигипертензивную терапию.

**Клинический случай №3.** Мальчик 8 лет обследован в связи со стойкими глюкоз- и протеинурией на протяжении года. В возрасте 5 лет у ребенка была диагностирована экстраскелетная саркома Юинга левой стопы, стадия T3N0M0, проведены резекция опухоли, неоадьювантная и адьювантная химиотерапия по протоколу Euro EWING 2008, ампутация левой стопы и плюсны по Шарпу. На момент обследования физическое развитие ребенка соответствовало возрасту (масса 25 кг, 50%; рост 131 см, 75 %о), отеков не отмечалось, артериальное давление 90/50 мм рт.ст. Лабораторное обследование выявило признаки синдрома Фанкони: непостоянная полиурия (диурез 0,9–2,8 л/м<sup>2</sup>/сут), глюкозурия (30 ммоль/л), протеинурия (0,2 г/л) за счет β<sub>2</sub>-микроглобулинурии (26,5 мг/л; норма <0,2 мг/л), фосфатурия (фосфор крови 1,1 ммоль/л, норма 0,8–1,5 ммоль/л; ТmP 0,95 ммоль/л; норма 0,97–1,64 ммоль/л), урикозурия (FE<sub>ur</sub> 21%; норма <10%), и снижение фильтрационной функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации 85 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); кислотно-основное состояние и электролиты крови были в норме. По данным ультразвукового исследования почки

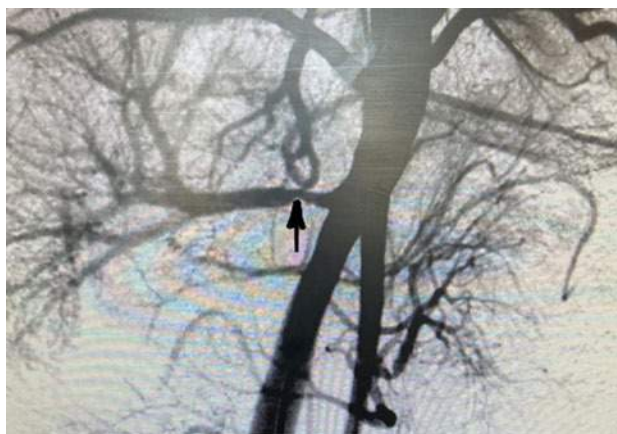


Рис. 2. Ангиограмма: стеноз правой почечной артерии (стрелка).

Fig.2. Angiography: stenosis of the right renal artery (arrow).

возрастных размеров (правая почка 80×34 мм, левая почка 78×35 мм), паренхима повышенной эхогенности, с сохранными дифференцировкой и кровотоком. Установлен диагноз: «хронический тубулоинтерстициальный нефрит, вторичный синдром Фанкони. Хроническая болезнь почек II стадии». Назначена терапия альфакальциололом 0,02 мкг/кг/сут.

**Клинический случай №4.** Девочка 10 лет обследована в связи с уменьшением размеров левой почки, выявленным через 2 года после окончания терапии по протоколу Euro EWING 2008, включая лучевую терапию на зону инициальной опухоли (РОД 1,8 Гр; СОД 45 Гр) по поводу саркомы Юинга брюшинного пространства слева, стадия ПВ T2N0M0, группа высокого риска. На момент обследования физическое развитие ребенка соответствовало возрасту (масса 32 кг, 50%; рост 140 см, 50%), артериальное давление 100/50 мм рт.ст., фильтрационная функция почек была сохранна (скорость клубочковой фильтрации 102 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), мочевого синдрома отсутствовал, экскреция альбумина с мочой 25 мг/л (норма <30 мг/л). По данным ультразвукового исследования размеры левой почки уменьшены (7,4×3,9×3,9 см, V=42,1 см<sup>3</sup>; 37,9 см<sup>3</sup>/м<sup>2</sup>, 3%), ее паренхима истончена, повышенной эхогенности, кровоток ослаблен; правая почка незначительно увеличена (8,2×4,7×4,8 см, V=98 см<sup>3</sup>; 88 см<sup>3</sup>/м<sup>2</sup>, 90%), паренхима не изменена. Реносцинтиграфия с технецием-99М выявила уменьшение размеров, снижение функции левой почки: удельное распределение радиофармпрепарата в левой почке составило 38%, справа — 100% (рис. 3). Окончательный диагноз: «уменьшение левой почки, постлучевое. Хроническая болезнь почек I стадии».

## Обсуждение

Осложнения противоопухолевой терапии манифестировали у пациентов в интервале от 8 мес до 8 лет после окончания лечения и представлены вторичным обструктивным уретерогидронефрозом (стеноз

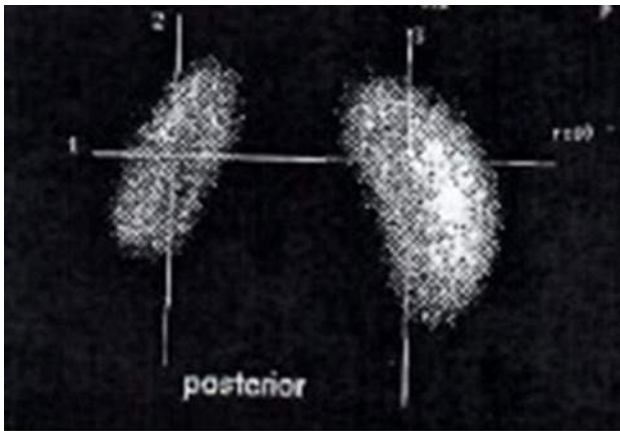


Рис. 3. Реносцинтиграмма с технецием-99М: уменьшение размеров левой почки.

Fig. 3. Renoscintigraphy with Technetium-99M: reduction in the size of the left kidney.

мочеточников в области оперативного вмешательства, лучевой терапии), осложненным пиелонефритом, реноваскулярной артериальной гипертензией и постлучевым нефросклерозом (после локальной лучевой терапии), медикаментозно-индуцированным вторичным синдромом Фанкони.

