2023 16+
ТОМ 14 Volume
Выпуск 2 Issue

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей
https://journals.eco-vector.com/pediatr

Редакционная коллегия

Дмитрий Олегович Иванов (главный редактор) — доктор медицинских наук, проф., ректор ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Р.А. Насыров (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ю.С. Александрович (зам. гл. редактора) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Г. Васильев (ведущий редактор) — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.А. Пахомова (технический редактор) — ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В.А. Аверин — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В.Г. Арсентьев — доктор медицинских наук, доцент. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

В.Г. Баиров — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург).

А.А. Баранов — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор ФГБУ «Научный центр здоровья детей» (Москва).

Д. Венто — доцент (Италия).

А.В. Губин — доктор медицинских наук, проф., зам. директора по медицинской части (травматология и ортопедия), Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ (Санкт-Петербург).

В.А. Илюхина — доктор биологических наук, проф. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).

Е.Н. Имянитов — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е.А. Корниенко — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е.И. Краснощекова — доктор биологических наук. ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

Л.С. Намазова-Баранова — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

В.И. Орел — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

И.Б. Осипов — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

В.Н. Панферов — доктор психологических наук, проф. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

С.Т. Посохова — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

Н.В. Скрипченко — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

Editorial Board

Dmitry O. Ivanov (Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine), Rector. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

R.A. Nasyrov (Deputy Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Yu.S. Alexandrovich (Deputy Head Editor) – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.G. Vasiliev (Leading Editor) – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M.A. Pakhomova – Technical Editor. St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.A. Averin – Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.G. Arsentiev — Associate Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

V.G. Bairov – Prof., MD, PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

A.A. Baranov – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), Director of Federal State Budget Institution "Science Center of Children's Health" (Moscow, Russia).

G. Vento – Assoc. Prof. MD, PhD (medicine) (Italy).

A.V. Gubin – Prof., MD, PhD (medicine), Deputy Director for Medical Affairs (Traumatology and Orthopedics), Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

V.A. Ilukhina – Prof., PhD (biology), Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (Saint Petersburg, Russia).

E.N. Imyanitov – Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.A. Kornienko – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.I. Krasnoshchekova — PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

L.S. Namazova-Baranova – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

V.I. Oryol – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.B. Osipov – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

V.N. Panferov – Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsen (Saint Petersburg, Russia).

S.T. Posokhova – Prof., PhD (psychology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

N.V. Skripchenko – Prof., MD, PhD (medicine). Children's scientific clinical center of infectious diseases (Saint Petersburg, Russia).

Рецензируемый научно-практический журнал
ПЕДИАТР
Pediatrician (St. Petersburg)
Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге
ISSN 2079-7850
eISSN 2587-6252
Key title: Pediatr (Saint Petersburg)
Abbreviated key title: Pediatr (St.-Peterbg.)

Выходит 6 раз в год

Учредители: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,
ООО «Эко-Вектор»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-69634 от 05 мая 2017 г.

Подписка на печатную версию: Объединенный каталог «Пресса России» https://www.pressa-rf.ru
подписной индекс
70479 — на полугодие
81557 — на год

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Включен в RSCI*.

Издатель, учредитель:
ООО «Эко-Вектор»
Щепин Е.В. (генеральный директор)
Репьева Н.Н. (выпускающий редактор)
Смирнова И.В. (корректор)
Еленин В.А. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел: (812) 784-97-51, e-mail: nl@eco-vector.com

Address for correspondence:
2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100,
Russia. Tel/Fax: +7 (812) 784-97-51.

Проект реализован при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 20,5.
Тираж 500 экз. Цена свободная.
Оригинал-макет изготовлен
ООО «Эко-Вектор»

ООО «Типография Экспресс В2В».
191180, Санкт-Петербург,
наб. реки Фонтанки, д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1.
Тел.: +7(812) 646-33-77. Заказ № 3-4063-lv.
Подписано в печать 28.04.2023
Выход в свет 11.05.2023

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

* Постановление Правительства РФ от 20 марта 2021 г. № 426, вступившее в силу с 01.08.2021, об изменениях, которые вносятся в акты Правительства РФ: 1. В положении о присуждении ученых степеней, утвержденном постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. «О порядке присуждения ученых степеней» ... а) пункт 11 дополнить абзацами следующего содержания: «К публикациям, в которых излагаются основные научные результаты диссертации, в рецензируемых изданиях приравниваются публикации ... в научных изданиях, индексируемых в наукометрической базе данных Russian Science Citation Index (RSCI)».

В.Н. Тимченко — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Д. Харазова — доктор биологических наук, проф., зав. кафедрой. ФГБОУ ВО СПбГУ (Санкт-Петербург).

В.Г. Часныk — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Редакционный совет

Г. Алиев — доктор биологических наук, проф., президент и исполнительный директор «Галли», Международный биомедицинский научно-исследовательский институт (Сан-Антонио, Техас, США).

Ф. Бистони — проф. Госпиталь Санта-Мария-Делла-Мизерикордия, Университет Перуджи (Перуджа, Италия).

В.В. Бржеский — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Е.М. Булатова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

И.А. Горьковая — доктор психологических наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А. Гром — профессор, отделение ревматологии. Детский госпиталь (Цинцинати, США).

В.И. Гузева — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.Д. Дидур — доктор медицинских наук, проф., врио директора. Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (Санкт-Петербург).

П.Дж.Дж. Зауер — проф. Университетский медицинский центр в Детском госпитале Беатрисы (Нидерланды).

Э.В. Земцовский — доктор медицинских наук, проф. ФГБУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н.Р. Карелина — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Д.С. Коростовцев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ю.В. Лобзин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф., директор. ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург).

С.А. Лытаев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Г.Л. Микиртичан — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.В. Микляева — доктор психологических наук, доцент. РГПУ им. А.И. Герцена (Санкт-Петербург).

Ю.В. Наточин — академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург).

С. Нехай — проф., Университет Говарда (США).

Г.А. Новик — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.Б. Пальчик — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Ф.П. Романюк — доктор медицинских наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н.Д. Савенкова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

А.С. Симаходский — доктор медицинских наук, проф. ПСПбГПМУ им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург).

И.Г. Солдатова — доктор медицинских наук, проф. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва).

С.Л. Соловьева — доктор психологических наук, проф. СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (Санкт-Петербург).

М.В. Столярова — доктор биологических наук, доцент. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Г.А. Суслова — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

Н. Татевиан — проф. Центр медицинских наук Техасского университета (Хьюстон, США).

Н.П. Шабалов — доктор медицинских наук, проф. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (Санкт-Петербург).

В.К. Юрьев — доктор медицинских наук, проф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ (Санкт-Петербург).

V.N. Timchenko – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.D. Harazova – Prof., PhD (biology). Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia)

V.G. Chasnyk – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Editorial Council

G. Aliev – Prof., PhD (biology), President and CEO "GALLY"
International Biomedical Research Institute Inc. (San Antonio, TX, USA)

F. Bistoni – Prof., MD, PhD. University of Perugia (Perugia, Italy).

V.V. Brzhesky – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

E.M. Bulatova – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.A. Gorkovaya — Prof., PhD (psychology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A. Grom – Prof., MD, PhD (medicine), Division of Rheumatology. Children's Hospital Medical Center (Cincinnati, USA).

V.I. Guzeva – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

M.D. Didur – Prof., PhD (medicine), Acting Director. Institute of the Human Brain N.P. Bekhtereva (Saint Petersburg, Russia).

P.J.J. Sauer – Prof., MD, PhD. Beatrix Children's Hospital, University Medical Center (Netherlands).

E.V. Zemtsovsky – Prof., PhD (medicine). Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia).

N.R. Karelina – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

D.S. Korostovtsev – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

Yu.V. Lobzin – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), director of Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases (Saint Petersburg, Russia).

S.A. Lytaev – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G.L. Mikirtichan – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.V. Mikliaeva – Associate Prof., PhD (psychology). RSPU A.I. Gertsen (Saint Petersburg, Russia).

Yu.V. Natochin – Member of RAS, Prof., MD, PhD (medicine). Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS (Saint Petersburg, Russia).

S. Nekhai – Prof., MD, PhD. Howard University (USA).

G.A. Novik – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.B. Pal'chik – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

F.P. Romaniuk — Prof., PhD (medicine), North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

N.D. Savenkova – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

A.S. Simakhodskiy – Prof., PhD (medicine). Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia).

I.G. Soldatova – Prof., MD, PhD (medicine). Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia).

S.L. Solovieva – Prof., PhD (psychology). North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia).

M.V. Stolyarova – Associate Prof., MD, PhD (biology). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

G.A. Suslova – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

N. Tatevian – Prof., MD, PhD, University of Texas Health Sciences Center (Houston, USA).

N.P. Shabalov — Prof., PhD (medicine). Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia).

V.K. Yuryev – Prof., MD, PhD (medicine). St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia).

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

В.В. Ветров, Д.О. Иванов, В.А. Резник, Л.А. Романова, Л.В. Курдынко, А.В. Николаев, Г.К. Садыкова, С.В. Меньшикова, Ф.А. Овсянников, М.А. Вьюгов, В.В. Авруцкая, Н.Ю. Владимирова, С.В. Чермных, А.А. Железная, А.Л. Коротеев, В.А. Баринов

Исходы гестации при различных вариантах помощи беременным с резус-иммунизацией 5

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ю.В. Кузнецова, А.Н. Завьялова, О.В. Лисовский, М.В. Гавщук, М.М. Аль-Харес, В.В. Дудурич, А.А. Пак

Особенности микробного пейзажа желудка у детей, питающихся через гастростому или назогастральный зонд 17

А.В. Федорова, Т.В. Брус, А.Г. Васильев, В.Н. Тимченко, Н.С. Тагиров

Уровень кортизола как маркер процессов адаптации у детей с инфекционным мононуклеозом в разные периоды заболевания 29

А.А. Яковлев, Е.В. Гайдар, К.Е. Белозеров, М.А. Канева, А.В. Кононов, Л.С. Сорокина, Е.А. Исупова, И.А. Чикова, В.В. Масалова, М.Ф. Дубко, Т.Н. Никитина, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык, М.М. Костик

Наличие увеита как показатель тяжести течения ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного когортного исследования 37

С.С. Пюрвеев, А.А. Лебедев, Э.А. Сексте, Е.Р. Бычков, Н.С. Деданишвили, Н.С. Тагиров, П.Д. Шабанов

Повышение экспрессии мРНК рецептора грелина в структурах головного мозга детенышей крыс на модели отделения от матери и социальной изоляции 49

◆ ОБЗОРЫ

А.А. Цымбал, В.Г. Арсентьев, А.М. Шабалов, Н.П. Шабалов, М.А. Пахомова, И.Е. Васильев

Синдром бронхиальной обструкции у детей с дисплазией соединительной ткани 59

З.В. Нестеренко, О.В. Лагно

Особенности современного мониторинга состояния подростков с бронхиальной астмой 69

С.А. Кулева, Р.И. Хабарова

Роль дерматоскопии в диагностике новообразований кожи у детей и подростков 79

А.Н. Завьялова, В.П. Новикова, В.И. Орел, М.В. Гавщук, Ю.В. Кузнецова, Л.А. Давлетова, М.М. Аль-Харес

Организация питания стомированного пациента. Выбор пищевого субстрата 93

◆ EDITORIAL

V.V. Vetrov, D.O. Ivanov, V.A. Reznik, L.A. Romanova, L.V. Kurdynko, A.V. Nikolaev, G.K. Sadykova S.V. Menshikova, P.A. Ovsyannikov, M.A. Vyugov, V.V. Avrutskaya, N.Yu. Vladimirova, S.V. Chermnykh, A.A. Zheleznaya, A.L. Koroteev, V.A. Barinov

Gestation outcomes in various options of help for pregnant women with Rh-immunization 5

◆ ORIGINAL STUDIES

Yu.V. Kuznetsova, A.N. Zavyalova, O.V. Lisovskii, M.V. Gavshchuk, M.M. Al-Hares, V.V. Dudurich, A.A. Pak

Features of the microbial landscape of the stomach in children, feeding through the gastrostomy or nasogastric tube 17

A.V. Fedorova, T.V. Brus, A.G. Vasiliev, V.N. Timchenko, N.S. Tagirov

Cortisol concentration as a marker of adaptation processes in children with infectious mononucleosis at different periods of the disease..... 29

A.A. Yakovlev, E.V. Gaidar, K.E. Belozerov, M.A. Kaneva, A.V. Kononov, L.S. Sorokina, E.A. Isupova, I.A. Chikova, V.V. Masalova, M.F. Dubko, T.N. Nikitina, O.V. Kalashnikova, V.G. Chasnyk, M.M. Kostik

Presence of uveitis as indicator of juvenile idiopathic arthritis severity: results of a retrospective cohort study 37

S.S. Pyurveev, A.A. Lebedev, E.A. Sexte, E.R. Bychkov, N.S. Dedanishvili, N.S. Tagirov, P.D. Shabanov

Increased mRNA grelin receptor expression in rat cubs brain structures in models of separation from mother and social isolation..... 49

◆ REVIEWS

A.A. Tsymbal, V.G. Arsentev, A.M. Shabalov, N.P. Shabalov, M.A. Pahomova, I.E. Vasil'yev

Bronchial obstruction syndrome in children with connective tissue dysplasia 59

Z.V. Nesterenko, O.V. Lagno

Features of modern monitoring of the condition of adolescents with asthma 69

S.A. Kulyova, R.I. Khabarova

The role of dermatoscopy in skin neoplasms diagnostics in children and adolescents 79

A.N. Zavyalova, V.P. Novikova, V.I. Orel, M.V. Gavshchuk, Yu.V. Kuznetsova, L.A. Davletova, M.M. Al-Hares

Organization of the stomy patient nutrition. Choice of food substrate 93

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ю.Е. Константинова, А.А. Вильниц, С.Н. Чупрова, А.И. Конев, К.И. Пшеничная, Д.С. Филиппова

Сложности дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, у подростка (клинический случай) 105

Т.В. Мелашенко, А.Б. Пальчик

Фетальный вальпроатный синдром (обзор литературы и описание клинического случая) 117

Д.О. Иванов, Л.В. Дитковская, М.Е. Туркунова, Е.Н. Суспицын

Врожденный органический гиперинсулинизм, ассоциированный с вариантом в гене *ABCC8*. Описание семейного случая 127

◆ CLINICAL OBSERVATION

Yu.E. Konstantinova, A.A. Vilnits, S.N. Chuprova, A.I. Konev, K.I. Pshenichnaya, D.S. Filippova

Difficulties of differential diagnosis of multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 in a teenager (clinical case) 105

T.V. Melashenko, A.B. Palchik

Fetal valproate syndrome (review and case report)..... 117

D.O. Ivanov, L.V. Ditkovskaya, M.E. Turkunova, E.N. Suspitsin

Congenital organic hyperinsulinism associated with a variant in the *ABCC8* gene. Description of a family case..... 127

◆ ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ

В.Г. Арсентьев, А.А. Цымбал, Н.П. Шабалов, А.Н. Цымбал, С.Б. Калядин, М.А. Пахомова

Опыт медицинского обеспечения эвакуации гражданского населения, детей и подростков через дорогу жизни в 1941–1942 гг. 137

◆ HISTORY OF MEDICINE

V.G. Arsentev, A.A. Tsymbal, N.P. Shabalov, A.N. Tsymbal, S.B. Kalyadin, M.A. Pakhomova

The experience of medical support for the evacuation of the civilian population, children and adolescents across the Road of life in 1941–1942..... 137

◆ КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

М.М. Гаранина, Д.Г. Пирогов

Организация паллиативной помощи в Детском хосписе Ленинградской области 147

◆ CLINICAL PSYCHOLOGY

M.M. Garanina, D.G. Pirogov

Organization of palliative care for children in the Children's Hospice of the Leningrad Region 147

◆ ЗНАМЕНАТЕЛЬНАЯ ДАТА

Н.Д. Савенкова, О.П., Григорьева, Д.Д. Батраков, А.В. Петракова

Всемирный день почки – 2023: здоровье почек для всех — готовность к неожиданностям 155

◆ SIGNIFICANT DATE

N.D. Savenkova, O.P. Grigoreva, D.D. Batrakov, A.V. Petrakova

World Kidney Day – 2023: kidney health for all — preparing for the unexpected, supporting the vulnerable..... 155

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1425-16
Научная статья

ИСХОДЫ ГЕСТАЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ПОМОЩИ БЕРЕМЕННЫМ С РЕЗУС-ИММУНИЗАЦИЕЙ

© В.В. Ветров [1], Д.О. Иванов [1], В.А. Резник [1], Л.А. Романова [1], Л.В. Курдынко [1], А.В. Николаев [1], Г.К. Садыкова [1], С.В. Меньшикова [1], Ф.А. Овсянников [2], М.А. Вьюгов [3], В.В. Авруцкая [4], Н.Ю. Владимирова [5, 6], С.В. Чермных [7], А.А. Железная [7], А.Л. Коротеев [8], В.А. Баринов [9]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Перинатальный центр, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;
[3] Родильный дом, Таганрог, Россия;
[4] Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростов-на-Дону, Россия;
[5] Перинатальный центр им. проф. Г.С. Постола, Хабаровск, Россия;
[6] Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия;
[7] Донецкий республиканский центр охраны материнства и детства, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Россия;
[8] Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Россия;
[9] Психоневрологический диспансер Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

Для цитирования: Ветров В.В., Иванов Д.О., Резник В.А., Романова Л.А., Курдынко Л.В., Николаев А.В., Садыкова Г.К., Меньшикова С.В., Овсянников Ф.А., Вьюгов М.А., Авруцкая В.В., Владимирова Н.Ю., Чермных С.В., Железная А.А., Коротеев А.Л., Баринов В.А. Исходы гестации при различных вариантах помощи беременным с резус-иммунизацией // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 5–16. DOI: https://doi.org/10.17816/PED1425-16

Актуальность. В России принята за основу выжидательно-активная тактика с наблюдением за беременными с последующим (по показаниям) переливанием донорских эритроцитов плоду.

Цель — провести сравнительный анализ исходов беременности при использовании разных вариантов терапии женщин с резус-иммунизацией.

Материалы и методы. В семи разных учреждениях России, а также в Донецком центре охраны материнства и детства (Донецкая Народная Республика) наблюдали 392 женщины, из которых 345 беременных (1-я группа) получали методы эфферентной терапии, у 33 женщин (2-я группа) плодам внутриутробно выполняли переливание отмытых донорских эритроцитов и 14 беременным (3-я группа) оказывали смешанную помощь с применением обоих методов.

Результаты. Анализ показал, что наиболее благоприятные результаты по основным клиническим показателям (преждевременные, оперативные роды, гипоксия плода при рождении и др.) были в 1-й и 3-й группах женщин, в которых перинатальная смертность составила 14,5/1000 и 0/1000 соответственно, что было существенно ниже, чем во 2-й группе (176,5/1000). Обнаружено, что во 2-й и 3-й группах женщин средние интервалы между повторными переливаниями отмытых донорских эритроцитов составили 8,8 ± 0,2 и 21,4 ± 3,8 дня ($p < 0,01$) соответственно, что можно объяснить детоксикационным эффектом методов эфферентной терапии, сохранением эритроцитов плода и перелитых донорских эритроцитов плоду с пролонгированием беременностей, получением более здорового и жизнеспособного потомства.

Выводы. 1. Тяжелый резус-конфликт есть проявление синдрома системных воздействий агрессивных метаболитов специфического и неспецифического характера. 2. Этиопатогенетической мерой в профилактике и лечении гемолитической болезни плода и новорожденного при резус-конфликте являются методы эфферентной терапии для матери, а переливание отмытых донорских резус-отрицательных эритроцитов плоду — эффективная, но временная, паллиативная мера, как и бывает при полиорганной недостаточности. 3. В лечебных протоколах обязательно должны присутствовать методы эфферентной терапии для профилактики разрушения эритроцитов плода и, что не менее важно, для профилактики разрушения резус-отрицательных донорских эритроцитов, перелитых плоду.

Ключевые слова: беременность; плод; резус-конфликт; плазмаферез; переливание донорских эритроцитов; перинатальные потери.