Частота развития отдаленных ренальных осложнений противоопухолевой терапии варьирует от 0 до 84%, что связано с критериями диагностики дисфункции почек, сроками обследования и гетерогенностью групп пациентов. По данным метаанализа, включившего 13 327 детей и подростков с длительностью катамнеза не менее 1 года после лечения, снижение фильтрационной функции почек имелось у 0–74%, дисфункция почечных канальцев — у 0–63%, протеинурия — у 3,5–84%, артериальная гипертензия — у 0–50% пациентов [3]. Клинически значимое снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации ( $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) в среднем через 23 года наблюдения было выявлено в 2% случаев; у этих пациентов чаще отмечалась артериальная гипертензия, имелась единственная почка, они получили более высокие кумулятивные дозы изофосфамида, препаратов платины и лучевой нагрузки [4]. Известно, что разной степени дисфункция почечных канальцев, индуцированная изофосфамидом, персистирует приблизительно у 1/3 пациентов, в том числе с клинически значимым синдромом Фанкони у 5%; почечный тубулярный ацидоз выявляется у 4% после окончания терапии; фактором риска тубулярных нарушений служит кумулятивная доза изофосфамида более 80 г/м<sup>2</sup> [3, 5, 6]. Индуцированная цисплатином гипермагниурия сохраняется у 30% пациентов на протяжении нескольких лет после завершения терапии [3].

Хирургическое вмешательство и лучевая терапия на область брюшной полости могут приводить к развитию вторичных уропатий, выявляемых у 0,5% пациентов, и повреждению почечных сосудов [7, 8]. Показано, что у 7 детей из 31 ребенка, получив-

шего мультимодальную, включая лучевую терапию по поводу нефробластомы, стеноз почечных артерий и стеноз брюшной аорты развились через 7–12 лет от окончания лечения [8]. Формирование стеноза связывают с рентген-индуцированным прогрессирующим утолщением интимы сосудов с их последующей окклюзией, выявляемой через 5 лет после лучевого воздействия [9]. Лучевой нефрит манифестирует в среднем через 18 мес от окончания радиотерапии и проявляется артериальной гипертензией, протеинурией, снижением клубочковой фильтрации, уменьшением размеров почек с истончением почечной паренхимы вследствие прогрессирующего нефросклероза [10].

Показано, что факторами риска развития отдаленных ренальных осложнений противоопухолевой терапии служат возраст младше 5 лет на момент начала лечения, единственная почка, высокая кумулятивная доза противоопухолевых препаратов (изофосфамид  $>60$  г/м<sup>2</sup>, цисплатина  $>200$  мг/м<sup>2</sup>) и локальной лучевой нагрузки ( $>6$  Гр одной фракцией или  $\geq 12$  Гр фракционно). Однако этого недостаточно, чтобы прогнозировать — кто, когда, какие и какой степени осложнения терапии может иметь. В отсутствие рекомендаций, основанных на доказательной медицине, Европейское общество онкологов и группа по детской онкологии (COG, Children's Oncology group) предлагают относить каждого ребенка, перенесшего противоопухолевую терапию, к группе риска и в отсутствие жалоб и изменений мочевой системы на момент окончания лечения проводить ежегодное обследование пациентов в следующем объеме: измерение артериального давления, исследование клинического анализа крови и мочи, определение креатинина, мочевины, натрия, калия, хлора, кальция, магния, фосфора, щелочной фосфатазы крови; ультразвуковое исследование почек — в случае артериальной гипертензии и изменений лабораторных параметров [11–14]. Дети с установленной нефрологической патологией на момент окончания лечения (единственная почка, снижение функции почек, урологические осложнения, др.) должны наблюдаться согласно соответствующим рекомендациям при данной нозологии [15].

### Заключение

Таким образом, представленные клинические наблюдения и данные литературы показывают, что дети, получавшие противоопухолевую терапию, находятся в группе риска развития отдаленных органных осложнений. Отсутствие признаков нефроурологической патологии на момент окончания лечения не исключает развития заболеваний с течением времени, поэтому пациенты нуждаются в динамическом наблюдении, а родители и врачи должны быть информированы о возможном спектре отдаленных осложнений.



## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Рыков М.Ю. Общенациональная программа по борьбе с онкологическими заболеваниями: детская онкология. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018; 63(5): 6–12. [Rykov M.Yu. The National Cancer Control Program: Pediatric Oncology. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2018; 63(5): 6–12. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2018–63–5–6–12
2. Рыков М.Ю., Менткевич Г.Л. Гемобласты у детей: трудности диагностики. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(6): 81–86. [Rykov M.Yu., Mentkevich G.L. Hemoblastosis in children: difficulties in diagnosis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* 2017; 62(6): 81–86. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–6–81–86
3. Kooijmans E., Bökenkamp A., Tjahjedi N., Tettero J., van Dulmen-den Broeder E., van der Pal H., Veening M. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 3(3): CD008944. DOI: 10.1002/14651858.CD008944.pub3
4. Green D., Wang M., Krasin M., Srivastava D., Onder S., Jay D. et al. Kidney Function after Treatment for Childhood Cancer: A Report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *JASN* 2021; 32(4): 983–993. DOI: 10.1681/ASN.2020060849
5. Skinner R. Late renal toxicity of treatment for childhood malignancy: risk factors, long-term outcomes, and surveillance. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(2): 215–225. DOI: 10.1007/s00467–017–3662-z
6. Sanpakit K., Triwatanawong J., Sumboonnanonda A. Long-term outcome in pediatric renal tumor survivors: experience of a single center. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35(8): 610–613. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3182a06265
7. Elzembely M., Dahlberg A., Pinto N., Leger K., Chow E., Park J. et al. Late effects in high-risk neuroblastoma survivors treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue. *Pediatric Blood Cancer* 2018; 66(1): e27421. DOI: 10.1002/pbc.27421
8. Sutton E., Tong R., Gillis A., Henning T., Weinberg V., Bodington S. et al. Decreased aortic growth and middle aortic syndrome in patients with neuroblastoma after radiation therapy. *Pediatr Radiol* 2009; 39(11): 1194–1202. DOI: 10.1007/s00247–009–1351–1
9. Yang E., Marmagkiolis K., Balanescu D., Hakeem A., Donisan T., Finch W. et al. Radiation-Induced Vascular Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2021; 30(8): 652761. DOI: 0.3389/fcvm.2021.652761
10. Klaus R., Niyazi M., Lange-Sperandio B. Radiation-induced kidney toxicity: molecular and cellular pathogenesis. *Radiat Oncol* 2021; 16(1):43. DOI: 10.1186/s13014–021–01764-y
11. Dieffenbach B., Liu Q., Murphy A., Stein D., Wu N., Madenci A. et al. Late-onset kidney failure in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Eur J Cancer* 2021; 155: 216–226. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.06.050
12. van Kalsbeek R. van der Pal H., Kremer L., Bardi E., Brown M., Effney R. et al. European PanCareFollowUp Recommendations for surveillance of late effects of childhood, adolescent, and young adult cancer. *Eur J Cancer* 2021; 154: 316–328. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.06.004
13. Nada A., Jetton J. Pediatric Onco-Nephrology: Time to Spread the Word-Part II: Long-Term Kidney Outcomes in Survivors of Childhood Malignancy and Malignancy after Kidney Transplant. *Pediatr Nephrol* 2022; 37(6): 1285–1300. DOI: 10.1007/s00467–021–05172-y
14. Children’s oncology group. <https://childrensoncologygroup.org/survivorshipguidelines/> / Ссылка активна на 31.07.2022
15. Хижииков А.В., Рябов А.Б., Поддубный И.В., Шмыров О.С., Трунов В.О., Пименов Р.И. и др. Лапароскопические резекции почек у детей с нефробластомой (обзор литературы). *Детская хирургия. Журнал им. Ю.Ф. Исакова* 2022; 26(2): 87–95. [Khizhnikov A.V., Ryabov A.B., Poddubny I.V., Shmyrov O.S., Trunov V.O., Pimenov R.I. et al. Laparoscopic kidney resections in children with neuroblastoma (a literature review). *Detskaya khirurgiya. Zhurnal im. Yu.F. Isakova* 2022; 26(2): 87–95. (in Russ.)] DOI: 10.55308/1560–9510–2022–26–2–87–95

Поступила: 08.10.22

Received on: 2022.10.08

**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.



# Новые перспективы развития санаторного этапа кардиологической реабилитации детей на евпаторийском курорте

Г.Э. Сухарева

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

## The new prospects for the development of children cardiologic rehabilitation at sanatoriums of Yevpatoria health resort

G.E. Sukhareva

Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

В статье обсуждаются перспективы реабилитации детей с врожденной патологией сердечно-сосудистой системы, в том числе после хирургической коррекции. Доказывается необходимость создания системы физической, психологической и социальной реабилитации больных этой категории на всех этапах оказания медицинской помощи: стационарном, санаторном и диспансерном с учетом основных принципов реабилитации (раннее начало, этапность, комплексность, непрерывность, преемственность между фазами, индивидуализация программы реабилитации и др.). Для достижения оптимальных результатов восстановительного лечения и реабилитации пациентов с врожденными пороками сердца в отдаленном послеоперационном периоде наиболее физиологическим этапом, способствующим улучшению регуляторных процессов деятельности сердца, признан санаторный этап на известных климато-бальнеологических детских курортах Черноморского побережья. При дальнейшей разработке и реализации мероприятий в соответствии с «Перечнем поручений Президента РФ по итогам заседания Координационного совета при Президенте Российской Федерации по реализации Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы» от 31 марта 2017 г. необходимо учесть создание в Республике Крым Всероссийского детского реабилитационного центра для детей с патологией сердечно-сосудистой системы, в том числе для детей, оперированных на сердце.

**Ключевые слова:** дети, врожденные пороки сердца, санаторно-курортная реабилитация.

**Для цитирования:** Сухарева Г.Э. Новые перспективы развития санаторного этапа кардиологической реабилитации детей на евпаторийском курорте. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2023; 68:(1): 133–140. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-133-140

The article discusses the prospects of rehabilitation of children with congenital cardiovascular anomaly, including those after surgery. The author provides evidence that it is essential to create a system of physical, psychological, and social rehabilitation for this category of patients at all stages of medical care: in hospital, at the sanatorium, and during the follow-up, taking into account the basic principles of rehabilitation (an early start, a stage-by-stage approach, coherence, continuity, consistency, individualization of the rehabilitation plan, etc.). The sanatorium treatment at the famous climatic and balneological children's health resorts of the Black Sea coast appears to be the most physiologically relevant stage contributing to the improvement of the regulatory processes of cardiac activity and providing optimal results of restorative treatment and rehabilitation for the young patients with congenital heart defects in the remote postoperative period. The creation of the All-Russian Rehabilitation Center for children with cardiovascular pathology, including children after heart surgery, in the Republic of the Crimea should be considered in the context of the further development and implementation of measures in accordance with the List of Instructions of the President of the Russian Federation following the meeting of the Coordinating Council under the President of the Russian Federation on the implementation of the National Strategy of Action in the Interests of Children for 2012–2017 of March 31, 2017.