Поступила: 17.01.2023 **Одобрена:** 22.03.2023 **Принята к печати:** 28.04.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED1425-16
Research Article

GESTATION OUTCOMES IN VARIOUS OPTIONS OF HELP FOR PREGNANT WOMEN WITH RH-IMMUNIZATION

© Vladimir V. Vetrov [1], Dmitry O. Ivanov [1], Vitaly A. Reznik [1], Larisa A. Romanova [1], Lyudmila V. Kurdynko [1], Alexey V. Nikolaev [1], Gulnaz K. Sadykova [1], Svetlana V. Menshikova [1], Philip A. Ovsyannikov [2], Mikhail A. Vyugov [3], Valeria V. Avrutskaya [4], Natalia Yu. Vladimirova [5, 6], Svetlana V. Chermnykh [7], Anna A. Zheleznaya [7], Alexander L. Koroteev [8], Vladislav A. Barinov [9]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Perinatal Center, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;
[3] Maternity Hospital, Taganrog, Russia;
[4] Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;
[5] G.S. Postol Perinatal Center, Khabarovsk, Russia;
[6] Institute for Advanced Training of Healthcare Professionals, Khabarovsk, Russia;
[7] Donetsk Republican Center of Maternal and Child Health, M. Gorky Donetsk National Medical University Donetsk, Russia;
[8] Diagnostic Center (Medical Genetic), Saint Petersburg, Russia;
[9] Psychoneurological Dispensary of the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

For citation: Vetrov VV, Ivanov DO, Reznik VA, Romanova LA, Kurdynko LV, Nikolaev AV, Sadykova GK, Menshikova SV, Ovsyannikov PA, Vyugov MA, Avrutskaya VV, Vladimirova NYu, Chermnykh SV, Zheleznaya AA, Koroteev AL, Barinov VA. Gestation outcomes in various options of help for pregnant women with Rh-immunization. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(2):5–16. DOI: https://doi.org/10.17816/PED1425-16

BACKGROUND: To date, several options for helping pregnant women with rhesus immunization are known: (a) "active tactics" in carrying out methods of efferent therapy in the form of basic operations (plasmapheresis, hemosorption) in combination with adjuvant methods (immunoglobulin, blood photomodification with ultraviolet, laser beams, ozone therapy) to pregnant women; (b) "wait-and-see active tactics" with observation of the pregnant woman, followed by intrauterine intravascular transfusions of washed donor red blood cells; (c) "mixed active tactics" with a sequential combination, alternation of these methods. In Russia, only option 2 with fetal transfusions of washed donor red blood cells is accepted as the basis and paid for. The objective of the study is to conduct a comparative analysis of pregnancy outcomes in women with rhesus immunization using different management options.

MATERIALS AND METHODS: A total of 392 women were followed up at seven different institutions in Russia and at the Donetsk Center for Maternal and Child Health (DNR), of whom 345 pregnant women (Group 1) received efferent therapy, 33 women (Group 2) had fetuses intrauterine bypass surgery, and 14 pregnant women (Group 3) had mixed efferent therapy and fetal PEEP bypass surgery.

RESULTS: The analysis showed that the most favorable results for the main clinical indicators (premature, operative delivery, fetal hypoxia at birth, etc.) were in Group 1 and 3 women, in which the perinatal mortality was 14.5/1000 and 0/1000, respectively, which was significantly lower than in Group 2 (176.5/1000). It was also found that in Groups 2 and 3 women, the mean intervals between repeated transfusions of washed donor red blood cells were 8.8 ± 0.2 and 21.4 ± 3.8 days ($p < 0.01$), which may be explained by the detoxifying effect of efferent therapy methods, preservation of fetal red blood cells and transfused donor red blood cells to the fetus with prolonged gestation and obtaining healthier and more viable progeny.

CONCLUSIONS: 1. Severe Rh conflict is a manifestation of a syndrome of systemic effects of aggressive metabolites of specific and nonspecific nature. 2. The etiopathogenetic measure in the prevention and treatment of HDF/HDN in rhesus conflict is efferent therapy methods for the mother, and transfusion of washed donor rhesus-negative red blood cells to the fetus is effective, but a temporary, palliative measure, as is the case in multiple organ failure. 3. In the treatment protocols, efferent therapy methods must be present to prevent fetal red cell destruction and, equally importantly, to prevent destruction of Rh-negative donor red cells transfused to the fetus.

Keywords: pregnancy; fetus; rhesus conflict; plasmapheresis; transfusion of donor red blood cells; perinatal losses.

Received: 17.01.2023 **Revised:** 22.03.2023 **Accepted:** 28.04.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время для профилактики перинатальных потерь при гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБП/ГБН) существуют два основных подхода к ведению беременных с резус-иммунизацией. При первом варианте (выжидательно-активная тактика, принята в России за основную) осуществляют наблюдение за женщинами и, если появляются признаки тяжелой ГБП, проводят внутриматочное внутрисосудистое переливание отмытых донорских эритроцитов (ПОДЭ) плоду. Перинатальная смертность (ПС) при этом составляет 150–182/1000 [2, 6, 11, 14, 18, 21], что мало отличается от результатов прошлого века (132–150/1000) при проведении беременным сложных схем медикаментозной «десенсибилизирующей» терапии, которая уже ушла в прошлое [9, 10, 15].

ГБП/ГБН при резус-иммунизации развивается из-за разрушения эритроцитов плода: а) вследствие внутриклеточного (иммунного) гемолиза; б) внутрисосудистого (токсического) гемолиза [8, 20].

Можно предполагать наличие и третьего, смешанного и потому самого опасного механизма гемолиза [5]. Авторы полагают, что этиопатогенетическим средством при резус-иммунизации является детоксикационная, эфферентная терапия (ЭТ), позволяющая удалять из системы мать – плацент – плод (МПП) агрессивные специфические патогены (резус-антитела) и неспецифические токсические вещества — аутакоиды (недоокисленные продукты обмена, накапливающиеся на мембранах эритроцитов у беременных и при анемии у плода).

Много лет назад у беременных с резус-иммунизацией обоснованно начали применять плазмаферез (ПА). Однако плазмоэксфузии проводились агрессивно, в виде повторных плазмообменов (ПО) с удалением за сеанс до 2–2,5 л плазмы (до 4 % массы тела) с заменой ее на донорскую свежезамороженную плазму от разных доноров. В целом за беременность удаляли до 60 л плазмы, что приводило к развитию новых иммуноконфликтов и неутешительным результатам, то есть методика ПА была дискредитирована, и освободившуюся нишу заняли специалисты по ПОДЭ плоду, которые доминируют в мире и в России до сих пор [26].

Вместе с тем сегодня разработаны безопасные и эффективные режимы плазмоэксфузий с введением иммуноглобулина человека антирезус Rho(D) (ИГ). Есть и сообщения об успешном использовании при резус-иммунизации в сочетании с преэклампсией, хронической плацентарной недостаточностью, при синдроме задержки роста плода, антифосфолипидном синдроме других основних методик ЭТ (гемосорбции, каскадной плазмофильтрации, иммуносорбции) в сочетании со вспомогательными методами ЭТ — озонотерапией, фотомодификацией крови лазерными и ультрафиолетовыми лучами. При этом установлено, что «активное» использование методов ЭТ с начала беременности позволяет пролонгировать беременность до срочных родов, зачастую без потребности в небезопасных ПОДЭ плодам и в заменных переливаниях крови новорожденным [3, 19, 22–25, 27–30].

В 2008 г. В.В. Ветров предложил «смешанную активную тактику» ведения беременных с резус-иммунизацией в виде раннего назначения беременным среднеобъемного ПА в сочетании с фотомодификацией крови (неспецифическая профилактика тяжелой ГБП) с последующим, при появлении показаний, проведением ПОДЭ плоду (лечение ГБП). Иначе говоря, этот вариант обеспечивал классическую последовательность помощи женщинам и их детям — активную профилактику и лечение ГБП [5].

Вскоре похожая схема появилась за рубежом, но на первом этапе предлагались повторные ПО на раствор альбумина в сочетании с введением беременной ИГ до срока появления условий для внутрисосудистого ПОДЭ плоду в 22 нед. беременности [31].

Цель — проведение сравнительного анализа исходов беременности у женщин с резус-иммунизацией при использовании активной, выжидательно-активной и смешанной активной тактики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ исходов гестации у 392 беременных с резус-конфликтом, наблюдавшихся в семи родовспомогательных учреждениях разных регионов России и в Центре охраны материнства и детства Донецка (Донецкая Народная Республика).

В целом у 392 беременных средний возраст составил 31,8 ± 0,2 года, соматические и гинекологические болезни в анамнезе были у 76,0 и у 56,0 % пациенток соответственно.

Все женщины были повторнобеременными, среднее число гестаций на человека составило 4,6, повторнородящими — 87,0 % женщин, у каждой четвертой из них было кесарево сечение. Профилактическое введение анти-D-иммуноглобулина при инвазивных вмешательствах и после окончания предыдущих беременностей в целом получали лишь 7,5 % (29 из 392) человек, то есть специфическая профилактика резус-иммунизации беременным ранее практически не проводилась.

При настоящей беременности у каждой второй пациентки (49,1 %) беременность протекала

с угрозой прерывания, у каждой третьей диагностированы анемия и инфекции мочеполовой системы.

Женщин распределили на три группы. В 1-й группе 345 пациенток с ранних сроков беременности при титре резус-антител 1 : 32 и выше получали методы ЭТ (в среднем по 7,3 процедуры — «активная тактика»). Основной операцией был среднеобъемный ПА, выполняемый на отечественном оборудовании с плазмоэксфузиями 25 % объема циркулирующей плазмы (4 % массы тела) и плазмовозмещением кристаллоидами. Иногда, при сочетанной акушерской патологии, применяли гемосорбцию, каскадную плазмофильтрацию, иммуносорбцию, а при тенденции к гипопротеинемии при ПА использовали 10 % раствор альбумина, аутоплазму, обработанную на гемосорбенте или с помощью метода гепарино-криопреципитации [12]. Эти технологии сочетали с фотомодификацией крови, озонотерапией, ИГ.

Во 2-ю группу вошли 33 пациентки, которым применяли «выжидательно-активную тактику» с выполнением 1–4 операций ПОДЭ плодам через 7–12 дней (в среднем по 2,6 операций на человека).

В 3-й группе 14 беременных наблюдали при «сочетанной активной тактике» с последовательным проведением ЭТ матери и ПОДЭ плоду. 5 из 14 женщин при потерях плодов в анамнезе, сопутствующей соматической патологии (диабет и др.) после каждой операции ПОДЭ плоду дополнительно проводили по 1 сеансу ПА или ГС. Всего беременные этой группы получали в среднем по 5,1 основных процедур ЭТ, а ПОДЭ плодам — по 1–4 операции (в среднем по 2,3 операции на человека).

Всем беременным проводили комплексное акушерское, клинико-биохимическое обследование, инструментальные методы исследования плода: ультразвуковое (УЗИ), кардиотокографию, допплерометрию (ДПИ). Во 2-й и 3-й группах перед ПОДЭ выполняли амниоцентез, кордоцентез с исследованием показателей крови плода.

У всех женщин в динамике лечения для оценки степени эндотоксикоза и защитного воспалительного ответа системы МПП рассчитывали показатель лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по формуле А.Л. Костюченко и А.А. Соколова (2001) [12]:

$$\text{ЛИИ} = \frac{0{,}1 \cdot \text{Лейкоциты (тыс./кл)} \cdot \text{Нейтрофилы (\%)}}{100 - \text{Нейтрофилы (\%)}}.$$

Статистическую обработку количественных результатов исследования проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента, χ^2 и стандартных пакетов программ Statistica, версия 5.773. Уровень достоверности для всех анализов был установлен $p < 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отмеченные выше соматические и гинекологические болезни в анамнезе и осложнения при настоящей беременности чаще, но не достоверно ($p > 0{,}05$), встречалась во 2-й и 3-й группах женщин. Частота потерь плода в анамнезе вследствие резус-конфликта в 1-й группе составила 7,3 ± 1,4 %, достоверно реже ($p < 0{,}05$), чем во 2-й и 3-й группах, в которых этот показатель был практически одинаков (30,3 ± 8,0 и 28,5 ± 12,1 % соответственно; $p > 0{,}05$).

Часть женщин с потерями плодов в анамнезе (в 1-й группе — 12 человек, в 3-й — 4) получали ПА и на этапе прегравидарной подготовки. Уровни титров резус-антител (АТ) у этих женщин достигали 1 : 1024–8196, снижались после курса ПА перед настоящей беременностью на несколько порядков, а при беременности вновь возрастали.

Специализированную лечебную помощь в 1-й и 3-й группах женщинам начинали в среднем значительно раньше, чем во 2-й группе, а средние сроки родоразрешения в этих группах женщин были позднее и при меньших уровнях резус-антител в крови ($p < 0{,}05$–$0{,}001$; табл. 1).

Анализ также показал, что осложнения второй половины беременности (преэклампсия, хроническая плацентарная недостаточность) во 2-й группе были чаще, чем в 1-й ($p < 0{,}05$) и в 3-й ($p > 0{,}05$) группах. Объяснить эту разницу в частоте вышеуказанных осложнений можно проведенной беременным ЭТ, доказанными клиническими свойствами которой являются детоксикация, снижение титра резус-антител, гипотензивный, противоотечный эффекты, улучшение микроциркуляции крови в жизненно-важных органах, в том числе в плаценте, пролонгирование беременности и др. [4, 16].

О положительном влиянии методов ЭТ на показатели гомеостаза у беременных свидетельствовали данные клинико-биохимических анализов крови во 2-й и 3-й группах женщин. До ПОДЭ плодам ЭТ их матерям в 3-й группе проводили лишь в 9 из 14 случаев (см. выше), но и это отразилось на уровнях средних показателей крови, которые были нормальными (кроме ЛИИ — норма до 1,5 усл. ед.) и достоверно отличались от средних данных во 2-й группе ($p < 0{,}05$). У этих женщин, не получавших ЭТ, были отмечены тенденции к анемии, гиперкоагуляции, показатели билирубина, аланинаминотрансферазы и креатинина приближались

Таблица 1 / Table 1

Клинические данные обследованных пациенток с резус-конфликтом, *M* ± *m*, %
Clinical data of examined patients with Rh-conflict, *M* ± *m*, %

Показатель / Parameter	1-я группа / Group 1 (*n* = 345)	2-я группа / Group 2 (*n* = 33)	3-я группа / Group 3 (*n* = 14)
Средний срок начала эфферентной терапии матери и ПОДЭ плоду, нед. / Mean onset of maternal efferent therapy and TWDRBC fetal, weeks	14,0 ± 0,3	30,1 ± 0,4**	23,5 ± 0,5
Интервалы между ПОДЭ плодам, дней/ Intervals between TWDRBC to fruits, days	–	8,8 ± 0,2**	21,4 ± 3,8
Преэклампсия / Preeclampsia	17 (4,9 ± 1,2)	7 (21,2 ± 7,3)*	1 (7,1 ± 6,2)
Хроническая плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода / Chronic placental insufficiency and growth retardation syndrome	12 (3,5 ± 1,0)	5 (15,2 ± 6,4)*	1 (7,1 ± 6,2)
Средний уровень титров резус-антител к родам, усл. ед. / The average titer of antibodies to childbirth, conv. units	641,9 ± 10,7	3430,2 ± 299,4**	1521,8 ± 339,4
Средний срок родоразрешения, нед. / Average term of delivery, weeks	36,5 ± 0,1	33,0 ± 0,3**	34,9 ± 0,4

*Разница в показателях у пациенток 2-й группы достоверна ($p < 0,05$) в сравнении с данными в 1-й группе; **в сравнении с данным 3-й группы. *Примечание.* ПОДЭ — переливание отмытых донорских эритроцитов. *Difference in indices in patients of the 2nd group is significant ($p < 0.05$) in comparison with the data in the 1st group; **in comparison with the data in the 3rd groups. *Note.* TWDRBC — transfusions of washed donor red blood cells.

к верхней границе нормы при одновременном повышении средних показателей ЛИИ и СОЭ. Подобные изменения возникают при накоплении в системе МПП токсичных патогенов-аутакоидов и появлении защитной реакции воспаления при сопутствующем напряжении функции систем естественной детоксикации (печени и почек) у матери [5, 7]. Другие авторы относят эти изменения в показателях гомеостаза к «норме беременных», объясняя их «нейроэндокринными влияниями беременности» [4].

Увеличение СОЭ характеризует степень загруженности рецепторов мембран (гликокаликса) эритроцитов токсичными метаболитами, способствующими дегенерации, разрушению этих мембран и клеток с агрегацией красных шариков в кровотоке, с нарушением процессов микроциркуляции, транспорта кислорода [13].

О единстве изменений показателей гомеостаза в системе МПП свидетельствуют анализы крови у плодов. Проявления токсического отека у плодов по данным УЗИ наблюдали во 2-й группе в 69,7 ± 7,8 % случаев, в 3-й группе — в 64,3 ± 12,8 % ($p > 0,05$). Средние анализы пуповинной крови плодов до первой операции ПОДЭ были достоверно ($p < 0,05$) хуже во 2-й группе, чем в 3-й группе (табл. 2).

Данные анализов крови у матери и плода, представленные в табл. 2, подтверждают, что проведенная детоксикация беременным из 3-й группы способствовала санации системы МПП с купированием в ней защитного воспалительного ответа (см. показатели ЛИИ и СОЭ) при нормализации функции печени и почек у матери при меньшем, чем во 2-й группе ($p < 0,05$), разрушении эритроцитов плода и накоплении токсичного билирубина в его крови.

Существенным недостатком операций ПОДЭ плоду состоит в ближайших и отсроченных осложнениях [1]. В наших наблюдениях они в целом были отмечены у 14 из 47 пациенток 2-й и 3-й групп (29,8 ± 6,6 %), что было в 10 раз чаще, чем в 1-й группе при проведении ЭТ (у одной женщины был быстро купированный озноб; 2,9 ± 0,9 %; $p < 0,001$). При этом после ПОДЭ у 3 из 47 пациенток (6,3 %, все из 2-й группы) возникшие обстоятельства потребовали срочного прерывания беременности оперативным путем в интересах плода. Суммарно осложнения ПОДЭ плоду (выход иглы из вены, стойкая брадикардия у плода и др.) во 2-й группе были в 2,6 раза чаще (36,4 ± 8,4 %), чем в 3-й группе (14,2 ± 9,3 %; $p > 0,05$), и связать это можно с тем, что проводимая матери детоксикация способствует не только санации системы МПП, но и повышает устойчивость этой системы (в первую очередь плода) к инвазивным, стрессорным процедурам.

Таблица 2 / Table 2

Показатели клинико-биохимических анализов крови у матерей и их плодов из 2-й и 3-й групп перед первой операцией переливания отмытых донорских эритроцитов плоду, *M* ± *m*, %

Blood test values in fetuses and their mothers from groups 2 and 3 before the first fetal TWDRBC operation, *M* ± *m*, %

Показатель / Parameter	2-я группа / Group 2 (*n* = 33)	3-я группа / Group 3 (*n* = 14)
Мать / Mother		
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	107,2 ± 1,3*	112,2 ± 1,0
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	4,7 ± 0,1*	4,1 ± 0,2
Билирубин, мкмоль/л / Bilirubin, μmol/l	19,2 ± 0,7*	14,2 ± 0,5
Аланинаминотрансфераза, ммоль/л / ALT, mmol/l	32,3 ± 1,4*	8,8 ± 1,3
Креатинин, ммоль/л / Creatinine, mmol/l	0,9 ± 0,05*	0,6 ± 0,04
Лейкоцитарный индекс интоксикации, усл. ед. / Leukocyte index of intoxication, c. u.	2,4 ± 0,07*	1,7 ± 0,06
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	27,3 ± 0,7*	18,3 ± 0,4
Плод / Fetus		
Число эритроцитов, млн / The number of erythrocytes, million	1,6 ± 0,03*	1,8 ± 0,04
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	54,2 ± 3,0*	64,0 ± 3,7
Гематокрит, % / Hematocrit, %	19,2 ± 0,7*	22,5 ± 1,4
Билирубин, мкмоль/л / Bilirubin, μmol/l	45,6 ± 0,9*	33,1 ± 1,3

*Разница показателей во 2-й и в 3-й группах достоверна ($p < 0,05$). *The difference in indicators in the 2nd and 3rd groups is significant ($p < 0.05$).

Следует отметить, что ПОДЭ плоду высокоэффективно при лечении тяжелой анемии: средние показатели гемоглобина в крови плода в сравнении с исходными уровнями сразу после вмешательства во 2-й и 3-й группах возрастали в среднем на 67,5 и 66,7 % ($p > 0,05$) соответственно. В то же время средний показатель токсичного непрямого билирубина в крови у плодов обеих групп снижался лишь на 3–4 % и это показывает, что вкупе с другими многими метаболитами-аутакоидами остаются условия для разрушения эритроцитов и плода, и перелитых плоду донорских резус-отрицательных эритроцитов. Результатом во 2-й группе была потребность в проведении повторных операций ПОДЭ плоду в среднем через 8,8 ± 0,2 дней, что было в 2,4 раза чаще, чем в 3-й группе (21,4 ± 3,8 дней; $p < 0,01$; табл. 1).

В 1-й группе женщин, получавших ЭТ, частота преждевременных, оперативных родов, гипоксии плода при рождении, тяжелой формы ГБН, потребовавшей заменных переливаний крови, была в 2,6, 3,4, 6,3 и 3,2 раза соответственно реже, чем во 2-й группе ($p < 0,001$). Во 2-й и 3-й группах женщин эти клинические показатели были лучше у пациенток, получавших ЭТ и ПОДЭ плоду, $p < 0,05$, $p > 0,05$ соответственно (табл. 3).

При этом средняя масса тела плодов в 1-й группе соответствовала таковой у доношенных детей, а во 2-й группе при меньшем в родах сроке беременности была выше, чем в 3-й группе, видимо, за счет токсического отека тканей.

Перинатальные потери в 1-й группе составили 5 недоношенных новорожденных (у 345 женщин родилось 348 плодов — было три двойни), что со-

Таблица 3 / Table 3

Клинические данные о родах у матерей и течении периода новорожденности у их детей, *M* ± *m*, %
Clinical data on childbirth and the course of the neonatal period in children, *M* ± *m*, %

Показатель / Parameter	1-я группа / Group 1 (*n* = 345)	2-я группа / Group 2 (*n* = 33)	3-я группа / Group 3 (*n* = 14)
Преждевременные роды / Preterm birth	128 (37,1 ± 2,6)*	32 (97,0 ± 3,0)	13 (92,9 ± 6,7)
Кесарево сечение / C-section	87 (25,2 ± 2,4)*	28 (84,9 ± 6,2)	11 (78,6 ± 10,9)
Средняя масса тела плода, г / The average body weight of the fetus, g	2936,0 ± 28,3*	2318,8 ± 80,6	2212,6 ± 64,2
Апгар <7 баллов у родившихся живыми, *n* (%) / Apgar <7 points in live births, *n* (%)	49 из 346 (14,2 ± 1,9)*	22 из 28 (89,3 ± 5,9)	5 из 14 (35,7 ± 12,8)**
Потребность в заменных переливаниях крови ребенку, *n* (%) / Need for replacement blood transfusion for a child, *n* (%)	97 из 346 (28,0 ± 2,4)*	25 из 28 (89,3 ± 5,9)	5 из 14 (35,7 ± 12,8)**
Перинатальная смертность, на 1000 / Perinatal mortality, per 1000	5 из 348, 14,5	6 из 34, 176,5	0

*Разница в показателях у пациенток 1-й и 2-й групп достоверна ($p < 0,05$); **разница показателя во 3-й достоверна с данными во 2-й группе ($p < 0,05$). *The difference in indicators in patients of the 1st and 2nd groups is significant ($p < 0.05$); **The difference in the indicator in the 3rd group is significant with the data in the 2nd group ($p < 0.05$).

ставило 14,5/1000. Два плода погибли антенатально, три — в первые дни после родоразрешения (одна причина гибели — родовая травма). Из них четыре плода погибли практически по одинаковым причинам: курсы ПА пациенткам начинали поздно, в 26–28 нед. беременности, затем при снижении титров антител и нормальных показателях кардиотокографии, допплерометрии и УЗИ женщин выписывали домой. В последующем в динамике отмечали повышение уровней антител в плазме крови, что требовало проведения повторных курсов ЭТ, но женщин продолжали наблюдать амбулаторно без оказания помощи.

Во 2-й группе из 34 детей (была 1 двойня) погибли от тяжелых проявлений ГБП/ГБН 6 недоношенных детей (антенатально — 5 детей, постнатально — 1), в 3-й группе гибели потомства не было.

В целом во 2-й группе женщин, получавших выжидательно-активную тактику (только ПОДЭ плоду), показатель ПС 176,5/1000 соответствовал данным литературы [2, 8, 13, 19, 22] и был в 12,2 раза выше, чем в 1-й группе (активная тактика с ранним применением ЭТ матери — 14,5/1000; $p < 0,005$). В 3-й группе (смешанная активная тактика с последовательным применением ЭТ матери и ПДЭ плоду или при их чередовании) гибели детей не было вообще.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинического материала показал, что беременность — это мощный сенсибилизирующий фактор к резус-антигену и именно повышенная изоиммунизация во многом определяет степень разрушения эритроцитов плода. Одновременно установлено, что к родам у беременных имеет место латентный эндотоксикоз из-за накопления агрессивных метаболитов с токсическими свойствами в результате присущих беременности изменений в системе МПП (завоевание «плацентарного плацдарма» и развитие плодного яйца, гормональная перестройка, «диабетизация организма» женщины, нарушения желчевыведения, уродинамика, склонность к запорам и др.) [16, 17]. Клинически это выражается изменениями в показателях гомеостаза со сдвигом средних лабораторных показателей до «нормы беременных» и хуже. Именно это мы обнаружили у женщин, не получавших методы ЭТ.

Мы подтвердили, что при резус-конфликте наряду с иммунным, внутриклеточным гемолизом эритроцитов плода могут встречаться внутрисосудистый токсический и смешанный варианты разрушения клеток крови, которые имеют место при сочетании резус-иммунизации с заболеваниями систем естественной детоксикации и с осложнениями беременности у матери, при развитии у плода малокровия

в результате накопления недоокисленных токсичных метаболитов [4]. Подтверждением данного постулата становится выявленный нами факт существенного увеличения интервалов между ПОДЭ плоду и при проведении этим беременным методов ЭТ [7].

ВЫВОДЫ

1. Тяжелый резус-конфликт есть проявление синдрома системных воздействий агрессивных метаболитов специфического и неспецифического характера.

2. Этиопатогенетической мерой в профилактике и лечении ГБП/ГБН при резус-конфликте являются методы ЭТ для матери, а переливание донорских резус-отрицательных эритроцитов плоду — эффективная, но временная, паллиативная мера, как и бывает при полиорганной недостаточности.

3. В лечебных протоколах методы ЭТ должны обязательно присутствовать для профилактики разрушения эритроцитов плода и, что не менее важно, для профилактики разрушения перелитых донорских эритроцитов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманова Л.Р., Терегулова Л.Е., Галимова И.Р. Анализ осложнений при внутриутробном переливании крови плоду при тяжелых формах гемолитической болезни плода. Тезисы VI Междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии: «Здоровая женщина — здоровый новорожденный». 6–7 декабря 2011 г., Санкт-Петербург // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. 2011. Приложение. С. 3.
2. Айламазян Э.К., Павлова Н.Г. Изоиммунизация при беременности. Санкт-Петербург: Н-Л, 2012. 164 с.
3. Баринов В.А., Авруцкая В.В., Линде В.А., и др. Сравнительная эффективность различных технологий при ведении беременных с резус-конфликтом // Проблемы женского здоровья. 2015. Т. 10, № 4. С. 31–34.
4. Бодяжина Е.И. О статьях, посвященных токсикозам беременных // Акушерство и гинекология. 1983. Т. 59, № 6. С. 6–8.
5. Ветров В.В. Эфферентная терапия и аутодонорство в акушерском стационаре. Санкт-Петербург: Н-Л, 2008. 164 с.
6. Ветров В.В., Иванов Д.О., Воинов В.А., Линде В.А. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного при резус-конфликте (этиология, патогенез, профилактика и лечение). Многоцентровое исследование. Санкт-Петербург, 2017. 239 с.
7. Ветров В.В., Иванов Д.О., Резник В.А., и др. Новая модель профилактики и лечения тяжелой гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБПН) при резус-иммунизации беременных // Тезисы XXII Всероссийского научно-образовательного форума: «Мать и дитя–21». Москва, 2021. С. 10–11.
8. Вьюгов М.А. Эфферентная терапия в профилактике и лечении тяжелых форм гемолитической болезни новорожденных при резус-конфликте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2018. 28 с.
9. Иванов Д.О., Ветров В.В., Курдынко Л.В. История и перспективы показателя перинатальной смертности в России (обзор литературы) // Педиатр. 2022. Т. 13, № 1. С. 5–18. DOI: 10.17816/PED1315–18
10. Иванов Д.О., Моисеева К.Е., Березкина Е.Н., и др. Сравнительная оценка акушерского анамнеза матерей детей, родившихся больными и заболевших, и здоровых новорожденных // Медицина и организация здравоохранения. 2022. Т. 7, № 3. С. 4–11. DOI: 10.56871/6139.2022.90.39.001
11. Коноплянников А.Г. Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике гемолитической болезни плода и новорожденного: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2009.
12. Костюченко А.Л., Соколов А.А. Острый эндотоксикоз. Медицинская лабораторная диагностика. Программы и алгоритмы / под ред. А.И. Карпищенко. Санкт-Петербург: Интермедика, 2001. С. 340–357.
13. Малахова М.Я., Зубаткина О.В., Совершаева С.Л. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки и обменных процессов

в организме // Эффертная терапия. 2000. Т. 6, № 4. С. 3–12.
14. Михайлов А.В. Гемолитическая болезнь плода. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство / под ред. А.Е. Волкова. Ростов-на-Дону, 2006. 488 с.
15. Мордухович А.С. Беременность и роды при изо-иммунизации. Ташкент, 1972. 145 с.
16. Серов В.Н., Ветров В.В., Воинов В.А. Преэклампсия. Санкт-Петербург: Алина, 2011. 310 с.
17. Серов В.Н., Маркин А.Ю., Лубнин А.Ю. Эклампсия. Москва: МИА, 2002. 462 с.
18. Смирнова А.А., Коноплянников А.Г. Опыт внутриутробного переливания крови при тяжелых формах гемолитической болезни плода в гестационном сроке более 32 недель // Материалы общероссийского семинара: «Репродуктивный потенциал России»: версии и контраверсии». Сочи, 2019. С. 39–40.
19. Сухих Г.Т., Федорова Т.А., Донсков С.И., и др. Лечение резус-сенсибилизации с использованием лечебного плазмафереза и иммуноглобулинотерапии (Методические рекомендации). Москва, 2012. 25 с.
20. Шабалов Н.П., Иванов Д.О. Сепсис новорожденных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2003. Т. 82, № 5. С. 46–56.
21. Шелаева Е.В., Павлова Н.Н., Константинова Н.Н. Перинатальные исходы после внутриутробного лечения тяжелых форм анемии плода при резус-аллоиммунизации // Материалы I регионального форума: «Мать и дитя». Казань, 2007. С. 179–180.
22. Чайка В.К., Чермных С.В., Демина Т.Н. Возможности применения эфферентной терапии: 15-летний опыт работы акушерского центра гемокоррекции в университетской клинике // Медико-социальные проблемы семьи. 2009. Т. 14, № 2–1. С. 4–14.
23. Чермных С.В., Кнуров И.Ю., Ильина И.А. Возможности гравитационного плазмафереза в комплексной терапии изоиммунизации по резус-фактору у беременных с отягощенным анамнезом // Медико-социальные проблемы семьи. 2004. Т. 9, № 1. С. 110–114.
24. Чермных С.В., Стрюковская Е.А. Пути оптимизации перинатальных исходов у беременных с изосенсибилизацией по резус-фактору // Материалы X научной конференции: «Проблемы женского здоровья и пути их решения». Москва, 2016. С. 55.
25. Bellone M., Boctor F.N. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin as primary therapy for D alloimmunization in pregnancy precludet the need for intrauterine transfusion // Transfusion. 2014. Vol. 54, No. 8. P. 2118–2121. DOI: 10.1111/trf.12633
26. Berkowitz R.L. Intrauterine transfusion // Update Clin Perinatal. 1980. Vol. 7, No. 2. P. 285–290. DOI: 10.1016/S0095-5108(18)31113-8
27. Isojima S., Hisano M., Suzuki T., et al. Early plasmapheresis followed by high-dose gamma-globulin treatment saved a severely Rho-incompatible pregnancy // J Clin Apher. 2011. Vol. 26, No. 4. P. 216–218. DOI: 10.1002/jca.20288
28. Gaham-Pole J., Barr W., Willoughby M.L. Continuous flow plasmapheresis in management of severe Rhesus disease // Br Med J. 1977. Vol. 1. P. 1185–1188. DOI: 10.1136/bmj.1.6070.1185
29. Houston B.L., Govia R., Abou-Setta A.M., et al. Severe Rh alloimmunization and hemolytic disease of the fetus managed with plasmapheresis, intravenous immunoglobulin and intrauterine transfusion: A case report // Transfus Apher Sci. 2015. Vol. 53, No. 3. P. 399–402. DOI: 10.1016/j.transci.2015.07.010
30. Kamei K., Yamaguchi K., Sato M., et al. Successful treatment of severe rhesus D-incompatible pregnancy with repeated double-filtration plasmapheresis // J Clin Apher. 2015. Vol. 30, No. 5. P. 305–307. DOI: 10.1002/jca.21372
31. Szczepiorkowski Z.M., Winters J.L., Bandarenko N., et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice — evidence-based approach from the apheresis application Committee of the American Society for Apheresis (ASFA) // J Clin Apher. 2010. Vol. 25, No. 3. P. 83–177. DOI: 10.1002/jca.20240

REFERENCES

1. Abdurakhmanova LR, Teregulova LE, Galimova IR. Analiz oslozhnenii pri vnutriutrobnom perelivanii krovi plodu pri tyazhelykh formakh gemoliticheskoi bolezni ploda. Thesis of the Proceedings of the VI Interdisciplinary conferences on obstetrics, perinatology, neonatology: "Zdorovaya zhenshchina — zdorovyi novorozhdennyi". 2011 Dec 6–7; Saint Petersburg. *Byulleten' FTSSKEH im. V.A. Almazova*. 2011. Application. P. 3. (In Russ.)
2. Ailamazyan EhK, Pavlova NG. *Izoimmunizatsiya pri beremennosti*. Saint Petersburg: N-L, 2012. 164 p. (In Russ.)
3. Barinov VA, Avrutskaya VV, Linde VA, et al. Sravnitelnaya ehffektivnost razlichnykh tekhnologii pri vedenii beremennykh s rezus-konfliktom. *Problemy zhenskogo zdorovya*. 2015;10(4):31–34. (In Russ.)
4. Bodyazhina EI. O statyakh, posvyashchennykh toksikozam beremennykh. *Obstetrics and Gynecology*. 1983;59(6):6–8. (In Russ.)
5. Vetrov VV. *Ehfferentnaya terapiya i autodonorstvo v akusherskom statsionare*. Saint Petersburg: N-L, 2008. 164 p. (In Russ.)
6. Vetrov VV, Ivanov DO, Voinov VA, Linde VA. *Gemoliticheskaya bolezn ploda i novorozhdennogo pri rezus-konflikte (ehtiologiya, patogenez, profilaktika i lechenie). Mnogotsentrovoe issledovanie*. Saint Petersburg, 2017. 239 p. (In Russ.)

7. Vetrov VV, Ivanov DO, Reznik VA, et al. Novaya model profilaktiki i lecheniya tyazheloi gemoliticheskoi bolezni ploda i novorozhdennogo (GBPN) pri rezus-immunizatsii beremennykh. Thesis of the Proceedings of the XXII All-Russian Scientific and Educational Forum: "*Mat' i ditya–21*". Moscow, 2021. P. 10–11. (In Russ.)
8. Vyugov MA. *Ehfferentnaya terapiya v profilaktike i lechenii tyazhelykh form gemoliticheskoi bolezni novorozhdennykh pri rezus-konflikte* [dissertation abstract]. Saint Petersburg, 2018. 28 p. (In Russ.)
9. Ivanov DO, Vetrov VV, Kurdynko LV. History and prospects of perinatal mortality rate in Russia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(1):5–18. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED1315-18
10. Ivanov DO, Moiseeva KE, Berezkina EN, et al. Comparative assessment of the obstetric history of mothers of both children born sick and ill and healthy newborns. *Medicine and Health Care Organization*. 2022;7(3): 4–11. (In Russ.) DOI: 10.56871/6139.2022.90.39.001
11. Konoplyannikov AG. *Novye tekhnologii v diagnostike, lechenii i profilaktike gemoliticheskoi bolezni ploda i novorozhdennogo* [dissertation abstract]. Moscow, 2009. (In Russ.)
12. Kostyuchenko AL, Sokolov AA. Ostryi ehndotoksikoz. Karpishchenko AI, editor. *Meditsinskaya laboratornaya diagnostika. Programmy i algoritmy*. Saint Petersburg: Intermedika, 2001. P. 340–357. (In Russ.)
13. Malakhova MYa, Zubatkina OV, Sovershaeva SL. Ehndogennaya intoksikatsiya kak otrazhenie kompensatornoi perestroiki i obmennykh protsessov v organizme. *Ehffertnaya terapiya*. 2000;6(4):3–12. (In Russ.)
14. Mikhailov AV. Gemoliticheskaya bolezn ploda. In: Volkov AE, editor. *Ultrazvukovaya diagnostika v akusherstve i ginekologii. Prakticheskoe rukovodstvo*. Rostov-on-Don, 2006. 488 p. (In Russ.)
15. Mordukhovich AS. *Beremennost' i rody pri izo-immunizatsii*. Tashkent, 1972. 145 p. (In Russ.)
16. Serov VN, Vetrov VV, Voinov VA. *Preehklampsiya*. Saint Petersburg: Alina, 2011. 310 p. (In Russ.)
17. Serov VN, Markin AYu, Lubnin AYu. *Ehklampsiya*. Moscow: MIA, 2002. 462 p. (In Russ.)
18. Smirnova AA, Konoplyannikov AG. Opyt vnutriutrobnogo perelivaniya krovi pri tyazhelykh formakh gemoliticheskoi bolezni ploda v gestatsionnolm sroke bolee 32 nedel'. Proceedings of the All-Russian seminars: "*Reproduktivnyi potentsial Rossii*": *versii i kontraversii*". Sochi, 2019. P. 39–40. (In Russ.)
19. Sukhikh GT, Fedorova TA, Donskov SI, et al. *Lechenie rezus-sensibilizatsii s ispol'zovaniem lechebnogo plazmafereza i immunoglobulinoterapii (Metodicheskie rekomendatsii)*. Moscow, 2012. 25 p. (In Russ.)
20. Shabalov NP, Ivanov DO. Neonatal sepsis. *"Pediatria" named after G.N. Speransky*. 2003;82(5):46–56. (In Russ.)
21. Shelaeva EV, Pavlova NN, Konstantinova NN. Perinatalnye iskhody posle vnutriutrobnogo lecheniya tyazhelykh form anemii ploda pri rezus-alloimmunizatsii. Proceedings of the I Regional Forum: "*Mat' i ditya*". Kazan, 2007. P. 179–180. (In Russ.)
22. Chaika VK, Chermnykh SV, Demina TN. Vozmozhnosti primeneniya ehfferentnoi terapii: 15-letnii opyt raboty akusherskogo tsentra gemokorrektsii v universitetskoi klinike. *Medical and Social Problems of Family*. 2009;14(2–1):4–14. (In Russ.)
23. Chermnykh SV, Knurov IYu, Il'ina IA. Vozmozhnosti gravitatsionnogo plazmafereza v kompleksnoi terapii izoimmunizatsii po rezus-faktoru u beremennykh s otyagoshchennym anamnezom. *Medical and Social Problems of Family*. 2004;9(1):110–114. (In Russ.)
24. Chermnykh SV, Stryukovskaya EA. Puti optimizatsii perinatal'nykh iskhodov u beremennykh s izosensibilizatsiei po rezus faktoru. Proceedings of the X Science conferences: "*Problemy zhenskogo zdorov'ya i puti ikh resheniya*". Moscow, 2016. P. 55. (In Russ.)
25. Bellone M, Boctor FN. Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin as primary therapy for D alloimmunization in pregnancy precludet the need for intrauterine transfusion. *Transfusion*. 2014;54(8):2118–2121. DOI: 10.1111/trf.12633
26. Berkowitz RL. Intrauterine transfusion. *Update Clin Perinatal*. 1980;7(2):285–290. DOI: 10.1016/S0095-5108(18)31113-8
27. Isojima S, Hisano M, Suzuki T, et al. Early plasmapheresis followed by high-dose gamma-globulin treatment saved a severely Rho-incompatible pregnancy. *J Clin Apher*. 2011;26(4):216–218. DOI: 10.1002/jca.20288
28. Gaham-Pole J, Barr W, Willoughby ML. Continuous flow plasmapheresis in management of severe Rhesus disease. *Br Med J*. 1977;1:1185–1188. DOI: 10.1136/bmj.1.6070.1185
29. Houston BL, Govia R, Abou-Setta AM, et al. Severe Rh alloimmunization and hemolytic disease of the fetus managed with plasmapheresis, intravenous immunoglobulin and intrauterine transfusion: A case report. *Transfus Apher Sci*. 2015;53(3):399–402. DOI: 10.1016/j.transci.2015.07.010
30. Kamei K, Yamaguchi K, Sato M, et al. Successful treatment of severe rhesus D-incompatible pregnancy with repeated double-filtration plasmapheresis. *J Clin Apher*. 2015;30(5):305–307. DOI: 10.1002/jca.21372
31. Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice — evidence-based approach from the apheresis application Committee of the American Society for Apheresis (ASFA). *J Clin Apher*. 2010;25(3): 83–177. DOI: 10.1002/jca.20240