**Key words:** children, congenital heart diseases, rehabilitation and sanatorium-resort treatment.

**For citation:** Sukhareva G.E. The new prospects for the development of children cardiologic rehabilitation at sanatoriums of Yevpatoria health resort. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2023; 68:(1): 133–140 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-1-133-140

## К 100-летию Крымского курорта

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в хирургическом лечении больных с врожденными пороками сердца, которые приводят не только к спасению детей, увеличению продолжительности и улучшению качества их жизни, по мнению многих исследователей, формируется популяция детей,

у которых существуют проблемы физиологической и социальной адаптации в послеоперационном периоде. Длительная адаптация организма к условиям гиподинамии вызывает напряжение и функциональные нарушения в нейрогуморальной, сердечно-сосудистой и дыхательной системах, поэтому все дети с патологией сердечно-сосудистой системы, особенно после кардиохирургической коррекции, нуждаются в проведении реабилитационных мероприятий, в том числе на санаторном этапе [1–5]. Так, в Указе Президента РФ от 1 июня 2012 г. №761 «О Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы» и Указе Президента РФ

© Сухарева Г.Э., 2023

Адрес для корреспонденции: Сухарева Галина Эриковна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, ORCID: 0000-0002-0737-4756

e-mail: suchareva@mail.ru

295007 Республика Крым, Симферополь, пр-т Академика Вернадского, д. 4

от 29 мая 2017 года №240 «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства» отмечена необходимость расширения сети санаторно-курортных учреждений:

*«Глава IV. Здоровоохранение, дружественное к детям, и здоровый образ жизни*

*5. Меры по формированию современной модели организации отдыха и оздоровления детей, основанной на принципах государственно-частного партнерства. Создание на федеральном уровне системы координации деятельности соответствующих государственных органов и организаций. Разработка системы мер по поддержке и развитию инфраструктуры отдыха и оздоровления детей, в том числе по нормативному финансированию программ в данной сфере. Разработка схемы взаимодействия санаторно-курортных учреждений с реабилитационными центрами для предоставления более качественных услуг детям-инвалидам и детям с хроническими заболеваниями по путевкам "мать и дитя". Расширение сети санаторно-курортных учреждений для совместного пребывания детей с родителями (законными представителями)».*

В 2022 г. Правительство Крыма приняло Постановление о строительстве в г. Евпатории многопрофильного (в том числе для детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями) детского реабилитационного центра, которое должно завершиться в 2024 г.

Применительно к детям с врожденной патологией сердечно-сосудистой системы понятие «реабилитация» основывается на решении комплекса проблем, не только связанных с проведением восстановительного лечения, которое в детском возрасте первично в реабилитационном процессе, но и психолого-педагогических и социальных. Ведь устранение анатомических дефектов развития сердца представляет собой ведущий, но лишь первый этап комплексной системы реабилитации инвалидов детства, которыми являются дети с врожденными пороками сердца [6–9]. При этом в условиях неблагоприятной демографической ситуации в России сохранение и улучшение качества жизни каждого родившегося ребенка приобретает не только огромное социально-экономическое, но и политическое значение. Причем сохранение жизни и трудоспособности больных, которые в детстве перенесли хирургическое вмешательство по поводу патологии сердца, составляет значительный экономический эффект. Тем не менее научно-обоснованные рекомендации по диспансеризации и реабилитации детей с врожденной патологией сердечно-сосудистой системы, в том числе оперированных на сердце, носят единичный характер [7, 10, 11].

Успехи детской кардиологии и кардиохирургии привели к тому, что увеличилась продолжительность жизни больных, имеющих или имевших врожденный порок сердца. В связи с этим формируется значительная, в том числе взрослая популяция, нуждающаяся в соответствующем медицинском

обеспечении (решения вопросов профессиональной реабилитации, беременности, родов, освидетельствования по линии военкомата, занятий спортом и др.). Отдаленные результаты операции во многом зависят от послеоперационного ухода за больными и от дальнейшего систематического наблюдения, лечения и реабилитации в амбулаторных условиях. Однако в отношении исследований, касающихся реабилитации детей, оперированных на сердце, и внедрения их в практику здравоохранения наблюдается значительное отставание (в отличие от таковых у взрослых). Это связано, по-видимому, с тем, что в социально-экономическом плане не учитываются отдаленные последствия отсутствия системы реабилитации детей (будущие трудовые резервы), а также то, что реабилитация детей зависит от родителей и педагогов, от их понимания значения реабилитации, желания и возможности ее проведения. Что касается организационной стороны реабилитации детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями, то в настоящее время не существует регламентированной системы санаторного и поликлинического этапов. В связи с этим считаем важным поделиться нашим опытом реабилитации детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в том числе с врожденными пороками сердца) в Республике Крым, которая осуществляется на различных этапах: стационарном, санаторном и диспансерном. Цель публикации — привлечь внимание детских кардиологов, педиатров, курортологов, реабилитологов, физиотерапевтов и организаторов здравоохранения к вопросам совершенствования системы санаторно-курортной реабилитации детей с сердечно-сосудистой патологией на крымских курортах с созданием на базе Евпаторийской здравницы Всероссийского детского многопрофильного реабилитационного центра.

Стационарный этап реабилитации начинается с дооперационной подготовки больных в кардиологическом отделении Республиканской детской клинической больницы (г. Симферополь) и включает санацию очагов хронической инфекции, медикаментозный и психологический аспекты. Больным проводятся дыхательная гимнастика, по показаниям лечебная физкультура, массаж и другие мероприятия, направленные на стабилизацию показателей гемодинамики и профилактику возможных осложнений. Затем стационарный этап продолжается в кардиохирургическом отделении специализированного кардиохирургического Центра, где при неосложненном течении послеоперационного периода ранняя активизация больных проводится уже на 1–2-е сутки после операции. Ранняя активизация больного при неосложненном интраоперационном и ближайшем послеоперационном периодах — один из принципов реабилитации, так как ортостатическая гипотензия и тахикардия — это наиболее распространенные осложнения длительной гиподинамии. В послеопе-

рациональном периоде больной находится в кардиохирургическом отделении 5–10 дней, затем переводится по месту жительства.

Реабилитация детей в Крыму в послеоперационном периоде проводится в основном в кардиологическом отделении Республиканской больницы, в стационаре одного дня или (редко) в домашних условиях. Здесь при необходимости проводится подбор или коррекция медикаментозной терапии, расширение двигательного режима, продолжают психологические аспекты реабилитации. Подбирается индивидуальная тренирующая нагрузка на основании комплексного обследования и проб с физической нагрузкой. Мы отметили, что среди больных с низкой и средней физической работоспособностью, с неадекватной реакцией сердечно-сосудистой системы на нагрузку были пациенты как с хорошим, так и с удовлетворительным гемодинамическим результатом операции. Снижение физической работоспособности может быть связано с ограничением физических усилий и детренированностью ребенка. Мы изучили связь между физической работоспособностью, жизненной физической активностью и качеством жизни пациентов и выявили причины ограничений физических усилий у обследованных больных. Причины снижения качества жизни у детей с врожденными пороками сердца были связаны с ограничением физических усилий (75%), ограничением активности в повседневной жизни (48%), изменением отношения друзей (40%) и эмоциональным напряжением (32%). Программа физической реабилитации определяется на основании оценки клинко-функционального состояния пациента, его физической работоспособности и осуществляется методами, повышающими физическую работоспособность и улучшающими функцию сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Она основывается на проведении пробы с физической нагрузкой и оценке степени адаптации к ней сердечно-сосудистой системы. В настоящее время возможна качественная и количественная оценка физического состояния больного с помощью нагрузочных проб, наиболее информативная из которых — велоэргометрия с определением показателей центральной гемодинамики. Эти данные также необходимы для наблюдения за пациентами в процессе реабилитации, заключительной оценки ее эффективности и определения рекомендаций по бытовой физической активности. После окончания курса лечения в отделении кардиологии больной с индивидуально подобранным тренировочным режимом и соответствующими рекомендациями переводится в санаторий или кардиоревматологическую санаторную школу-интернат г. Евпатории. Санаторный этап реабилитации длится 24 дня [3, 11].

Не менее важная составляющая реабилитационных мероприятий — диспансеризация детей с врожденными пороками сердца. Диспансерное

наблюдение особенно важно для выяснения хронологии регрессии симптомов заболевания, объективной и окончательной оценки результатов хирургического лечения. Диспансерный этап реабилитации — завершающий, продолжается до достижения оптимальных показателей физической работоспособности. Физическая реабилитация на этом этапе проводится одновременно с другими медицинскими мероприятиями, входящими в программу реабилитации. В большинстве случаев у больных после успешной хирургической коррекции врожденного порока сердца наступает быстрое и стойкое улучшение состояния с полной нормализацией гемодинамики. Однако при неполной коррекции порока и/или при возникновении осложнений в отдаленном периоде могут возникнуть нарушения сердечно-сосудистой деятельности в виде развития сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца, инфекционного эндокардита и др. Поэтому дальнейшее наблюдение и при необходимости своевременное лечение в послеоперационном периоде всех оперированных больных обязательно. Проблема физической реабилитации — основная для больных, перенесших хирургическую коррекцию врожденного порока сердца, так как даже при хороших результатах операции у них могут выявляться неадекватные реакции на физическую нагрузку. В то же время иногда врачебные рекомендации участковых педиатров большинству оперированных детей предусматривают неоправданно щадящий режим, который приводит к развитию синдрома гиподинамии, а у подростков создается еще и депрессивный фон настроения с ипохондрическими симптомами. Для многих педиатров и кардиологов сам факт операции на сердце часто служит поводом необоснованных ограничений физических нагрузок и назначения инвалидности. Поэтому при диспансерном наблюдении внимание детских кардиологов и педиатров должно быть направлено как на восстановление физических сил больного, так и на коррекцию эмоционального состояния. Все мероприятия должны избавить пациентов от неуверенности в дальнейшей жизни, от чувства неполноценности. Конечная цель кардиологической помощи больному состоит не только в выживании и улучшении физического статуса, но и в неперенном улучшении качества жизни [12].

Социальная недостаточность у больных возникает в результате нарушения трудоспособности и отражает взаимодействие и степень адаптации больного к условиям внешней среды, т.е. она проявляется в случае, когда что-то препятствует выполнению так называемых функций выживания — ориентации, физической независимости, мобильности, получения образования, профессиональной подготовки, экономической самостоятельности, способности к интеграции в общество. Ограничения

жизнедеятельности ребенка с врожденным пороком сердца и характер его социальной недостаточности определяются способностью к играм, потребностью в помощи при личном уходе и самообслуживании, использовании вспомогательных технических средств передвижения (полная или частичная утрата способности осуществлять самообслуживание, самостоятельное передвижение, общение, ориентацию, контролировать свое поведение, обучаться или заниматься игровой деятельностью в соответствии с возрастной нормой). Определение категории и степени ограничения жизнедеятельности, определение реабилитационного потенциала, а также реабилитационного прогноза, изучение социальной недостаточности — важные составляющие и в установлении инвалидности.

В реабилитации больных, оперированных по поводу врожденного порока сердца, все большее внимание уделяется психологическим аспектам. Это обусловлено нередкими случаями нарушений в психической сфере этих больных и специфическими отклонениями, наступающими в послеоперационном периоде. Хотя условия гемодинамики после операции улучшаются, обращает внимание низкий уровень социальной адаптации больных. Чем раньше была проведена операция, особенно при врожденных пороках сердца, сопровождающихся выраженной гипоксемией, тем менее были выражены нарушения в психической сфере пациентов. По-видимому, это связано с менее продолжительным влиянием хронической гипоксии на головной мозг ребенка. Выявленные отклонения в развитии личности до и в отдаленные сроки после операции требуют психолого-педагогических реабилитационных мероприятий, направленных на коррекцию отклонений в познавательной и эмоционально-волевой сфере, адаптацию к нормальным условиям учебной деятельности, оптимизацию обучения и воспитания детей. Среди них основное место должно отводиться организации специального режима обучения оперированных. При индивидуальных занятиях следует уделять преимущественное внимание развитию речевых функций, абстрактно-логического мышления, стимулировать интерес к чтению, так как именно эти стороны интеллектуального развития у большинства больных недостаточно сформированы. Нередки случаи раздражительности, эмоциональной неустойчивости, тревожности. Важное условие обучения — адекватное развитие мотивов учебной деятельности. Мы заметили, что у отдельных детей с врожденными пороками сердца наблюдается в той или иной степени стремление использовать болезнь как средство уклонения от предъявляемых требований. Таким образом, психическая реабилитация должна быть неотъемлемой частью системы восстановительного лечения больных, оперированных по поводу

пороков сердца, на стационарном и амбулаторном этапах и должна включать психотерапевтические и лечебно-педагогические методы воздействия.