◆ Информация об авторах

**Владимир Васильевич Ветров* — д-р мед. наук, доцент, кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства и гинекологии ФП и дПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 6187-7118; e-mail: vetrovplasma@mail.ru

Дмитрий Олегович Иванов — д-р мед. наук, профессор, ректор, заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист-неонатолог Минздрава России. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Виталий Анатольевич Резник — канд. мед. наук, главный врач клиники. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2776-6239; eLibrary SPIN: 9761-6624; e-mail: klinika.spb@gmail.com

Лариса Андреевна Романова — канд. мед. наук, кафедра акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 6460-5491; e-mail: l_romanova2011@mail.ru

Людмила Витальевна Курдынко — заведующая акушерским физиологическим отделением. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 6879-2546; e-mail: l.kurdynko@yandex.ru

Алексей Владимирович Николаев — ассистент кафедры современных методов диагностики и радиолучевой терапии им. проф. С.А. Рейнберга. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Гульназ Камалетдиновна Садыкова — аспирант кафедры современных методов диагностики и радиолучевой терапии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kokonya1980@mail.ru

Светлана Валерьевна Меньшикова — ассистент кафедры современных методов диагностики и радиолучевой терапии им. проф. С.А. Рейнберга. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Филипп Андреевич Овсянников — канд. мед. наук, врач – акушер-гинеколог, врач УЗД. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 2511-2772

Михаил Алексеевич Вьюгов — канд. мед. наук, врач – анестезиолог-реаниматолог. МБУЗ «Родильный дом», Таганрог, Россия. E-mail: mikhailvyugov@yandex.ru

◆ Information about the authors

**Vladimir V. Vetrov* — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 6187-7118; e-mail: vetrovplasma@mail.ru

Dmitry O. Ivanov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russia, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0060-4168; eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

Vitaly A. Reznik — MD, PhD, Chief Physician of the Children's Clinical Hospital. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russia, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2776-6239; eLibrary SPIN: 9761-6624; e-mail: klinika.spb@gmail.com

Larisa A. Romanova — MD, PhD, Department of Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 6460-5491; e-mail: l_romanova2011@mail.ru

Lyudmila V. Kurdynko — Head of the Obstetrical Physiology Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 6879-2546; e-mail: l.kurdynko@yandex.ru

Alexey V. Nikolaev — Assistant of the Department of Modern Diagnostic Methods and Radiation Therapy of prof. S.A. Reinberg. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia

Gulnaz K. Sadykova — Postgraduate Student, Department of Modern Methods of Diagnosis and Radiotherapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kokonya1980@mail.ru

Svetlana V. Menshikova — Assistant, Department of Modern Diagnostic Methods and Radiation Therapy after prof. S.A. Reinberg. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia

Philip A. Ovsyannikov — MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Ultrasound Specialist. Perinatal Center, Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 2511-2772

Mikhail A. Vyugov — MD, PhD, Anesthesiologist-Intensivist. Maternity Hospital, Taganrog, Russia. E-mail: mikhailvyugov@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Информация об авторах

Валерия Викторовна Авруцкая — д-р мед. наук, заведующая поликлиникой. ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. eLibrary SPIN: 9495-9702

Наталья Юрьевна Владимирова — д-р мед. наук, профессор, главный внештатный специалист акушер-гинеколог Министерства здравоохранения Хабаровского края; заместитель главного врача, КГБУЗ «Перинатальный центр им. проф. Г.С. Постола» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия; профессор кафедры акушерства и гинекологии, КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения Минздрава Хабаровского края», Хабаровск, Россия. eLibrary SPIN: 2137-9557

Светлана Владимировна Чермных — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии, Донецкий республиканский центр охраны материнства и детства. ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Россия. eLibrary SPIN: 4566-0589

Анна Александровна Железная — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии, Донецкий республиканский центр охраны материнства и детства. ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Россия. eLibrary SPIN: 7167-7703

Александр Леонидович Коротеев — канд. мед. наук, главный врач. СПб ГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 8702-6057; e-mail: gkdmgenc@zdrav.spb.ru

Владислав Александрович Баринов — канд. мед. наук, неонатолог, неонатологическая группа анестезиологии и реанимации. ГБУ «Психоневрологический диспансер Ростовской области», Ростов-на-Дону, Россия

◆ Information about the authors

Valeria V. Avrutskaya — PhD, MD, Dr. Sci. (Med.), Head of the polyclinic, Rostov Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Ministry of Health of the Russia, Rostov-on-Don, Russia. eLibrary SPIN: 9495-9702

Natalia Yu. Vladimirova — PhD, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Specialist Obstetrician-Gynecologist of the Ministry of Health of the Khabarovsk Territory; Deputy Chief Physician Professor G.S. Postol Perinatal Center, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia; Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Advanced Training of Healthcare Professionals, Khabarovsk, Russia. eLibrary SPIN: 2137-9557

Svetlana V. Chermnykh — PhD, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, Pediatric and Adolescent Gynecology, Donetsk Republican Center for Maternal and Child Health. M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia. eLibrary SPIN: 4566-0589

Anna A. Zheleznaya — PhD, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, Pediatric and Adolescent Gynecology, Donetsk Republican Center for Maternal and Child Health. M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia. eLibrary SPIN: 7167-7703

Alexander L. Koroteev — PhD, MD, Cand. Sci. (Med.), Chief Doctor. Diagnostic Center (Medical Genetic), Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 8702-6057; e-mail: gkdmgenc@zdrav.spb.ru

Vladislav A. Barinov — PhD, MD, Neonatologist, Anesthesiology and Resuscitation Group. Psychoneurological Dispensary of the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14217-27
Научная статья

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА ЖЕЛУДКА У ДЕТЕЙ, ПИТАЮЩИХСЯ ЧЕРЕЗ ГАСТРОСТОМУ ИЛИ НАЗОГАСТРАЛЬНЫЙ ЗОНД

© Ю.В. Кузнецова [1], А.Н. Завьялова [1], О.В. Лисовский [1], М.В. Гавщук [1], М.М. Аль-Харес [1], В.В. Дудурич [2], А.А. Пак [3]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] ООО «Сербалаб», Санкт-Петербург, Россия;
[3] Дом-интернат для детей с отклонениями в умственном развитии № 4, Павловск, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Кузнецова Ю.В., Завьялова А.Н., Лисовский О.В., Гавщук М.В., Аль-Харес М.М., Дудурич В.В., Пак А.А. Особенности микробного пейзажа желудка у детей, питающихся через гастростому или назогастральный зонд // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 17–27. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14217-27

Актуальность. У детей с дисфагией наблюдается нарастание массы тела после постановки питательной трубки, однако в последующем отмечается регресс массы тела, появляются симптомы эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта.

Цель — выявление особенностей микробиома желудка у детей, питающихся через гастростому или зонд.

Материалы и методы. Проведено исследование аспиратов желудочного содержимого у 21 пациента с помощью метагеномного секвенирования. Участники разделены на 2 группы: 1-я группа — 11 детей, питающихся через гастростому менее 1 года; 2-я группа — 10 детей, питающихся через гастростому более 1 года.

Результаты. В 1-й группе идентифицировано от 8 до 19 фил, медиана 12,0. Во 2-й группе — от 4 до 13, медиана 7,5, различия статистически достоверны ($p < 0,05$). В образцах обеих групп доминировали филы *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidota*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*. При длительном питании через гастростому значимо снижено число представителей классов *Bacteroidia* и *Fusobacteriia*. При этом малое количество классов наблюдалось у больных с нахождением гастростомы в желудке около 80 мес., а также у пациентов с выявленной патологией желудка. В каждом образце выявлены микроорганизмы, относящиеся в среднем к 66 родам. При этом у детей, питающихся через гастростому менее 1 года, медиана 69,5 OTU. У детей, питающихся через гастростому более 1 года, даже при регулярной ее замене, медиана значимо меньше — 41 OTU. Выявлено значимое уменьшение микробного биоразнообразия с увеличением времени стояния гастростомы, медианное значение индекса Шеннона в 1-й группе составило 1,95, во 2-й группе — 1,69 ($p \leqslant 0,05$).

Выводы. У пациентов с длительным нахождением питательной трубки в желудке снижено число противовоспалительных симбионтов представителей родов *Prevotella*, *Parabacteroides*. Обсемененность желудка *Helicobacter pylori* составляла 50 %, что еще больше усиливало предрасположенность слизистой оболочки желудка к воспалению.

Ключевые слова: микробиом желудка; питание через гастростому; метагеномное секвенирование; биоразнообразие; бактериальные филы; противовоспалительные симбионты; *Helicobacter pylori*.

Поступила: 07.02.2023 **Одобрена:** 22.03.2023 **Принята к печати:** 28.04.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14217-27
Research Article

FEATURES OF THE MICROBIAL LANDSCAPE OF THE STOMACH IN CHILDREN, FEEDING THROUGH THE GASTROSTOMY OR NASOGASTRIC TUBE

© Yuliya V. Kuznetsova [1], Anna N. Zavyalova [1], Oleg V. Lisovskii [1], Maxim V. Gavshchuk [1], Milad M. Al-Hares [1], Vasilisa V. Dudurich [2], Alexandr A. Pak [3]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] LLC "Serbalab", Saint Petersburg, Russia;
[3] Boarding House for Children with Mental Development Disabilities No. 4, Pavlovsk, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kuznetsova YuV, Zavyalova AN, Lisovskii OV, Gavshchuk MV, Al-Hares MM, Dudurich VV, Pak AA. Features of the microbial landscape of the stomach in children, feeding through the gastrostomy or nasogastric tube. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(2):17–27. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14217-27

BACKGROUND: In children with dysphagia, an increase in body weight is observed after the placement of a feeding tube, however, subsequently, a regression of body weight is noted, symptoms of an erosive and ulcerative lesion of the gastrointestinal tract appear.
AIM: To identify the features of the gastric microbiome in children fed through a gastrostomy or a tube.
MATERIALS AND METHODS: A study of aspirates of gastric contents in 21 patients was carried out using metagenomic sequencing. The participants were divided into 2 groups: group 1 — 11 children fed through the gastrostomy for less than 1 year; group 2 — 10 children, fed through the gastrostomy for more than 1 year.
RESULTS: In group 1, from 8 to 19 phyla were identified, median 12.0. In the second group from 4 to 13, median 7.5, the differences are statistically significant ($p < 0.05$). The samples of both groups were dominated by the phyla *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidota*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*. The number of representatives of the *Bacteroidia* and *Fusobacteriia* classes was significantly reduced in patients with long-term nutrition through the gastrostomy. At the same time, a small number of classes were observed in patients with a gastrostomy in the stomach for about 80 months, as well as in patients with identified gastric pathology. There were about 66 genera for each specimen. At the same time, in children fed through a gastrostomy for less than 1 year, the median is 69.5 OTU. In children fed through a gastrostomy for more than 1 year, even with its regular replacement, the median is significantly less — 41 OTU. A significant decrease in microbial biodiversity was revealed with an increase in the standing time of the gastrostomy, the median value of the Shannon index in group 1 was 1.95, in group 2 1.69 ($p \leqslant 0.05$).
CONCLUSIONS: In patients with a long stay of the feeding tube in the stomach, the number of anti-inflammatory symbionts of the genus *Prevotella*, *Parabacteroides* is reduced. The contamination of the stomach with *Helicobacter pylori* was 50%, which further increased the predisposition of the gastric mucosa to inflammation.

Keywords: stomach microbiome; nutrition through a gastrostomy; metagenomic sequencing; biodiversity; bacterial phyla; anti-inflammatory symbionts; *Helicobacter pylori*.

Received: 07.02.2023 **Revised:** 22.03.2023 **Accepted:** 28.04.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Исследования желудочной микробиоты в течение многих лет не проводились, в основном как следствие догмы, что из-за кислотообразования желудок является органом, совершенно невосприимчивым к колонизации бактериями и содержащим их минимальное количество. Кроме того, рефлюкс желчных кислот в желудок, толщина его слизистого слоя и эффективность желудочной перистальтики также препятствуют его заселению микроорганизмами. Нитраты, содержащиеся в слюне и пище, ферментируются лактобациллами ротовой полости в нитриты, которые, попав в желудок, трансформируются желудочным соком в оксид азота, сильный противомикробный агент. Все эти факторы вместе с техническими трудностями в отборе проб и отсутствие простых, надежных диагностических методов препятствовали исследованию микробиоты желудка [6, 25, 26].

Открытие *Campylobacter pyloridis* в 1982 г., позднее переименованного *в Helicobacter pylori*, разрушило воззрения об отсутствии микроорганизмов в желудке. *H. pylori* имеет фермент уреазу, образующий аммиак из мочевины. Аммиак нейтрализует кислоту желудочного сока, тем самым позволяя бактериям проникать в слизистый слой, колонизировать эпителий и способствовать сложной воспалительной реакции.

В 1981 г., за несколько месяцев до открытия *H. pylori*, в медицинской литературе сообщалось, что большое количество кислотоустойчивых штаммов бактерий обнаружены в желудке, среди которых преобладали представители родов *Streptococcus, Neisseria* и *Lactobacillus*. Данные микроорганизмы могут попасть в желудок из полости рта и путем рефлюкса из двенадцатиперстной кишки. Более 65 % филотипов, идентифицированных в желудке, были описаны в ротовой полости человека [16]. Следовательно, такие роды бактерий, как *Veillonella, Lactobacillus* и *Clostridium*, которые обнаруживаются в желудочном соке, могут служить транзиторной флорой [28]. Исследователями было обнаружено, что в желудочном соке доминируют филы *Firmicutes, Bacteroidota, Actinomycetota*, а в образцах слизистой оболочки желудка — *Firmicutes* и *Proteobacteria* [10]. Кроме того, выявление штаммов бактерий традиционными культуральными методами не позволяет обнаружить все биоразнообразие желудочной микробиоты, поскольку более 80 % микроорганизмов не культивируются на питательных средах [9, 12]. В последнее время развитие молекулярных методов, основанных на выделении генов *16S* рРНК, таких как флуоресцентная гибридизация *in situ*, дот-блот-гибридизация с рРНК-мишенью, гель-электрофорез, клонирование и секвенирование РНК и ДНК облегчило идентификацию и классификацию микрофлоры желудочно-кишечного тракта [14].

В 2006 г. была впервые проанализирована микробиота слизистой оболочки желудка 23 здоровых взрослых субъектов с использованием малой субъединицы 16S рРНК [10]. Было выделено 1056 видов бактерий (не-*H. pylori*), 127 филотипов и 5 доминирующих родов *(Streptococcus, Prevotella, Rothia*, *Fusobacteria, Veillonella*). Несколькими годами позже проанализировали микробиоту желудка 10 здоровых человек путем клонирования и секвенирования 16S рРНК и выявили 1223 вида микроорганизмов (не-*H. pylori*) и 5 доминирующих родов (*Streptococcus, Prevotella, Neisseria, Haemophilus* и *Porphyromonas*) [18]. В 2013 г. исследовали микробиоту желудка 13 здоровых испытуемых методом пиросеквенирования, выявив 200 филотипов и 5 доминирующих родов (*Prevotella, Streptococcus, Veillonella, Rothia, Pasteurella*) [13].

Состав микробиома желудка зависит от диеты [22], приема лекарственных препаратов [19, 23], наличия хронических заболеваний желудка [8, 24], колонизации *H. pylori* [17, 20]. В клинике Санкт-Петербургского педиатрического университета растет число больных детей с неврологическими заболеваниями и сопутствующей дисфагией. Практически все больные имеют низкий нутритивный статус [3, 4, 27]. Постановка назогастрального зонда или гастростомической трубки зачастую становятся единственным способом нутритивной поддержки детей с дисфагией. После начала питания через трубку масса тела пациентов постепенно увеличивается, но через 3–4 года происходит регресс набранной массы тела. У пациентов отмечается склонность к запорам, при фиброэзофагогастродуоденоскопии обнаруживается эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (при этом тест на *H. pylori* отрицателен). В литературе анализируются данные о причинах гастростомии у детей [2, 5], однако недостаточно данных о микробном разнообразии желудка детей с гастростомами, зависимости микробиома от длительности стояния гастростомической трубки.

Цель — идентификация представителей микробиома желудка у детей, питающихся через гастростому или зонд и определение зависимости состава микробиома желудка от длительности нахождения питательной трубки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование микробиома желудка у 21 ребенка, питающегося через назогастральный зонд (рис. 1) или гастростомическую трубку (рис. 2). Назогастральный зонд в качестве способа питания использовался у 2 пациентов в сроки до 3 мес. При необходимости более длительного питания через трубку устанавливалась гастростома. Длительность нахождения гастростомы в желудке составила от 3 до 204 мес. Средний возраст детей — 12,1 ± 4,68 года, 13 девочек, 8 мальчиков. Участники разделены на 2 группы: 1-я группа — 11 детей, питающихся через гастростому/зонд менее 1 года, 2-я группа — 10 детей, питающихся через гастростому более 1 года. Исследование проведено в соответствии с международными стандартами GCP, добровольное информированное согласие подписано родителями или законными представителями несовершеннолетних.

Протокол исследования рассмотрен этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (№ 04/07 от 26.04.2021). На момент исследования все дети находились в хосписе или доме-интернате с комплексом двигательных нарушений, связанных с органическим поражением головного мозга, в том числе характерных для детского церебрального паралича. Ежедневный уход за гастростомой проводился медицинским персоналом в соответствии с утвержденным алгоритмом ухода [1]. У детей, питающихся через гастростому питательными смесями, были взяты аспираты желудочного содержимого шприцом объемом 0,5 мл в стерильные пробирки с транспортной средой «Транспортная среда с муколитиком» (ЦНИИ эпидемиологии, Россия) с последующим хранением в среде при 4 °С до экстракции ДНК. Тотальную ДНК экстрагировали из образцов с помощью набора «Рибо Преп» (ЦНИИ эпидемиологии, Россия) в соответствии с рекомендациями производителя.