Отдельное место занимает реабилитация детей, не нуждающихся в настоящее время в оперативном лечении. Наиболее трагична судьба детей, не нуждающихся в оперативном лечении ввиду сложности порока, а также из-за категорического отказа родителей от операции и наступления необратимых изменений. Однако больные данной категории не только не должны выпадать из поля зрения педиатров и детских кардиологов, но и, напротив, требовать их повышенного внимания. Реабилитация таких больных представляет значительную медико-социальную и правовую проблему.

Таким образом, значительные успехи детской кардиологии и кардиохирургии, увеличение в последние годы числа кардиохирургических операций у детей с врожденной патологией сердечно-сосудистой системы, рост продолжительности их жизни и формирование взрослой популяции влечет за собой необходимость создания системы физической, психологической и социальной реабилитации больных этой категории на всех этапах оказания медицинской помощи: стационарном, санаторном и диспансерном с учетом основных принципов реабилитации (раннее начало, этапность, комплексность, непрерывность, преемственность между фазами, индивидуализация программы реабилитации, сочетание общего и специального воздействия, использование методов контроля адекватности нагрузок и эффективности реабилитации). Для больных с различными врожденными пороками сердца должны разрабатываться научно обоснованные программы реабилитации, индивидуализированные, учитывающие функциональные особенности организма. Эти программы должны изменяться в зависимости от времени, прошедшего с момента оперативного вмешательства, поскольку функциональное состояние больного весьма динамично. Необходимо принцип индивидуализации программ физической реабилитации, включая тренировки, реализовать в полном объеме с учетом длительности заболевания и обусловленных этим изменений в миокарде, степени легочной гипертензии, сердечной недостаточности, наличия необратимых изменений в других органах и тканях, детренированности организма. Из этого следует, что разработке программ физической реабилитации должны предшествовать глубокие научные исследования процессов адаптации всех звеньев сердечно-сосудистой системы к изменившимся в результате заболевания условиям (рис. 1).

Для достижения оптимальных результатов восстановительного лечения и реабилитации пациентов с врожденными пороками сердца в отдаленном послеоперационном периоде наиболее физиологическим этапом, способствующим улучшению про-





Рис. 1. Этапы, принципы и виды реабилитации детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

ЛГ — легочная гипертензия; СН — сердечная недостаточность; НРС — нарушения ритма сердца; ВПС — врожденный порок сердца; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; РЧА — радиочастотная абляция; ИВР — имплантируемый водитель ритма.

Fig. 1. Stages, principles and types of rehabilitation of children with cardiovascular diseases.

цессов сердечной деятельности, признан санаторный этап на известных климато-бальнеологических детских курортах Черноморского побережья [3, 11]. Еще Н.М. Амосов подчеркивал, что «применение курортного этапа в сочетании с дозированной физической нагрузкой на свежем воздухе и рациональной диеты дает хороший реабилитационный эффект на завершающих этапах...».

Организация в Крыму Всероссийской здравницы трудящихся была регламентирована приказом Революционного комитета Крыма №106 от 14 декабря 1920 г., согласно которому все санаторные и курортные помещения, в том числе частные дачи и гостиницы, были переданы в распоряжение «Управления крымских санаториев и курортов» «в целях предоставления целебных богатств Крыма в пользование трудящихся республики» (рис. 2).

20 января 1936 г. Совнарком РСФСР принял Постановление «О санаторно-курортной помощи детям и об организации детского курорта», в котором записано: «Утвердить местом строительства нового детского образцового курорта — Евпаторию». До настоящего времени санаторно-курортная реабилитация детей с кардиологической патологией в Республике Крым осуществлялась в следующих евпаторийских санаториях: республиканском детском клиническом санатории «Чайка» им. Гелиловичей, детском клиническом специализированном

санатории «Бригантина», общеобразовательной санаторной школе-интернате кардиоревматологического профиля на 240 коек (г. Евпатория). Санаторий для детей и детей с родителями «Чайка» им. Гелиловичей включен в реестр лауреатов Всероссийского конкурса «Лучшие санатории Российской Федерации-2022». Санаторий «Чайка» обладает уникальным источником термальной минеральной воды. Санатории ориентированы на круглогодичное пребывание детей. Основными методами лечения в санаториях являются: климатотерапия (аэротерапия, гелиотерапия, талассотерапия), бальнеотерапия, грязелечение с использованием иловых сульфидных грязей Сакского лечебного озера (грязевые аппликации, электрофорез с грязевыми препаратами), различные методы физиотерапевтического лечения (электрофорез лечебных веществ, электросон, электросонофорез, амплипульстерапия и электростимуляция, высокочастотная и ультравысокочастотная терапия, магнитотерапия, лазеротерапия, фонофорез и др.), рефлексотерапия, фитотерапия, массаж, лечебная физкультура, иппотерапия и др. До настоящего времени санаторная реабилитация детей с патологией сердечно-сосудистой системы осуществлялась согласно протоколам. В то же время для больных этой категории должны разрабатываться индивидуальные научно обоснованные программы реабили-

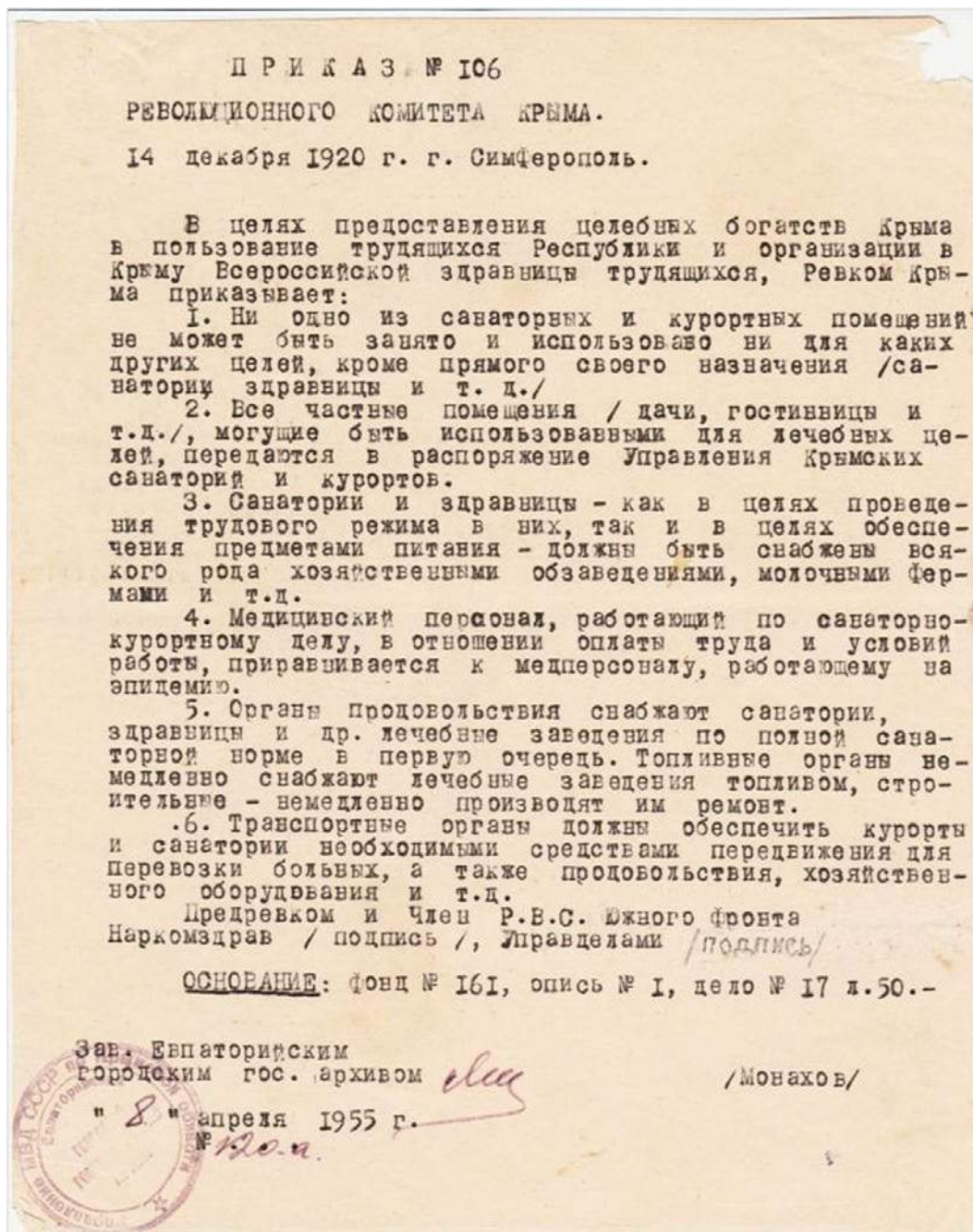


Рис. 2. Приказ Революционного комитета Крыма № 106 от 14 декабря 1920 года.

Fig. 2. Order of the Revolutionary Committee of the Crimea No. 106 of December 14, 1920.

тации, учитывающие функциональные особенности организма. Эти программы должны изменяться с учетом длительности заболевания и обусловленных этим изменений в миокарде, степени легочной гипертензии, сердечной недостаточности, наличия необратимых изменений в других органах и тканях, детренированности организма, а также в зависимости от времени, прошедшего с момента оперативного вмешательства, поскольку функциональное состояние больного весьма динамично. Мы предлагаем алгоритм реабилитации детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями (рис. 3).

### Заключение

Проблемы оздоровления детей, родившихся с врожденными пороками сердца, на различных этапах реабилитации сводятся к необходимости реализации общих принципов, а именно: своевременной диагностике порока, начиная с антенатального периода, своевременной радикальной его коррекции, а также к непрерывности и этапности реабилитационных мероприятий, комплексному и индивидуальному подходу при определении объема и характера необходимых мероприятий. В связи с изложенным мы считаем, что при дальнейшей разработке и ре-



Рис. 3. Алгоритм реабилитации детей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ВПС — врожденный порок сердца.

Fig. 3. Algorithm of rehabilitation of children with diseases of the cardiovascular system.

лизации мероприятий в соответствии с «Перечнем поручений Президента РФ по итогам заседания Координационного совета при Президенте Российской Федерации по реализации Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012–2017 годы» от 31 марта 2017 г. необходимо создать в Республике Крым детский реабилитационный центр, в том числе для детей с патологией сердечно-сосудистой системы и для детей, оперированных на сердце.

20 июня 2022 г. Председатель Совета Федерации РФ Валентина Матвиенко объявила о начале строительства Федерального детского реабилитационного центра в городе Евпатории. Новый реабили-

тационный комплекс разместится на берегу озера Мойнаки. Будущий комплекс, возведение которого инициировано Советом Федерации, станет флагманом детской курортной реабилитации в России. Председатель Совета Федерации подчеркнула, что подрастающее поколение, его воспитание, благополучие и здоровье — важнейший приоритет российского государства и общества. «Это особое отношение к детям не только закреплено в Конституции страны — оно отражается и в решениях, принимаемых Президентом, и в законотворческой деятельности парламента, и в работе региональных и муниципальных властей».