Рис. 1. Питание через назогастральный зонд
Fig. 1. Feeding through a nasogastric tube

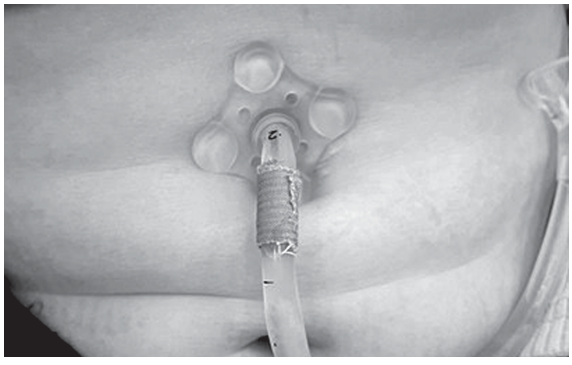


Рис. 2. Питание через гастростомическую трубку
Fig. 2. Feeding through a gastrostomy tube

Для работы с системой Illumina MiSeq существует протокол, в соответствии с которым подготовлена библиотека 16S РНК. В ходе исследования использовано 5 нг тотальной ДНК для амплификации целевого фрагмента гена *16S* рРНК с применением рекомендованных праймеров для областей V3 и V4. Далее проведено 25 циклов ПЦР с использованием KAPA HiFi HotStart ReadyMix (2X) (Roche Diagnostics, Швейцария). После очистки продуктов ПЦР с помощью гранул SPRI фиксировано 5 нг полученных ампликонов. Биоинформатический конвейер, реализованный на языках программирования R v.3.6 [21] и Python, анализировал данные секвенирования. Полученные данные обработаны с помощью рабочего процесса DADA2 для точной идентификации вариантов последовательности [11]. Идентификация видов выполнена с использованием алгоритма точного сопоставления в DADA2 с использованием последовательностей SILVA v132, предварительно обработанных соответствующим образом с применением пользовательских сценариев. Таким образом, были выделены филы, классы, роды и виды, в том числе патогенные в процентном соотношении.

При помощи критерия Шапиро – Уилка установлено существенное отклонение от нормального распределения. Для оценки данных проводился непараметрический анализ с использованием критерия Манна – Уитни и медианное значение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаруженные микроорганизмы сгруппированы в 23 бактериальных филы (*Phylum*) (рис. 3). В 1-й группе идентифицировано от 8 до 19 фил, медиана 12,0. Во 2-й группе — от 4 до 13, медиана 7,5, различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

В образцах обеих групп доминировали филы *Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidota, Actinobacteria, Fusobacteria.* Микроорганизмов, относя-

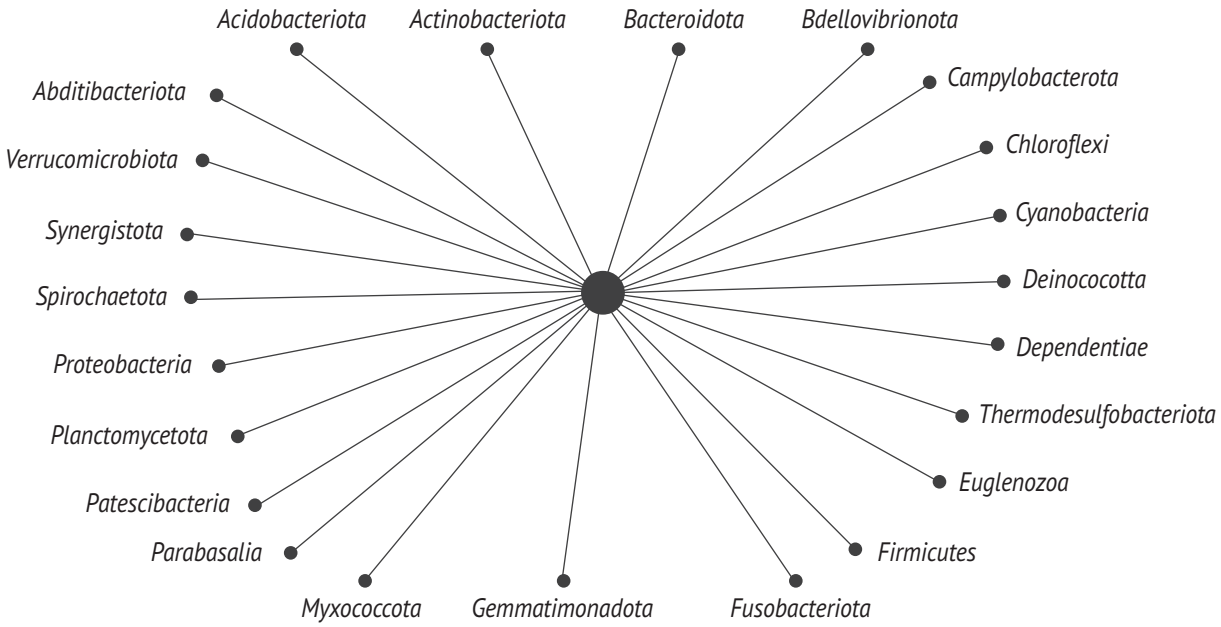


Рис. 3. Типы бактерий, выявленные в желудке пациентов с питательными трубками (согласно таксономической классификации SILVA 138.1)

Fig. 3. Gastric bacterial phyla in patients with feeding tubes (according to taxonomic classifier SILVA 138.1)

щихся к типам *Proteobacteria* (медиана 29,0), *Bacteroidota* (медиана 7,48) и *Fusobacteria* (медиана 1,73) было больше в 1-й группе, чем во 2-й (25,74; 0,71; 0,43 соответственно). Представителей фил *Firmicutes* (медиана 37,39) и *Actinobacteria* (медиана 2,0) в 1-й группе было меньше, чем во 2-й (48,09 и 3,79 соответственно).

Распределение доминирующих бактериальных классов представлено в табл. 1. Наблюдалось широкое распределение класса *Bacteroidia* у пациентов 1-й группы с достоверно значимым преобладанием медианы. У детей с питательными трубками, стоящими длительное время, число представителей данного класса было существенно снижено. Сходная картина отмечается в отношении микроорганизмов класса *Fusobacteria*. У детей, питающихся через гастростому или зонд более 1 года, достоверно прогрессивно снижается число бактерий данного класса (рис. 4). Среди представителей классов *Bacilli, Gammaproteobacteria, Alphaproteobacteria, Actinobacteria* значимых изменений с течением времени не отмечалось (рис. 5).

У детей в 1-й группе выявлено от 6 до 26 классов микроорганизмов (медиана 14,8), во 2-й — от 6 до 17 (медиана 10,5). При этом малое количество классов (6–8) наблюдалось у пациентов

Таблица 1 / Table 1

Частота встречаемости различных классов бактерий у пациентов, питающихся через стому/зонд менее 1 года (1-я группа) и через стому/зонд более 1 года (2-я группа)

The frequency of occurrence of various classes of bacteria in patients fed through a stoma / tube for less than 1 year (Group 1) and fed through a stoma/tube for more than 1 year (Group 2)

Класс / Class	Группа 1 (медиана) / Group 1 (median)	Группа 2 (медиана) / Group 2 (median)	*p*
Bacilli	41,17	49,01	>0,05*
Gammaproteobacteria	28,01	31,27	>0,05*
Bacteroidia	13,75	4,56	≤0,05**
Alphaproteobacteria	8,34	6,54	>0,05*
Fusobacteriia	2,99	1,66	≤0,05**
Actinobacteria	1,71	4,96	>0,05*

*Различия между группами статистически незначимы; **различия между группами статистически значимы.

*Differences between groups are not statistically significant; **differences between groups are statistically significant.

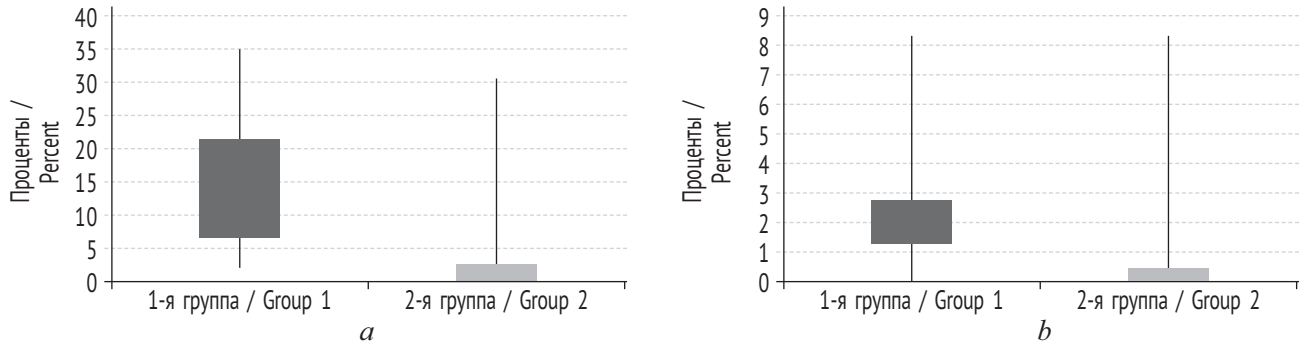


Рис. 4. Доля представителей класса *Bacteroidia* (*a*) и *Fusobacteria* (*b*) у пациентов 1-й и 2-й групп
Fig. 4. Proportion of representatives of the *Bacteroidia* (*a*) and *Fusobacteria* (*b*) class in patients of the group 1 and 2

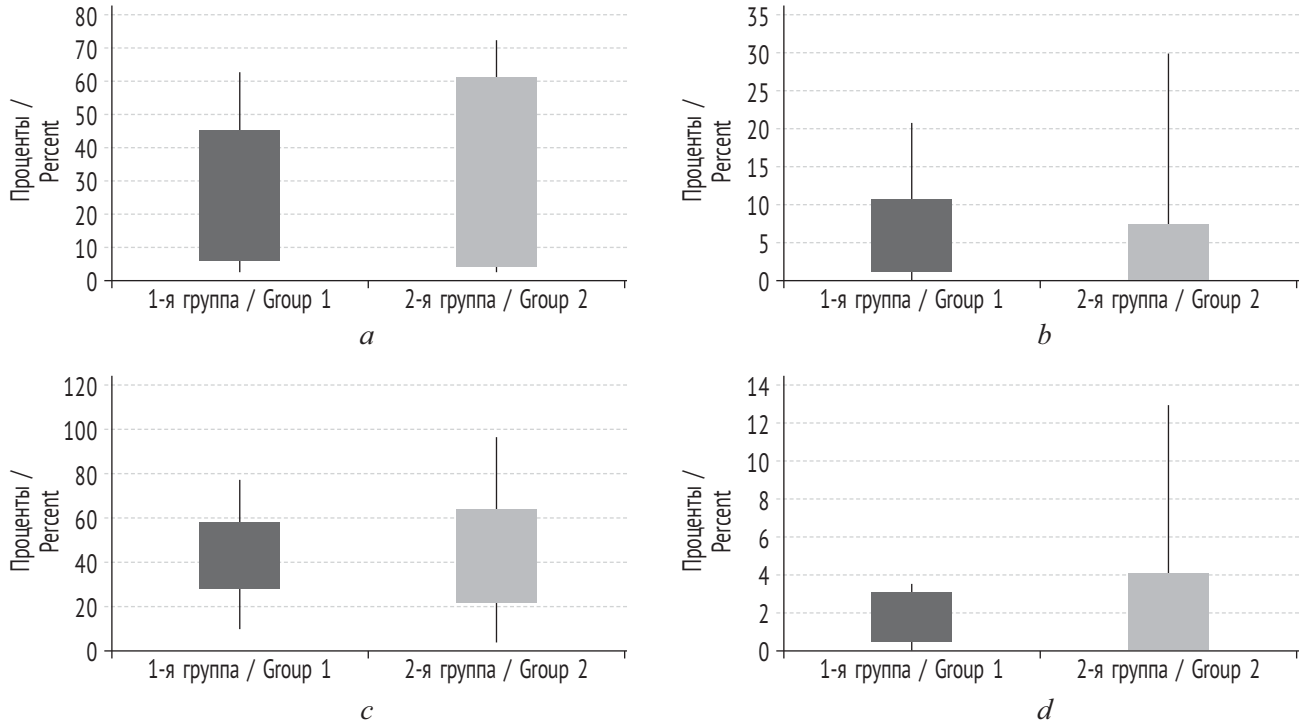


Рис. 5. Доля представителей классов *Gammaproteobacteria* (*a*), *Alphaproteobacteria* (*b*), *Bacilli* (*c*) и *Actinobacteria* (*d*) у пациентов 1-й и 2-й групп
Fig. 5. Proportion of representatives of the *Gammaproteobacteria* (*a*), *Alphaproteobacteria* (*b*), *Bacilli* (*c*) и *Actinobacteria* (*d*) classes in patients of the group 1 and 2

с длительным стоянием гастростомы (медиана 79,8 мес.), а также у пациентов с имеющейся патологией желудка (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка). В анамнезе в течение 1 мес. до момента забора биоматериала у некоторых пациентов отмечались рвота, задержка стула. У части детей имело место нарушение микробиома ротоглотки с высевом условно-патогенной микрофлоры (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*).

У пациентов, микробиом желудка которых содержал 15–17 классов микроорганизмов, длительность нахождения гастростомы в желудке была меньше и составляла около 36,2 мес. Хронических заболеваний желудка у данных пациентов не отмечалось, в течение 1 мес. до забора биоматериала патогенная микрофлора из полости ротоглотки не выявлена.

Было идентифицировано 310 OTU (operation taxonomic units), представленных родами. На каждый образец приходилось около 66 OTU на уровне родов. При этом у детей, питающихся через гастростому менее 1 года, медиана составила 69,5 OTU. У детей, питающихся через гастростому более 1 года, даже при регулярной ее замене медиана значимо меньше — 41 OTU.

Таблица 2 / Table 2

Медиана численности отдельных родов микробиома желудка у пациентов с гастростомой, установленной менее 1 года (1-я группа) и более 1 года (2-я группа)

Abundance (median) of some genera of the gastric microbiome in patients with a gastrostomy less than 1 year (group 1) and more than 1 year (group 2)

Род / Genus	1-я группа (медиана) / Group 1 (median)	2-я группа (медиана) / Group 2 (median)	*p*
Bacteroides	0,12	0,22	>0,05*
Porphyromonas	2,56	1,3	≤0,05**
Parabacteroides	0,17	0,02	≤0,05**
Prevotella	4,34	1,74	≤0,05**

*Различия между группами статистически незначимы; **различия между группами статистически значимы.
*Differences between groups are not statistically significant; **differences between groups are statistically significant.

Поскольку число представителей класса *Bacteroidia* было значительно снижено во 2-й группе пациентов, проанализирован состав родов внутри данного класса. Класс *Bacteroidia* включает в себя такие роды как *Bacteroides, Parabacteroides, Porphyromonas, Tannerella, Prevotella, Alloprevotella* [7]. Широко известны исследования, подтверждающие обратную корреляцию представителей родов *Prevotella* и *Parabacteroides* с клеточным ответом Th17, который ассоциирован с высоким уровнем хронического воспаления [15]. Представители рода *Prevotella* способны индуцировать выработку $CD4^{+}IL\text{-}10^{+}$Т-клеток. Поскольку доля бактерий родов *Prevotella* и *Parabacteroides* обратно коррелирует с показателями хронического воспалительного ответа, а также учитывая тот факт, что IL-10 является противовоспалительным цитокином, микроорганизмы, увеличивающие его выработку, могут быть характеризованы как противовоспалительные симбионты.

С увеличением длительности стояния питательной трубки снижается число бактерий рода *Prevotella* и *Parabacteroides* (табл. 2). Вероятно, уменьшение числа противовоспалительных симбионтов при увеличении длительности стояния гастростомической трубки и рост числа заболеваний желудка у детей с гастростомами являются связанными друг с другом процессами. Бактерии рода *Porphyromonas* обнаруживаются в желудке здоровых людей при условии отсутствия в нем в доминирующем количестве *H. pylori* [13]. В группе детей с длительно существующими гастростомами число представителей рода *Porphyromonas* значимо снижено, что также может служить одним из показателей воспаления, связанного с *H. pylori.*

H. pylori выявлен у половины всех обследованных детей. Среди детей, питающихся через гастростому менее 1 года, *H. pylori* обнаружен в 6 наблюдениях. В микробиоме данной группы пациентов микроорганизм занимал от 0,21 до 1,72 % (медиана 1,02) всего микробиома. У 4 детей, питающихся через трубку более 1 года, *H. pylori* составлял в среднем от 0,06 до 4,10 % (медиана 1,6) среди всех обнаруженных микроорганизмов.

Всего в обеих группах идентифицирована и определена принадлежность к определенным видам в соответствии с современной таксономической классификацией у 404 видов микроорганизмов, около 30 % обнаруженных бактерий видовую принадлежность идентифицировать не удалось.

Выявлено значимое уменьшение микробного биоразнообразия с увеличением времени стояния гастростомы, медианное значение индекса Шеннона в 1-й группе составило 1,95, во 2-й группе — 1,69 ($p \leq 0,05$).

Таким образом, у детей, находящихся на питании через гастростому более 1 года, число бактериальных фил и биоразнообразие микробиома желудка достоверно меньше, чем у детей, питающихся через гастростому менее 1 года. При длительном питании через гастростому статистически значимо снижено число представителей классов *Bacteroidia* и *Fusobacteriia.* При этом малое количество классов наблюдалось у пациентов с продолжительным стоянием гастростомы, а также с патологией желудка. Наличие эрозивно-язвенных поражений желудка у больных, длительно питающихся через гастростому, говорит об имеющемся хроническом воспалении. Зачастую эрозивный геморрагический эзофагит, язвенная болезнь желудка, эрозивный бульбит манифестировали кровотечениями, значительно утяжеляющими состояние пациентов. Клинические данные подтверждены анализом микробиома, в котором у детей по мере увеличения сроков питания через гастростому снижается число противовоспалительных бактерий (родов *Prevotella* и *Parabacteroides*). Отмечено уменьшение числа бактерий рода *Porphyromonas* на фоне роста обсемененности желудка *H. pylori*, что еще больше усиливало предрасположенность слизистой оболочки желудка к воспалению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Указанные изменения в микробиоме могут служить опорными критериями при определении неблагоприятного прогноза у пациентов с длительно функционирующими гастростомами. Вероятно, снижение противовоспалительной активности микрофлоры желудка предшествует органическим изменениям органов, но остается вовремя незамеченным. Анализ микробиома желудка и определение числа микроорганизмов родов *Prevotella, Parabacteroides, Porphyromonas* может стать предиктором эрозивно-язвенных изменений желудка и показанием для своевременной коррекции дисбиотических расстройств.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено на средства гранта ректора ФГБОУ ВО СПбГПМУ Д.О. Иванова.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных и фотографий.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The study was supported by a grant from the rector of the St. Petersburg State Pediatric Medical University D.O. Ivanov.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гавщук М.В., Завьялова А.Н., Гостимский А.В., и др. Уход за пациентами с гастростомой. Учебное наглядное пособие для обучающихся. Санкт-Петербург: Библиотека педиатрического университета, 2020. 16 с.
2. Завьялова А.Н., Гавщук М.В., Новикова В.П., и др. Анализ случаев гастростомии у детей по данным системы обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге // Вопросы диетологии. 2021. Т. 11, № 4. С. 15–22. DOI: 10.20953/2224-5448-2021-4-15-22
3. Завьялова А.Н., Гостимский А.В., Лисовский О.В., и др. Энтеральное питание в паллиативной медицине у детей // Педиатр. 2017. Т. 8, № 6. С. 105–113. DOI: 10.17816/PED86105-113
4. Иванов Д.О., Завьялова А.Н., Новикова В.П., и др. Влияние пищевого субстрата и способа кормления на компонентный состав тела у пациентов с церебральным параличом // Профилактическая и клиническая медицина. 2022. № 3. С. 15–27. DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_15
5. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2006. 590 с.
6. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Наджафова К.Н. Липидный статус, микробиота и желчные кислоты: клинико-патогенетические взаимосвязи // Университетский терапевтический вестник. 2022. Т. 4, № 2. С. 4–13. DOI: 10.56871/7123.2022.64.86.001
7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov [Электронный ресурс]. NCBI taxonomy browser [дата обращения: 22.11.2022]. Доступ по: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi
8. Aviles-Jimenez F., Vazquez-Jimenez F., Medrano-Guzman R., et al. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer // Sci Rep. 2014. Vol. 4. ID4202. DOI: 10.1038/srep04202
9. Azcarate-Peril M.A., Sikes M., Bruno-Barcena J.M. The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: A putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011. Vol. 301, No. 3. P. 401–424. DOI: 10.1152/ajpgi.00110.2011
10. Bik E.M., Eckburg P.B., Gill S.R., et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach // PNAS USA. 2006. Vol. 103, No. 3. P. 732–737. DOI: 10.1073/pnas.0506655103
11. Callahan B.J., McMurdie P.J., Rosen M.J., et al. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data // Nat Methods. 2016. Vol. 13, No. 7. P. 581–583. DOI: 10.1038/nmeth.3869
12. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // Science. 2005. Vol. 308, No. 5728. P. 1635–1638. DOI: 10.1126/science.1110591
13. Engstrand L., Lindberg M. *Helicobacter pylori* and the gastric microbiota // Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013. Vol. 27, No. 1. P. 39–45. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.03.016
14. Fraher M.H., O'Toole P.W., Quigley E.M. Techniques used to characterize the gut microbiota: A guide for

the clinician // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012. Vol. 9. P. 312–322. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.44
15. Giri S., Mangalam A. The gut microbiome and metabolome in multiple sclerosis. In: Joel F., Salomao F. Microbiome and metabolome in diagnosis, therapy, and other strategic applications. Academic Press, 2019. P. 33–48.
16. Kazor C.E., Mitchell P.M., Lee A.M., et al. Diversity of bacterial populations on the tongue dorsa of patients with halitosis and healthy patients // J Clin Microbiol. 2003. Vol. 41, No. 2. P. 558–563. DOI: 10.1128/JCM.41.2.558-563.2003
17. Khosravi Y., Dieye Y., Poh B.H., et al. Culturable bacterial microbiota of the stomach of *Helicobacter pylori* positive and negative gastric disease patients // Scientif World J. 2014. Vol. 2014. ID 610421. DOI: 10.1155/2014/610421
18. Li X.-X., Wong G.L.-H., To K.-F., et al. Bacterial microbiota profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use // PLoS One. 2009. Vol. 4. ID7985. DOI: 10.1371/journal.pone.0007985
19. Mason K.L., Erb Downward J.R., Falkowski N.R., et al. Interplay between the gastric bacterial microbiota and *Candida albicans* during postantibiotic recolonization and gastritis // Infect Immun. 2012. Vol. 80. P. 150–158. DOI: 10.1128/IAI.05162-11
20. Nardone G., Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? // United European Gastroenterol J. 2015. Vol. 3, No. 3. P. 255–260 DOI: 10.1177/2050640614566846
21. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing. Vienna, 2014.
22. Sahasakul Y., Takemura N., Sonoyama K. Different impacts of purified and nonpurified diets on microbiota and toll-like receptors in the mouse stomach // Biosci Biotechnol Biochem. 2012. Vol. 76, No. 9. P. 1728–1732. DOI: 10.1271/bbb.120334
23. Vesper B.J., Jawdi A., Altman K.W., et al. The effect of proton pump inhibitors on the human microbiota // Curr Drug Metab. 2009. Vol. 10, No. 1. P. 84–89. DOI: 10.2174/138920009787048392
24. Walker M.M., Talley N.J. Bacteria and pathogenesis of disease in the upper gastrointestinal tract: Beyond the era of *Helicobacter pylori* // Aliment Pharmacol Ther. 2014. Vol. 39, No. 8. P. 767–779. DOI: 10.1111/apt.12666
25. Wu W.M., Yang Y.S., Peng L.H. Microbiota in the stomach: New insights // J Dig Dis. 2014. Vol. 15, No. 2. P. 54–61. DOI: 10.1111/1751-2980.12116
26. Yang I., Nell S., Suerbaum S. Survival in hostile territory: The microbiota of the stomach // FEMS Microbiol Rev. 2013. Vol. 37, No. 5. P. 736–761. DOI: 10.1111/1574-6976.12027
27. Zavyalova A.N., Gavschuk M.V., Kuznetsova Y.V., Novikova V.P. Analysis of cases of gastrostomia in children at different age periods // Clin Nutrit ESPEN. 2021. Vol. 46. P. 733–734. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.09.538
28. Zilberstein B., Quintanilha A.G., Santos M.A., et al. Digestive tract microbiota in healthy volunteers // Clinics. 2007. Vol. 62, No. 1. P. 47–54. DOI: 10.1590/s1807–59322007000100008

REFERENCES

1. Gavshchuk MV, Zavyalova AN, Gostimskii AV, et al. *Ukhod za patsientami s gastrostomoi. Uchebnoe naglyadnoe posobie dlya obuchayushchikhsya*. Saint Petersburg: Biblioteka pediatricheskogo universiteta, 2020. 16 p. (In Russ.)
2. Zavyalova AN, Gavshchuk MV, Novikova VP, et al. Analysis of cases of gastrostomia in children according to the data of the system of compulsory health insurance in Saint Petersburg. *Nutrition*. 2021;11(4):15–22. (In Russ.) DOI: 10.20953/2224-5448-2021-4-15-22
3. Zavyalova AN, Gostimskii AV, Lisovskii OV, et al. Enteral nutrition in palliative medicine in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(6):105–113. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED86105-113
4. Ivanov DO, Zavyalova AN, Novikova VP, et al. Influence of nutritional substrate and feeding method on component composition of the body in patients with cerebral palsy. *Preventive and clinical medicine*. 2022;(3):15–27. (In Russ.) DOI: 10.47843/2074-9120_2022_3_15
5. Tkachenko EI, Uspenskiy YuP. *Pitanie, mikrobiotsenoz i intellekt cheloveka*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2006. 590 p. (In Russ.)
6. Uspenskiy YuP, Fominykh YuA, Nadzhafova KN. Lipid status, microbiota and bile acids: clinical and pathogenetic relationships. *University therapeutic journal*. 2022;4(2): 4–13. (In Russ.) DOI: 10.56871/7123.2022.64.86.001
7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. NCBI taxonomy browser [cited 2022 Nov 22]. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi
8. Aviles-Jimenez F, Vazquez-Jimenez F, Medrano-Guzman R, et al. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer. *Sci Rep*. 2014;4:4202. DOI: 10.1038/srep04202
9. Azcarate-Peril MA, Sikes M, Bruno-Barcena JM. The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: A putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011;301(3):401–424. DOI: 10.1152/ajpgi.00110.2011
10. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *PNAS USA*. 2006;103(3):732–737. DOI: 10.1073/pnas.0506655103
11. Callahan BJ, McMurdie PJ, Rosen MJ, et al. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina

amplicon data. *Nat Methods*. 2016;13(7):581–583. DOI: 10.1038/nmeth.3869
12. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005;308 (5728):1635–1638. DOI: 10.1126/science.1110591
13. Engstrand L, Lindberg M. *Helicobacter pylori* and the gastric microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(1):39–45. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.03.016
14. Fraher MH, O'Toole PW, Quigley EM. Techniques used to characterize the gut microbiota: A guide for the clinician. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9:312–322. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.44
15. Giri S, Mangalam A. The gut microbiome and metabolome in multiple sclerosis. Joel F, Salomao F. *Microbiome and metabolome in diagnosis, therapy, and other strategic applications. Book*. Academic Press, 2019. P. 33–48.
16. Kazor CE, Mitchell PM, Lee AM, et al. Diversity of bacterial populations on the tongue dorsa of patients with halitosis and healthy patients. *J Clin Microbiol*. 2003;41(2): 558–563. DOI: 10.1128/JCM.41.2.558-563.2003
17. Khosravi Y, Dieye Y, Poh BH, et al. Culturable bacterial microbiota of the stomach of *Helicobacter pylori* positive and negative gastric disease patients. *Scientif World J*. 2014;2014:610421. DOI: 10.1155/2014/610421
18. Li X-X, Wong GL-H, To K-F, et al. Bacterial microbiota profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use. *PLoS One*. 2009;4:7985. DOI: 10.1371/journal.pone.0007985
19. Mason KL, Erb Downward JR, Falkowski NR, et al. Interplay between the gastric bacterial microbiota and *Candida albicans* during postantibiotic recolonization and gastritis. *Infect Immun*. 2012;80:150–158. DOI: 10.1128/IAI.05162-11
20. Nardone G, Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? *United European Gastroenterol J*. 2015;3(3): 255–260 DOI: 10.1177/2050640614566846
21. R Development Core Team. *R: A language and environment for statistical computing. R foundation for statistical computing*. Vienna, 2014.
22. Sahasakul Y, Takemura N, Sonoyama K. Different impacts of purified and nonpurified diets on microbiota and toll-like receptors in the mouse stomach. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2012;76(9):1728–1732. DOI: 10.1271/bbb.120334
23. Vesper BJ, Jawdi A, Altman KW, et al. The effect of proton pump inhibitors on the human microbiota. *Curr Drug Metab*. 2009;10(1):84–89. DOI: 10.2174/138920009787048392
24. Walker MM, Talley NJ. Bacteria and pathogenesis of disease in the upper gastrointestinal tract: Beyond the era of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(8):767–779. DOI: 10.1111/apt.12666
25. Wu WM, Yang YS, Peng LH. Microbiota in the stomach: New insights. *J Dig Dis*. 2014;15(2):54–61. DOI: 10.1111/1751-2980.12116
26. Yang I, Nell S, Suerbaum S. Survival in hostile territory: The microbiota of the stomach. *FEMS Microbiol Rev*. 2013;37(5):736–761. DOI: 10.1111/1574-6976.12027
27. Zavyalova AN, Gavschuk MV, Kuznetsova YV, Novikova VP. Analysis of cases of gastrostomia in children at different age periods. *Clin Nutrit ESPEN*. 2021;46: 733–734. DOI: 10.1016/j.clnesp.2021.09.538
28. Zilberstein B, Quintanilha AG, Santos MA, et al. Digestive tract microbiota in healthy volunteers. *Clinics*. 2007; 62(1):47–54. DOI: 10.1590/s1807-59322007000100008

◆ Информация об авторах

**Юлия Васильевна Кузнецова* — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3871-0457; eLibrary SPIN: 2836-1414; e-mail: u-piter@mail.ru

Анна Никитична Завьялова — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 3817-8267; e-mail: anzavjalova@mail.ru

Олег Валентинович Лисовский — канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 7510-5554; e-mail: oleg.lisovsky@rambler.ru

◆ Information about the authors

**Yuliya V. Kuznetsova* — PhD, Associate Professor, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3871-0457; eLibrary SPIN: 2836-1414; e-mail: u-piter@mail.ru

Anna N. Zavyalova — MD, PhD, Associate Professor, Department of General medical practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 3817-8267; e-mail: anzavjalova@mail.ru

Oleg V. Lisovskii — MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 7510-5554; e-mail: oleg.lisovsky@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Информация об авторах

Максим Владимирович Гавщук — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 2703-3589; e-mail: gavshuk@mail.ru

Милад Мтанусович Аль-Харес — ассистент, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 3485-1655; e-mail: haresmilad@gmail.com

Василиса Валерьевна Дудурич — биолог-генетик, генетическая лаборатория. ООО «Сербалаб», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vasilisadudurich@gmail.com

Александр Анатольевич Пак — заместитель директора, медицинский отдел. СПбГБСУ СО «Дом-интернат для детей с отклонениями в умственном развитии № 4», Павловск, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: shura.pak.1984@mail.ru

◆ Information about the authors

Maxim V. Gavshchuk — MD, PhD, Associate Professor, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 2703-3589; e-mail: gavshuk@mail.ru

Milad M. Al-Hares — Assistant lecturer, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 3485-1655; e-mail: haresmilad@gmail.com

Vasilisa V. Dudurich — Genetic biologist, genetic laboratory. LLC “Serbalab”, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vasilisadudurich@gmail.com

Alexandr A. Pak — Deputy Director, Medical Department. Boarding House for Children with Disabilities in Mental Development No. 4, Pavlodsk, Saint Petersburg, Russia. E-mail: shura.pak.1984@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- выполнить современный международный протокол проведения сердечно-легочной реанимации у детей и взрослых;
- использовать автоматический наружный дефибриллятор (АНД) и современные средства, обеспечивающие безопасное проведение искусственного дыхания (лицевую маску);
- работать в команде при выполнении базового реанимационного комплекса.

Категория обучающихся:

Врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 10 000 рублей.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр Педиатрического университета, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmafpk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14229-36
Научная статья

УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА КАК МАРКЕР ПРОЦЕССОВ АДАПТАЦИИ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

© А.В. Федорова, Т.В. Брус, А.Г. Васильев, В.Н. Тимченко, Н.С. Тагиров

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Федорова А.В., Брус Т.В., Васильев А.Г., Тимченко В.Н., Тагиров Н.С. Уровень кортизола как маркер процессов адаптации у детей с инфекционным мононуклеозом в разные периоды заболевания // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 29–36. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14229-36

Актуальность. Инфекционный мононуклеоз — острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом Эпштейна – Барр. Этот вирус реплицируется в основном в В-лимфоцитах, но также может быть обнаружен в эпителиальных клетках глотки и околоушных протоков. Типичные признаки и симптомы включают лихорадку, лимфаденопатию и герпетическую ангину, в патологический процесс также может вовлекаться и эндокринная система.

Цель — изучить изменение уровня кортизола у детей различного пола и возраста в период разгара и реконвалесценции инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна – Барр.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 94 ребенка в возрасте от 1 до 17 лет, среди них от 1 до 5 лет — 22 %, от 5 до 10 лет — 39 %, от 10 до 15 лет — 39 %, от 15 до 17 лет — 12 %, с диагнозом «вирус Эпштейна – Барр — мононуклеоз», среднетяжелая степень тяжести. Диагноз выставлен на основании клинико-анамнестических и лабораторных данных. Исследования, подтверждающие диагноз, проведены в лаборатории Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Помимо рутинных обследований (клинический минимум), определения титров антител M и G к вирусу Эпштейна – Барр, выявление генома вируса Эпштейна – Барр в крови методом полимеразной цепной реакции определен уровень кортизола методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови.

Результаты. Во всех возрастных группах концентрация кортизола в период разгара заболевания была выше, чем в период реконвалесценции. При этом у девочек в группах от 6 до 10 лет и от 11 до 16 лет это различие было достоверно (1045,19 ± 111,10 против 740,97 ± 120,68 нмоль/л и 977,31 ± 81,40 против 735,48 ± 113,04 нмоль/л соответственно). У мальчиков всех возрастных групп различия были достоверны и составили в группе от 1 до 5 лет 1211,30 ± 128,36 против 864,63 ± 126,90 нмоль/л, в возрастной группе от 6 до 10 лет — 1066,76 ± 39,01 против 817,90 ± 101,52 нмоль/л, в возрастной группе от 11 до 16 лет — 950,14 ± 101,54 против 779,61 ± 125,68 нмоль/л.

Выводы. Изменение уровня кортизола у детей в период разгара инфекционного мононуклеоза зависит от тяжести заболевания, наличия и характера осложнений. Уровень кортизола определяет различные варианты адаптации к инфекционному мононуклеозу.

Ключевые слова: дети; инфекционный мононуклеоз; вирус Эпштейна – Барр; кортизол; адаптация.

Поступила: 17.02.2023 **Одобрена:** 21.03.2023 **Принята к печати:** 28.04.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14229-36
Research Article

CORTISOL CONCENTRATION AS A MARKER OF ADAPTATION PROCESSES IN CHILDREN WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS AT DIFFERENT PERIODS OF THE DISEASE

© Anna V. Fedorova, Tatiana V. Brus, Andrei G. Vasiliev, Vladimir N. Timchenko, Nair S. Tagirov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Fedorova AV, Brus TV, Vasiliev AG, Timchenko VN, Tagirov NS. Cortisol concentration as a marker of adaptation processes in children with infectious mononucleosis at different periods of the disease. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(2):29–36. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14229-36

BACKGROUND: Infectious mononucleosis is an acute infectious disease caused by Epstein–Barr virus. This virus replicates in B-lymphocytes but may be as well found in the epithelial cells of pharynx and parotid ducts. Its typical symptoms include fever, lymphadenopathy and herpetic angina, the endocrine system may also be involved in the pathologic process.
AIM: The aim of the study is the change in cortisol levels in children of different sex and age during the peak and convalescence of infectious mononucleosis caused by the Epstein–Barr virus.
MATERIALS AND METHODS: Under observation were 94 children aged 1 to 17 years, among them from 1 to 5 years — 22%, from 5 to 10 years — 39%, from 10 to 15 years — 27%, from 15 to 17 years — 12%, with a diagnosis of Epstein–Barr virus – mononucleosis moderate severity. The diagnosis was made on the basis of clinical, anamnestic and laboratory data. Studies confirming the diagnosis were carried out in the laboratory of St. Petersburg State Pediatric Medical University. In addition to routine examinations (clinical minimum), determination of M- and G- antibody titers to the Epstein–Barr virus, detection of the Epstein–Barr virus genome in the blood by PCR, and determination of cortisol levels by enzyme-linked immunosorbent assay in blood serum.
RESULTS: In all age groups, the cortisol concentration during the peak period was higher than during the convalescence period. At the same time, in girls in groups from 6 to 10 years old and from 11 to 16 years old, this difference was significant (1045.19 ± 111.10 versus 740.97 ± 120.68 nM/l and 977.31 ± 81.40 versus 735.48 ± 113.04 nM/l respectively). In boys of all age groups, the differences were significant and amounted to 1211.30 ± 128.36 versus 864.63 ± 126.90 nM/l in the group from 1 to 5 years old, and 1066.76 ± 39.01 versus 817,90 ± 101,52 nM/l in the age group from 6 to 10 years old, in the age group from 11 to 16 years 950.14 ± 101.54 versus 779.61 ± 125.68 nM/l.
CONCLUSIONS: Changes in cortisol levels in children during the peak of infectious mononucleosis depend on the severity of the disease, the presence and nature of complications. The level of cortisol determines various options for adaptation to infectious mononucleosis.

Keywords: children; infectious mononucleosis; Epstein–Barr virus; cortisol; adaptation.

Received: 17.02.2023 **Revised:** 21.03.2023 **Accepted:** 28.04.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) представляет собой острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), чаще встречающееся у детей и подростков. ВЭБ представляет собой вирус герпеса, который реплицируется в основном в В-лимфоцитах, но также может быть обнаружен в эпителиальных клетках глотки и околоушных протоков. ВЭБ передается через слюну с латентным периодом от 4 до 8 нед. Типичные признаки и симптомы ИМ включают лихорадку, лимфаденопатию и герпетическую ангину. Однако клинические проявления могут быть вариабельными и включать также головную боль, утомляемость, сыпь, желтуху и гепатоспленомегалию [22]. ИМ может вызывать более редкие осложнения, такие как лимфоцитоз, снижение функции печени, перитонзиллярный абсцесс, обструкцию дыхательных путей и разрыв селезенки [19, 21, 28]. Группы риска заражения ВЭБ различаются в развитых и развивающихся странах. ВЭБ-инфекция обычно встречается у младенцев и детей младшего возраста в развивающихся странах, но чаще у детей и подростков в развитых странах [23, 29].

Во время инфекционного процесса изменения в организме человека приобретают компенсаторно-адаптационный характер. Под адаптацией в данном случае понимают процесс приспособления организма к изменившимся условиям существования [10–12]. Известно, что проникновение инфекционных агентов в организм стимулирует выработку кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола, запуская реализацию стресс-реакции при помощи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (рис. 1). Провоспалительные цитокины также усиливают секрецию КРГ с последующим увеличением секреции АКТГ и кортизола. Кортизол, в свою очередь, оказывает противовоспалительное действие и подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов [6, 9, 13].

По данным современных авторов, одним из показателей, характеризующих адаптацию к инфекционному процессу, является уровень кортизола в плазме крови.

Согласно литературным данным гиперкортизолемия зафиксирована в период разгара болезни при сальмонеллезе, дизентерии [10, 17], вирусных менингитах [11], вирусных гепатитах А и В [12], дифтерии [13, 14]. Ряд исследователей считает, что низкий уровень кортизола говорит о неблагоприятном течении заболевания [1, 2, 7], другие, что высокий уровень напрямую коррелирует с тяжестью

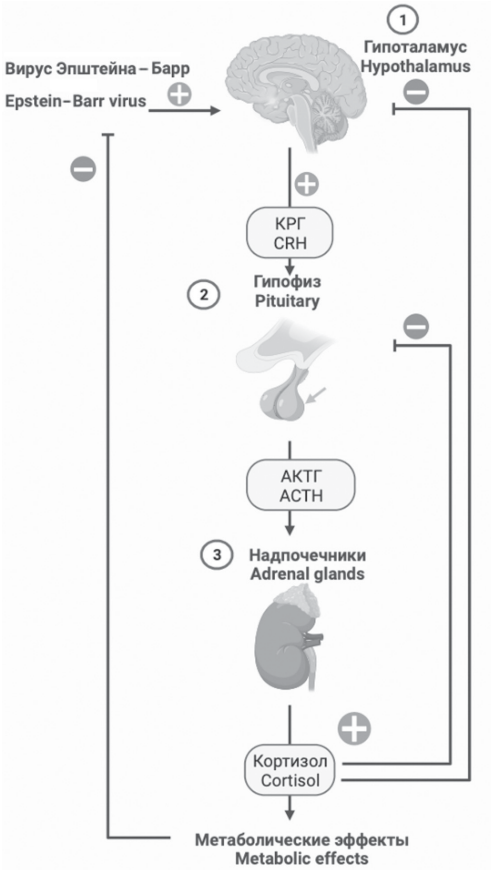


Рис. 1. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось при инфекционном мононуклеозе. КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон, АКТГ — адренокортикотропный гормон

Fig. 1. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in infectious mononucleosis. CRH — corticotropin-releasing hormone, ACTH — adrenocorticotropic hormone

заболевания [16–18]. Так, у детей с низким уровнем кортизола в период разгара нейроинфекций в 100 % случаев отмечались критические состояния, осложненные судорожным синдромом [14, 15]. Некоторые авторы полагают, что высокий уровень кортизола является критерием благоприятного течения общего адаптационного синдрома при инфекционных заболеваниях, что подтверждает теорию Ганса Селье [3–5, 13].