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кассирский Г.И., Гладкова М.А. Медицинская реабилитация в кардиохирургии. М.: Медицина, 1976; 168 [Kassirskij G.I., Gladkova M.A. Medical rehabilitation in cardiac surgery. Moskva: Meditsina, 1976; 168. (in Russ.)]
2. Кассирский Г.И. Реабилитация больных после хирургического лечения врожденных пороков сердца. Российский кардиологический журнал 2001; 3(29): 73–75. [Kassirskij G.I. Rehabilitation of patients after surgical treatment of congenital heart defects. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2001; 3(29): 73–75. (in Russ.)]
3. Сухарева Г.Э., Каладзе Н.Н. К вопросу о реабилитации детей с врожденными пороками сердца и сосудов. Проблемы, достижения и перспективы развития медицинских наук и практического здравоохранения. КГМУ, Симферополь: 2008; 144(5): 96–99. [Suhareva G.E., Kaladze N.N. On the issue of rehabilitation of children with congenital heart and vascular defects. Problems, achievements and prospects for the development of biomedical sciences and practical healthcare. KGMU. Simferopol, 2008; 144(5): 96–99. (in Russ.)]
4. Сухарева Г.Э., Каладзе Н.Н., Парфенов О.Г. Необходимость реабилитации детей с врожденными пороками сердца на евпаторийском курорте. Вестник физиотерапии и курортологии 2016; 22(3): 79. [Suhareva G.E., Kaladze N.N., Parfenov O.G. The need for the rehabilitation of children with congenital heart defects in the Evpatoria resort. Vestnik fizioterapii i kurortologii 2016; 22(3): 79. (in Russ.)]
5. Черкасов Н.С., Доронина Т.Н., Балашова Т.И. Реабилитация детей после кардиохирургической коррекции ВПС. Астраханский медицинский журнал 2008; 3(3): 88–94. [Cherkasov N.S., Doronina T.N., Balashova T.I. Rehabilitation of children after cardiosurgical correction of congenital heart defects. Astrakhanskii meditsinskii zhurnal 2008; 3(3): 88–94. (in Russ.)]
6. Доронина Т.Н., Черкасов Н.С. Врожденные пороки сердца у новорожденных и детей грудного возраста. Астрахань, АГМА; 2011: 222. [Doronina T.N., Cherkasov N.S. Congenital heart defects in newborns and infants. Astrakhan, AGMA; 2011: 222. (in Russ.)]



7. *Дорошкевич С.В.* Действие климато-метеорологических факторов на больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Вестник физиотерапии и курортологии 2017; 23(4): 14–16. [*Doroshkevich S.V.* Effect of climatic and meteorological factors on patients with cardiovascular diseases. Vestnik fizioterapii i kurortologii 2017; 23(4): 14–16. (in Russ.)]
8. *Дринеvский Н.П.* Состояние и проблемы медико-социальной реабилитации детей и подростков в современных условиях. Бюллетень физиотерапии и бальнеологии, 2005; 11(специальный выпуск): 38. [*Drinevsky N.P.* The state and problems of medical and social rehabilitation of children and adolescents in modern conditions. B'ulleten' fizioterapii i bal'neologii, 2005; 11 (special edition): 38. (in Russ.)]
9. *Шарыкин А.С.* Врожденные и приобретенные заболевания клапанов сердца: руководство для кардиологов, терапевтов, специалистов функциональной диагностики. Москва, Рязань: ГУПРО «Рязанская областная типография», 2019; 216. [*Sharykin A.S.* Congenital and acquired diseases of the heart valves: a guide for cardiologists, therapists, specialists of functional diagnostics. Moscow, Ryazan: GUPRO «Ryazan Regional Printing House», 2019; 216. (in Russ.)]
10. Актуальные проблемы детской спортивной кардиологии. Под ред. Е.А. Дегтяревой, Б.А. Поляева. М.: РАСМИРБИ, 2009; 132. [Actual problems of children's sports cardiology. Editors E.A. Degtyareva, B.A. Polyayeva. Moscow: RASMIRBI, 2009; 132. (in Russ.)]
11. *Сухарева Г.Э.* Диагностика и лечение врожденной и наследственной патологии сердечно-сосудистой системы у детей. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2021; 394–409. [*Sukhareva G.E.* Diagnosis and treatment of congenital and hereditary pathology of the cardiovascular system in children. St. Petersburg: SpetsLit, 2021; 394–409. (in Russ.)]
12. *Елизеева Л.В.* Динамика показателей качества жизни у детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца, на этапе восстановительного санаторно-курортного лечения. Вестник физиотерапии и курортологии 2017; 23(4): 173–173. [*Eliseeva L.V.* Dynamics of quality of life indicators in children operated on for congenital heart defects at the stage of rehabilitation sanatorium-and-spa treatment. Vestnik fizioterapii i kurortologii 2017; 23(4): 173–173. (in Russ.)]

Поступила: 16.10.2022

Received on: 2022.10.16

*Конфликт интересов:*

*Автор данной статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

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



## 20 января, в День Республики Крым, состоялось вручение Государственной премии Республики Крым победителям в 12 номинациях



Одна из 20 лауреатов Государственной премии Республики Крым, профессор кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней 2-го медицинского факультета Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», доктор медицинских наук, Сухарева Галина Эриковна была удостоена премии в номинации «Здравоохранение, курорты» за монографию «Диагностика и лечение врожденной и наследственной патологии сердечно-сосудистой системы у детей».

Монография опубликована издательством СпецЛит (Санкт-Петербург) в 2021 году. Издание предназначено для студентов медицинских вузов, обучающихся по дисциплинам «Пропедевтика детских болезней», «Факультетская и госпитальная педиатрия», «Детская кардиология», врачей-интернов, клинических ординаторов, педиатров, детских кардиологов, терапевтов, кардиологов, специалистов общей практики — семейной медицины.

Подробная информация — на сайте Государственного совета Республики Крым.

*Поздравляем Галину Эриковну — члена редакционного совета нашего журнала с заслуженной наградой и желаем крепкого здоровья и дальнейших успехов в профессии!*