Цель — изучение изменения уровня кортизола у детей различного пола и возраста в период разгара и реконвалесценции инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна – Барр.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 94 пациента в возрасте от 1 до 17 лет на 1–3-и сутки от начала ИМ и через 30 дней после выздоровления. Исследования, подтверждающие диагноз ИМ, проведены в лаборатории

СПбГПМУ с помощью полимеразной цепной реакции и определения титров антител M и G к вирусу Эпштейна – Барр. Больным в первые трое суток от начала ИМ и через 30 дней после выздоровления определяли уровень кортизола методом иммуноферментного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Измерение концентрации кортизола в сыворотке крови производилось у детей от 1 до 16 лет, больных инфекционным мононуклеозом ВЭБ-этиологии в период разгара болезни и в период реконвалесценции. Все средние результаты исследования сравнивали у групп, разделенных по половому признаку (девочки/мальчики) и по возрасту (1–5, 6–10, 11–16 лет). Как оказалось, и средняя концентрация кортизола, и индивидуальные результаты у отдельных пациентов ни в период разгара, ни в период реконвалесценции не выходили за пределы возрастной нормы. Тем не менее практически во всех группах в той или иной степени концентрация кортизола в период разгара выше, чем в период реконвалесценции: у девочек в возрастной группе от 1 до 5 лет — 1222,60 ± 100,09 против 861,03 ± 178,46 нмоль/л, от 6 до 10 лет — 1045,19 ± 111,10 против 740,97 ± 120,68 нмоль/л, от 11 до 16 лет — 977,31 ± 81,40 против 735,48 ± 113,04 нмоль/л. При этом у девочек в группе от 6 до 10 лет это различие было достоверно (статистика знаковых рангов Уилкоксона, $Z = –1,992$), в группе от 11 до 16 лет это различие также было достоверно (статистика знаковых рангов Уилкоксона, $Z = –2,366$), а в группе от 1 до 5 лет достоверных различий установить не удалось, однако имелась четкая тенденция к повышению концентрации кортизола в период разгара болезни (рис. 2).

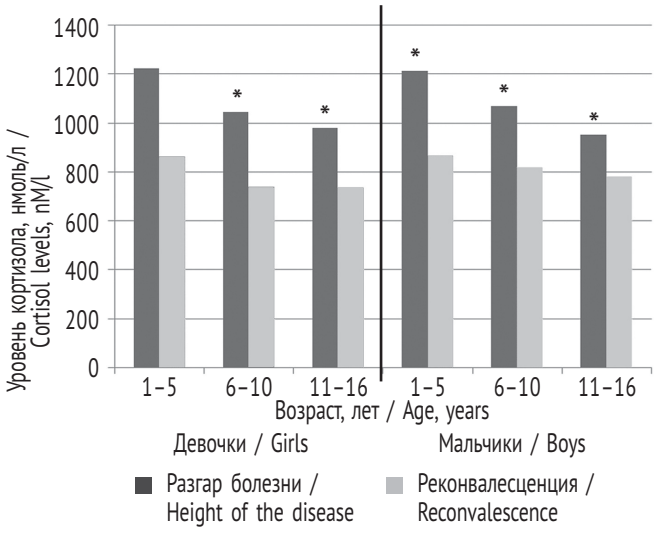


Рис. 2. Динамика уровня кортизола в период разгара и реконвалесценции вируса Эпштейна – Барр у детей различных возрастных групп. *Отличия от группы «Реконвалесценция» достоверны на принятом уровне значимости ($p < 0,05$)

Fig. 2. Dynamics of cortisol levels during the peak and convalescence of Epstein–Barr virus diseases in children of different age groups. *Difference from the "Reconvalescence" group at the established detection level ($p < 0.05$)

В возрастной группе мальчиков от 1 до 5 лет средняя концентрация кортизола составляла 1211,30 ± 128,36 против 864,63 ± 126,90 нмоль/л, от 6 до 10 лет — 1066,76 ± 39,01 против 817,90 ± 101,52 нмоль/л, от 11 до 16 лет — 950,14 ± 101,54 против 779,61 ± 125,68 нмоль/л. Необходимо отметить, что у мальчиков во всех возрастных группах различие было достоверно (статистика знаковых рангов Уилкоксона в группе от 1 до 5 лет $Z = –2,521$, в группе от 6 до 10 лет — $Z = –2,201$, от 11 до 16 лет — $Z = –2,201$). Выявлена явная тенденция к повышению концентрации кортизола в период разгара болезни.

Таким образом, зарегистрированы закономерные более или менее выраженные изменения средних значений концентрации кортизола и у девочек, и у мальчиков всех трех возрастных групп: концентрация кортизола в периоде разгара болезни была несколько повышена по сравнению с периодом реконвалесценции.

Исследование показало, что у детей с ВЭБ ИМ наблюдается различная реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы надпочечников в различные периоды заболевания. Увеличение концентрации кортизола, характерное для адекватной адаптационной реакции [8, 11, 18, 20], выявили у 62,9 % пациентов в период разгара болезни.

Повышение уровня кортизола зависит от формы тяжести ИМ. У детей с тяжелыми проявлениями заболевания зафиксирована выраженная гиперкортизолемия, что соответствует данным других авторов, полагающих, что повышенный уровень кортизола отражает степень тяжести заболевания [24, 25]. Степень тяжести ИМ, в свою очередь, обусловлена наличием и характером осложнений, развитием выраженных симптомов интоксикации, дыхательной недостаточности. Тяжелое течение ИМ в текущем исследовании наблюдали у детей с осложнениями в виде выраженной интоксикации, паратонзиллярного абсцесса, пневмонии, что и приводило к гиперактивации надпочечников. Эти результаты позволяют согласиться с авторами, считающими сомнительным эффект от введения глюкокортикоидов таким больным [26, 27].

ВЫВОДЫ

В разгар ИМ у всех пациентов отмечено увеличение концентрации кортизола, которое зависело как от тяжести заболевания, так и от наличия осложнений.

Таким образом, уровень кортизола при ВЭБ ИМ определяет различную степень адаптации в разные периоды заболевания. Повышенный уровень кортизола может свидетельствовать о неосложненном течении ИМ, пониженный уровень служит маркером развития вирусных и бактериальных осложнений, сопровождающихся выраженной интоксикацией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made significant contributions to the development of the concept, research and preparation of the article and approved the final version before publication.

Competing interests. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Патент РФ на изобретение № 2757199 C1/ 12.10.2021. Брус Т.В., Васильев А.Г., Трашков А.П., и др. Способ моделирования жировой болезни печени смешанного генеза у крыс.
2. Брус Т.В., Евграфов В.А. Патофизиология печеночной недостаточности // Педиатр. 2022. Т. 13, № 3. С. 55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64
3. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Васильева А.В., и др. Морфологические изменения печени при жировой дистрофии различной этиологии // Российские биомедицинские исследования. 2021. Т. 6, № 3. С. 21–26.
4. Брус Т.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А. Дисфункция печени в патогенезе ожоговой болезни и ее коррекция сукцинатсодержащими препаратами // Педиатр. 2016. Т. 7, № 4. С. 132–141. DOI: 10.17816/PED74132-141
5. Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2009. № 4. С. 183–186.
6. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Роль иммунной системы в выборе адаптационной стратегии организма. Челябинск: Челябинский дом печати, 1998. 70 с.
7. Говорова Л.В., Алексеева Л.А., Вильниц А.А., и др. Влияние кортизола и соматотропного гормона на развитие оксидативного стресса у детей при критических состояниях инфекционной природы // Журнал инфектологии. 2014. № 2. С. 25–31. DOI: 10.22625/2072-6732-2014-6-2-25-31
8. Калагина Л.С. Клиническое значение определения показателей кортизола в сыворотке крови (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2011. № 2. С. 23–25.
9. Кеттайл В.М. Патофизиология эндокринной системы / пер. с англ. под ред. Н.А. Смирнова, Ю.В. Наточина. Москва: Бином, 2007. 336 с.
10. Лобзин Ю.В., Финогеев Ю.П., Волжанин В.М., и др. Инфекционные болезни: проблемы адаптации. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2006. 392 с.
11. Самотруева М.А., Теплый Д.Л., Тюренков И.Н. Пути реализации нейроиммуно-эндокринных взаимодействий // Естественные науки. 2009. № 4. С. 112–130.
12. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни // Профилактическая и клиническая медицина. 2012. № 4. С. 30–33.
13. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г., и др. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол // Педиатр. 2017. Т. 8, № 4. С. 78–85.
14. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78, № 3. С. 17–21.
15. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В., и др. Антитромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Педиатр. 2012. Т. 3, № 2. С. 3–19.
16. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., и др. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF1 как тест-система опухоль-ассоциированного неоангиогенеза и гиперкоагуляции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 158, № 10. С. 500–502.

17. Хайцев Н.В., Васильев А.Г., Трашков А.П., и др. Влияние возраста и пола на характер ответных реакций белых крыс при действии хронической гипоксической гипоксии // Педиатр. 2015. Т. 6, № 2. С. 71–77. DOI: 10.17816/PED6271-77
18. Шипилов М.В. Интерфероновый статус у больных гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2011. Т. 26, № 3–1. С. 108–112.
19. Caliento R., de Santana Sarmento D.J., Pereira Silva E.M., et al. Oral shedding of HSV-1 and EBV and oral manifestations in paediatric chronic kidney disease patients and renal transplant recipients // Acta Odontol Scand. 2018. Vol. 76, No. 8. P. 539–544. DOI: 10.1080/00016357.2018.1437218
20. Diaz P.V., Pinto R.A., Mamani R., et al. Increased expression of the glucocorticoid receptor in infants with RSV bronchiolitis // Pediatrics. 2012. Vol. 130, No. 4. P. 804–811. DOI: 10.1542/peds.2012-0160
21. Gao L.-W., Xie Z.-D., Liu Y.-Y., et al. Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein–Barr virus infection in children in Beijing, China // World J Pediatr. 2011. Vol. 7. P. 45–49. DOI: 10.1007/s12519-011-0244-1
22. Lit L.C.W., Chan K.C.A., Leung S.-F., et al. Distribution of cell-free and cell-associated Epstein–Barr virus (EBV) DNA in the blood of patients with nasopharyngeal carcinoma and EBV-associated lymphoma // Clin Chem. 2004. Vol. 50, No. 10. P. 1842–1845. DOI: 10.1373/clinchem.2004.036640
23. Luzuriaga K., Sullivan J.L. Infectious mononucleosis // N Engl J Med. 2010. Vol. 362. P. 1993–2000. DOI: 10.1056/NEJMcp1001116
24. Panchenko A.V., Popovich I.G., Trashkov A.P., et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice // Biogerontology. 2016. Vol. 17, No. 2. P. 317–324. DOI: 10.1007/s10522-015-9611-y
25. Pinto R.A., Arredondo S.M., Bono M.R., et al. T helper 1/T helper 2 cytokine imbalance in respiratory syncytial virus infection is associated with increased endogenous plasma cortisol // Pediatrics. 2006. Vol. 117, No. 5. P. 878–886. DOI: 10.1542/peds.2005-2119
26. Tregoning J.S., Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology // Clin Microbiol Rev. 2010. Vol. 23, No. 1. P. 74–98. DOI: 10.1128/CMR.00032-09
27. Tsygan N.V., Trashkov A.P., Litvinenko I.V., et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? // Front Med. 2019. Vol. 13, No. 4. P. 420–426. DOI: 10.1007/s11684-019-0688-6
28. Vouloumanou E.K., Rafailidis P.I., Falagas M.E. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis // Curr Opin Hematol. 2012. Vol. 19, No. 1. P. 14–20. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32834daa08
29. Wu Y., Ma S., Zhang L., et al. Clinical manifestations and laboratory results of 61 children with infectious mononucleosis // J Int Med Res. 2020. Vol. 48, No. 10. ID 030006052092455. DOI: 10.1177/0300060520924550

REFERENCES

1. Patent RUS No. 2757199 C1 / 12.10.2021. Brus TV, Vasilev AG, Trashkov AP, et al. Method for modeling fatty liver disease of mixed genesis in rats. (In Russ.)
2. Brus TV, Evgrafov VA. Pathophysiology of hepatic insufficiency. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;66(1): 55–64. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED13355-64
3. Brus TV, Pyurveev SS, Vasileva AV, et al. Morphological liver changes in case of various ethiology fatty dystrophy. *Russian Biomedical Research*. 2021;6(3):21–26. (In Russ.)
4. Brus TV, Khaytsev NV, Kravtsova AA. Liver dysfunction in pathogenesis of burn disease and its correction with succinate-containing drugs. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(4):132–141. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED74132-141
5. Vasilev AG, Komyakov BK, Tagirov NS, Musaev SA. Chreskozhnaya nefrolitotripsiya v lechenii korallovidnogo nefrolitiaza. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2009;(4): 183–186. (In Russ.)
6. Volchegorskiy IA, Dolgushin II, Kolesnikov OL, Tseyllikman VE. *Rol immunnoy sistemy v vybore adaptatsionnoy strategii organizma*. Chelyabinsk: Chelyabinskiy dom pechati, 1998. 70 p. (In Russ.)
7. Govorova LV, Alekseyeva LA, Vilnits AA, et al. Influence of cortisol and somatotropic hormone on oxidative stress development in children with critical conditions of neuroinfectious diseases. *Journal Infectology*. 2014;6(2):25–31. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2014-6-2-25-31
8. Kalagina LS. Clinical value of serum cortisol determination (a review of literature). *Clinical laboratory diagnostics*. 2011;(2):23–25. (In Russ.)
9. Kettail VM. *Patofiziologiya ehndokrinnoi sistemy*. Ed. by N.A. Smirnova, Yu.V. Natochina. Moscow: Binom, 2007. 336 p. (In Russ.)
10. Lobzin YuV, Finogeev YuP, Volzhanin VM, et al. *Infektsionnye bolezni: problemy adaptatsii*. Saint Petersburg: ELBI-SPb, 2006. 392 p. (In Russ.)
11. Samotrueva MA, Teply DL, Tyurenkov IN. Puti realizatsii neyroimmuno-ehndokrinnykh vzaimodeystviy. *Natural sciences*. 2009;(4):112–130. (In Russ.)
12. Tagirov NS, Nazarov TH, Vasilev AG, et al. The experience of using percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treat-

ment of urolithiasis. *Preventive and clinical medicine*. 2012;(4):30–33. (In Russ.)
13. Trashkov AP, Brus TV, Vasiliev AG, et al. Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of various gravity and its correction with Remaxol. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(4):78–85. (In Russ.)
14. Trashkov AP, Vasiliev AG, Kovalenko AL, Tagirov NS. Metabolic therapy of nephrolithiasis in two different rat models of kidney disease. *Experimental and clinical pharmacology*. 2015;78(3):17–21. (In Russ.)
15. Trashkov AP, Vasiliev AG, Tsygan NV, et al. Antithrombotic therapy in oncology: contemporary concepts and pending problems. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2012;3(2):3–19. (In Russ.)
16. Trashkov AP, Panchenko AV, Kayukova ES, et al. Leikemiya P-388 u myshei linii CDF1 kak test-sistema opukhol-assotsiirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii. *Byulleten eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2014;158(10):500–502. (In Russ.)
17. Khaytsev NV, Vasiliev AG, Trashkov AP, et al. The influence of sex and age upon response of white rats to hypoxic hypoxia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(2):71–77. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED6271-77
18. Shipilov MV. Interferon status in patients with influenza and other acute respiratory viral infections. *The Siberian medical journal*. 2011;26(3–1):108–112. (In Russ.)
19. Caliento R, de Santana Sarmento DJ, Pereira Silva EM, et al. Oral shedding of HSV-1 and EBV and oral manifestations in paediatric chronic kidney disease patients and renal transplant recipients. *Acta Odontol Scand*. 2018;76(8):539–544. DOI: 10.1080/00016357.2018.1437218
20. Diaz PV, Pinto RA, Mamani R, et al. Increased expression of the glucocorticoid receptor in infants with RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2012;130(4):804–811. DOI: 10.1542/peds.2012-0160
21. Gao L-W, Xie Z-D, Liu Y-Y, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of infectious mononucleosis associated with Epstein–Barr virus infection in children in Beijing, China. *World J Pediatr*. 2011;7:45–49. DOI: 10.1007/s12519-011-0244-1
22. Lit LCW, Chan KCA, Leung S-F, et al. Distribution of cell-free and cell-associated Epstein–Barr virus (EBV) DNA in the blood of patients with nasopharyngeal carcinoma and EBV-associated lymphoma. *Clin Chem*. 2004;50(10):1842–1845. DOI: 10.1373/clinchem.2004.036640
23. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2010;362:1993–2000. DOI: 10.1056/NEJMcp1001116
24. Panchenko AV, Popovich IG, Trashkov AP, et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. *Biogerontology*. 2016;17(2):317–324. DOI: 10.1007/s10522-015-9611-y
25. Pinto RA, Arredondo SM, Bono MR, et al. T helper 1/T helper 2 cytokine imbalance in respiratory syncytial virus infection is associated with increased endogenous plasma cortisol. *Pediatrics*. 2006;117(5):878–886. DOI: 10.1542/peds.2005-2119
26. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(1):74–98. DOI: 10.1128/CMR.00032-09
27. Tsygan NV, Trashkov AP, Litvinenko IV, et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? *Front Med*. 2019;13(4):420–426. DOI: 10.1007/s11684-019-0688-6
28. Vouloumanou EK, Rafailidis PI, Falagas ME. Current diagnosis and management of infectious mononucleosis. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(1):14–20. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32834daa08
29. Wu Y, Ma S, Zhang L, et al. Clinical manifestations and laboratory results of 61 children with infectious mononucleosis. *J Int Med Res*. 2020;48(10):030006052092455. DOI: 10.1177/0300060520924550

◆ Информация об авторах

Анна Владимировна Федорова — ассистент, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 1198-4915; e-mail: aanna.fedorova@gmail.com

◆ Information about the authors

Anna V. Fedorova — MD, PhD, Assistant Professor of the Prof. M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 1198-4915; e-mail: aanna.fedorova@gmail.com

◆ Информация об авторах

**Татьяна Викторовна Брус* — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7468-8563;
eLibrary SPIN: 9597-4953; e-mail: bant.90@mail.ru

Андрей Глебович Васильев — д-р. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8539-7128;
eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Владимир Николаевич Тимченко — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4068-1731;
eLibrary SPIN: 8594-0751; e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Наир Собирович Тагиров — д-р мед. наук, профессор, кафедра патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ruslana73nair@mail.ru

◆ Information about the authors

**Tatiana V. Brus* — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7468-8563;
eLibrary SPIN: 9597-4953; e-mail: bant.90@mail.ru

Andrei G. Vasiliev — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8539-7128;
eLibrary SPIN: 1985-4025; e-mail: avas7@mail.ru

Vladimir N. Timchenko — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Prof. M.G. Danilevich Department of Infectious Diseases in Children. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4068-1731;
eLibrary SPIN: 8594-0751;
e-mail: timchenko220853@yandex.ru

Nair S. Tagirov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathological Physiology with the Course of Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia.
E-mail: ruslana73nair@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14237-47
Научная статья

НАЛИЧИЕ УВЕИТА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

© А.А. Яковлев, Е.В. Гайдар, К.Е. Белозеров, М.А. Канева, А.В. Кононов, Л.С. Сорокина, Е.А. Исупова, И.А. Чикова, В.В. Масалова, М.Ф. Дубко, Т.Н. Никитина, О.В. Калашникова, В.Г. Часнык, М.М. Костик

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Яковлев А.А., Гайдар Е.В., Белозеров К.Е., Канева М.А., Кононов А.В., Сорокина Л.С., Исупова Е.А., Чикова И.А., Масалова В.В., Дубко М.Ф., Никитина Т.Н., Калашникова О.В., Часнык В.Г., Костик М.М. Наличие увеита как показатель тяжести течения ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного когортного исследования // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 37–47. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14237-47

Актуальность. Ювенильный идиопатический артрит — наиболее распространенное ревматическое заболевание у детей. Частым внесуставным его симптомом является увеит — серьезная клиническая проблема диагностики в рутинной педиатрической практике. Среди известных факторов риска увеита выделяют дебют в раннем возрасте ювенильного идиопатического артрита, олигоартикулярный подтип, серопозитивность по антинуклеарному фактору.

Цель — оценить влияние наличия увеита на течение ювенильного идиопатического артрита.

Материалы и методы. Одноцентровое ретроспективное исследование включает 520 пациентов, страдающих ювенильным идиопатическим артритом с увеитом. Анализ проводился среди пациентов, у которых развился (n = 116) и не развился (n = 404) увеит. Минимальный срок наблюдения составил 2 года для пациентов, у которых не развился увеит.

Результаты. Увеит был диагностирован у 116 (22,3 %) детей с ювенильным идиопатическим артритом. Чаще всего увеит встречался у пациентов с олигоартритом и псориатическим артритом. При сопоставлении особенностей суставного статуса пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, с увеитом и без него, установлена меньшая частота вовлечения шейного отдела позвоночника, височно-нижнечелюстного, плечевого, локтевого, лучезапястных, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов, тазобедренного, таранно-пяточного сустава, а также меньшее число активных суставов у детей с увеитом. Пациенты с увеитом чаще получали терапию метотрексатом, кумулятивные дозы кортикостероидов были меньше, частота назначения генно-инженерных биологических препаратов примерно одинаковая в обеих группах. Ремиссия по артриту достигалась чаще, однако доля детей, у которых развилось обострение, была выше. При расчете факторов риска увеита методом бинарной логистической регрессии, установлено, что основными предикторами увеита были олигоартрит, число активных суставов менее 8, серопозитивность по антинуклеарному фактору и рецидивирующее течение артрита. Разница в частоте достижения ремиссии может быть обусловлена более агрессивной системной терапией при наличии увеита.

Выводы. Дети с увеитом имеют более тяжелое течение ювенильного идиопатического артрита и могут требовать более агрессивной иммуносупрессивной терапии. Требуются дальнейшие исследования для оценки прогностической роли наличия увеита в течении и исходах ювенильного идиопатического артрита.

Ключевые слова: увеит; ювенильный идиопатический артрит; иридоциклит; метотрексат.

Поступила: 14.02.2023 **Одобрена:** 15.03.2023 **Принята к печати:** 28.04.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14237-47
Research Article

PRESENCE OF UVEITIS AS INDICATOR OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS SEVERITY: RESULTS OF A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

© Alexandr A. Yakovlev, Ekaterina V. Gaidar, Konstantin E. Belozerov, Maria A. Kaneva, Anatolii V. Kononov, Lyubov S. Sorokina, Evgeniya A. Isupova, Irina A. Chikova, Vera V. Masalova, Margarita F. Dubko, Tatiana N. Nikitina, Olga V. Kalashnikova, Vyacheslav G. Chasnyk, Mikhail M. Kostik

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Yakovlev AA, Gaidar EV, Belozerov KE, Kaneva MA, Kononov AV, Sorokina LS, Isupova EA, Chikova IA, Masalova VV, Dubko MF, Nikitina TN, Kalashnikova OV, Chasnyk VG, Kostik MM. Presence of uveitis as indicator of juvenile idiopathic arthritis severity: results of a retrospective cohort study. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(2):37–47. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14237-47

BACKGROUND: Juvenile idiopathic arthritis is the most common rheumatic disease in children. A frequent extra-articular manifestation of juvenile idiopathic arthritis is uveitis, which is a serious clinical diagnostic problem in routine pediatric practice. Among the known risk factors for uveitis are the early age of the juvenile idiopathic arthritis onset, oligoarticular subtype, seropositivity by antinuclear factor.

AIM: to evaluate the influence of presence of uveitis on the course of juvenile idiopathic arthritis.

MATERIALS AND METHODS: A single-center retrospective study included 520 patients with uveitis. The analysis was carried out among patients who developed (n = 116) and did not develop (n = 404) uveitis. The minimum follow-up period was 2 years, for patients who did not develop uveitis.

RESULTS: Uveitis was diagnosed in 116 (22.3%) children with juvenile idiopathic arthritis. Most often, uveitis occurred in patients with oligoarthritis and psoriatic arthritis. When comparing the features of the articular status of patients with juvenile idiopathic arthritis who developed and did not develop uveitis, a lower frequency of involvement of the cervical spine, temporomandibular, shoulder, elbow, wrist, proximal and distal interphalangeal joints, hip, talus-heel joint, as well as a smaller number of active joints in children with uveitis was found. Patients with uveitis received methotrexate therapy more often, cumulative doses of corticosteroids were lower, the frequency of prescribing genetically engineered biological drugs was approximately the same in both groups. Remission of arthritis was achieved more often, but the proportion of children who developed an exacerbation was higher. When calculating the risk factors of uveitis by binary logistic regression, it was found that the main predictors of uveitis were oligoarthritis, the number of active joints <8, seropositivity by antinuclear factor and recurrent course of arthritis. The difference in the frequency of achieving remission may be due to more aggressive systemic therapy in the presence of uveitis.

CONCLUSIONS: Children with uveitis have a more severe course of juvenile idiopathic arthritis and may require more aggressive immuno-suppressive therapy. Further studies are required to determine the prognostic role of uveitis in the course and outcomes of juvenile idiopathic arthritis.

Keywords: uveitis; juvevile idiopathiv arthritis; iridocyclitis; methotrexate.

Received: 14.02.2023 **Revised:** 15.03.2023 **Accepted:** 28.04.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее частое ревматическое заболевание у детей [1, 18]. Это диагноз исключения, который подразумевает несколько разнородных состояний, характеризующихся следующими общими чертами:

1. Артрит, длящийся более 6 нед.
2. Начало артрита до 16-летнего возраста.
3. Исключение иных причин, которые могут вызывать или имитировать клиническую картину артрита.

Наиболее частым внесуставным проявлением ЮИА является увеит [10].

Увеит — это комплексное понятие, которое определяется как изолированное воспаление увеального тракта (включает в себя радужку, реснитчатое тело, сосудистую оболочку) [15]. В связи с анатомической близостью, увеит зачастую трактуется не только как воспаление срединной оболочки глаза, но и прилежащих структур — сетчатки, зрительного нерва, стекловидного тела, склеры [4]. Увеиты достаточно редко встречаются у детей (5–10 % всех случаев), однако представляют серьезную клиническую проблему в диагностике и лечении как из-за особенностей течения, так и из-за развития серьезных осложнений, в том числе инвалидизирующих [6, 15], таких как лентовидная кератопатия, формирование передних и задних синехий, снижение остроты зрения, вплоть до односторонней или двусторонней слепоты, катаракта, глаукома, неврит зрительного нерва, кистозный макулярный отек и отслойка сетчатки. Скрининг на увеит, связанный с ЮИА, у пациентов из группы риска имеет первостепенное значение, что обусловлено минимальными клиническими проявлениями увеита или полностью скрытым течением [10], в связи с чем во многих странах, в том числе и в России, разработаны четкие алгоритмы обследования пациентов из групп риска[1,2] [7]. Установлены следующие факторы риска развития увеита у детей с ювенильным идиопатическим артритом [19]:

- серопозитивность по антинуклеарному фактору;
- олигоартикулярный вариант течения ЮИА;
- женский пол;
- возраст дебюта артрита младше 5 лет;
- ассоциация с антигенами HLA-DR5, HLA-DRB1*13;
- HLA-B27-позитивность.

Показано, что наличие сопутствующего увеита является независимым предиктором тяжести ювенильного идиопатического артрита и снижает эффективность проводимой терапии, то есть служит биомаркером более тяжелого течения ЮИА [13]. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в таких случаях при отсутствии результатов стандартной иммуносупрессивной терапии позволяет добиться ремиссии в более короткие сроки, а также уменьшить тяжесть осложнений увеитов [2].

Цель — оценить влияние наличия увеита на течение ювенильного идиопатического артрита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое ретроспективное исследование включено 520 пациентов, страдающих ЮИА, с поражением глаз в виде увеита. Анализ проводился среди пациентов, у которых развился ($n = 116$) и не развился ($n = 404$) увеит. Минимальный срок наблюдения для пациентов без поражения увеального тракта составил 2 года.

Критерии включения:

1) диагноз ЮИА, установленный на основании критериев ILAR, 2001 [17];
2) наличие не менее двухлетнего периода наблюдения от момента установления диагноза ЮИА.

Критерии исключения: длительность наблюдения менее двух лет, за исключением пациентов, у которых появилось поражение увеального тракта в более ранние сроки.

Проводилось комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. Суставной статус оценивал лечащий ревматолог, наличие либо отсутствие увеита было подтверждено офтальмологом, имеющим опыт диагностики увеита более 30 лет, путем биомикроскопии. Для лабораторной оценки использовались данные анализов крови: уровень гемоглобина, число лейкоцитов, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), позитивность по антинуклеарному фактору (АНФ), ревматоидному фактору (РФ), наличие антигена HLA B27. Оценивалась терапия следующими классами лекарственных препаратов: глюкокортикостероиды, базисные противоревматические препараты (в данном случае — метотрексат), ГИБП. Достижение ремиссии оценивалось согласно критериям C.A. Wallace и соавт. [21], а также факт наличия обострений артрита. Вся информация была извлечена из историй болезни пациентов, проходивших стационарное лечение на базе педиатрического отделения № 3 клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ.

[1] Клинические рекомендации «Юношеский артрит с системным началом». Утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации, 29.06.2021.

[2] Клинические рекомендации «Увеиты, ассоциированные с ювенильным идиопатическим артритом». Утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации, 2017 г.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ полученных данных выполнен с применением пакета статистических программ Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы и квартилей — *Me* [Q_{25}; Q_{75}]. Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах использовали критерий Манна – Уитни. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в независимых группах проводили при помощи критерия хи-квадрат (χ^2) или точного критерия Фишера в случае, если ожидаемая частота в одной из ячеек таблицы 2×2 была <5. Независимые предикторы достижения ремиссии и потребности в применении ГИБП устанавливали при помощи модели пропорциональных рисков Кокса. Прогностическую ценность показателей описывали величиной отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ) с/без учета времени развития интересующих событий с применением таблиц 2×2. Статистически значимыми считали различия или связи при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Увеит был диагностирован у 116 (22,3 %) из 520 детей с ЮИА. Чаще всего увеит встречался у пациентов с олигоартритом и псориатическим артритом, реже — с РФ-негативным полиатритом и энтезит-ассоциированным артритом. Не выявлено статистически значимых различий между мальчиками и девочками в исследуемых подгруппах. Увеит чаще диагностировался у пациентов европейской популяции. Основными лабораторными характеристиками пациентов с увеитом была серопозитивность по антинуклеарному фактору, реже — по ревматоидному фактору. Отмечена также тенденция к большей частоте встречаемости антигена HLA B27. При сопоставлении особенностей суставного статуса между двумя исследуемыми группами установлена меньшая частота вовлечения шейного отдела позвоночника, височно-нижнечелюстного, плечевого, локтевого, лучезапястных, проксимальных межфаланговых, дистальных межфаланговых, тазобедренного, таранно-пяточного суставов, а также меньшее число активных суставов у детей с увеитом. Пациенты с увеитом чаще получали терапию метотрексатом, имели меньшие кумулятивные дозы кортикостероидов. Частота назначения ГИБП была примерно одинакова в обеих группах. Ремиссия по артриту достигалась чаще, однако доля детей, развивших обострение, была выше (табл. 1).

При изучении взаимосвязи факта развития увеита с поражением конкретных суставов установле-

Таблица 1 / Table 1

Общая характеристика пациентов с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), у которых развился увеит
General characteristics of patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA) who have developed uveitis

Параметр / Parameter	Увеит есть / Uveitis (n = 116)	Увеита нет / No uveitis (n = 404)	p
Демографические характеристики / Demographics			
Пол, женский / Gender, female	76 (65,5 %)	249 (61,6 %)	0,446
Возраст дебюта, годы (мин.; макс.) / Age of onset, years (min; max)	4,4 (2,7; 7,7)	6,5 (3,4; 10,8)	0,0003
Лабораторная диагностика / Laboratory indicators			
Серопозитивность по АНФ, n (%) / ANA seropositivity, n (%)	46/77 (59,7)	99/257 (38,5)	0,001
Наличие антигена HLA B27, n (%) / HLA B27 positivity, n (%)	15/43 (34,9)	53/191 (27,8)	0,064
Серопозитивность по РФ, n (%) / RF seropositivity, n (%)	2/55 (3,6)	16/254 (6,3)	0,026
Гемоглобин, г/л, *Me* [Q_{25}; Q_{75}] / HGB, g/L, *Me* [Q_{25}; Q_{75}]	113 [110; 116]	110 [100; 122]	0,864
Лейкоциты, $\times 10^9$/л / WBC, $\times 10^9$/L	14,0 (12,9; 24,0)	12,1 (7,5; 16,3)	0,088
Тромбоциты, $\times 10^9$/л / PLT, $\times 10^9$/L	326 (256; 793)	404 (283; 452)	0,973
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/hr	27,5 (18,0; 43,0)	35,0 (22,0; 50,0)	0,200
СРБ, мг/л / CRP, mg/L	11,1 (1,0; 16,0)	14,0 (2,7; 44,0)	0,374

Окончание таблицы 1 / Table 1 continued

Параметр / Parameter	Увеит есть / Uveitis (n = 116)	Увеита нет / No uveitis (n = 404)	p
Суставной синдром / Arthritis			
Субтип ЮИА, n (%) / Subtype JIA, n (%)			
• Олигоартрит / Oligoarthritis	52 (44,8)	99 (24,5)	
• Полиартрит / Polyarthritis	33 (28,5)	144 (35,6)	
• Псориатический артрит / Psoriathic arthritis	9 (7,8)	21 (5,2)	0,00003
• ЭАА / ERA	22 (19,0)	99 (24,5)	
• Системный артрит / Systemic arthritis	0	41 (10,2)	
Активные суставы, *Me* [Q_{25}; Q_{75}] / Active joints, *Me* [Q_{25}; Q_{75}]	4,0 [2,0; 8,0]	6,0 [3,0; 14,0]	0,00002
Шейный отдел позвоночника, n (%) / Cervical spine, n (%)	9 (7,8)	67 (16,6)	0,018
Височно-нижнечелюстной сустав, n (%) / Temporomandibular joint, n (%)	1 (0,9)	31 (7,7)	0,007
Грудинно-ключичное сочленение, n (%) / Sternoclavicular joint, n (%)	0	5 (1,2)	0,229
Плечевой сустав, n (%) / Shoulder joint, n (%)	2 (1,7)	38 (9,4)	0,006
Локтевой сустав, n (%) / Elbow joint, n (%)	12 (10,3)	82 (20,3)	0,016
Лучезапястный сустав, n (%) / Wrist joint, n (%)	15 (12,9)	122 (30,2)	0,0002
Пястно-фаланговые суставы, n (%) / Metacarpophalangeal joints, n (%)	15 (12,9)	96 (23,8)	0,012
Проксимальные межфаланговые суставы, n (%) / Proximal interphalangeal joints, n (%)	22 (19,0)	113 (28,0)	0,051
Дистальные межфаланговые суставы, n (%) / Distal interphalangeal joints, n (%)	3 (2,6)	44 (10,9)	0,006
Тазобедренный сустав, n (%) / Hip joint, n (%)	11 (9,5)	89 (22,0)	0,003
Крестцово-подвздошное сочленение, n (%) / Sacroiliac joint, n (%)	5/115 (4,4)	43 (10,6)	0,040
Коленный сустав, n (%) / Knee-joint, n (%)	86 (74,1)	298 (73,8)	0,967
Голеностопный сустав, n (%) / Ankle joint, n (%)	41 (35,4)	174 (43,1)	0,137
Таранно-пяточный сустав, n (%) / Talocalcaneal joint, n (%)	4 (3,5)	44 (10,9)	0,015
Суставы предплюсны, n (%) / Tarsal joints, n (%)	5 (4,3)	28 (6,9)	0,308
Плюсне-фаланговые суставы стоп, n (%) / Metatarsophalangeal joints of the feet, n (%)	9 (7,8)	51 (12,6)	0,148
Межфаланговые суставы пальцев стоп, n (%)/ Interphalangeal joints of the toes, n (%)	9 (7,8)	50 (12,4)	0,167
Терапия / Treatment			
Кумулятивная доза глюкокортикостероидов, мг, *Me* [Q_{25}; Q_{75}] / Cumulative dose of corticosteroids, mg, *Me* [Q_{25}; Q_{75}]	1000 [500; 3000]	3000 [1000; 6000]	0,051
Метотрексат, n (%) / Metotrexate, n (%)	111/114 (97,4)	293 /378 (77,5)	0,000001
Генно-инженерная биологическая терапия, n (%) / Genetically engineered biological therapy, n (%)	62 (53,6)	181 (44,8)	0,100
Время до назначения ГИБТ, годы, *Me* [Q_{25}; Q_{75}] / Time to GEBA initiation, years, *Me* [Q_{25}; Q_{75}]	4,7 [2,4; 9,1]	4,0 [2,0; 7,6]	0,125
Исходы ЮИА / JIA outcomes			
Ремиссия по артриту достигнута, n (%) / Arthritis remission achieved, n (%)	86 (74,1)	255 (63,1)	0,028
Время до ремиссии, годы, *Me* [Q_{25}; Q_{75}] / Time to achieve remission, years, *Me* [Q_{25}; Q_{75}]	3,7 [2,1; 6,6]	3,4 [1,6; 7,0]	0,364
Обострения по артриту, n (%) / Arthritis exacerbation, n (%)	36 (31,0)	60/403 (14,9)	0,00008

Примечание. АНФ — антинуклеарный фактор; РФ — ревматоидный фактор; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ЭАА — энтезит-ассоциированный артрит; ГИБТ — генно-инженерная биологическая терапия.
Note. ANA — antinuclear antibodies; RF — rheumatoid factor; ESR — erythrocyte sedimentation rate; CRP — C-reactive protein; ERA — enthesitis-related arthritis; GEBA — genetically engineered biological agent

но, что увеит чаще развивался у детей, имевших артрит коленного, голеностопного сустава, суставов кистей и стоп (табл. 2).

При расчете факторов риска увеита методом бинарной логистической регрессии установлено, что основными предикторами увеита были олигоартрит, число активных суставов менее 8, серопозитивность по АНФ и рецидивирующее течение артрита, тогда как поражение целого ряда суставов носило протективный характер в отношении риска увеита (табл. 3).

При построении регрессионных моделей Кокса установлено, что увеит не был фактором, определяющим способность к достижению ремиссии по артриту [HR1,1 (95 % ДИ 0,9; 1,4), $p = 0,375$], не влиял на вероятность назначения ГИБТ [HR1,1 (95 % ДИ 0,8; 1,4), $p = 0,484$].

Таблица 2 / Table 2

Частота увеита у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в зависимости от пораженных суставов
The frequency of uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis depending on the affected joints

Пораженные суставы / Affected joints	Частота увеита, *n* (%) / Frequency of uveitis, *n* (%)
Шейный отдел позвоночника / Cervical spine	9 (11,8)
Височно-нижнечелюстной сустав / Temporomandibular joint	10 (3,1)
Плечевой сустав / Shoulder joint	2 (5,0)
Локтевой сустав / Elbow joint	12 (12,8)
Лучезапястный сустав / Wrist joint	15 (11,0)
Пястно-фаланговые суставы / Metacarpophalangeal joints	15 (13,5)
Проксимальные межфаланговые суставы / Proximal interphalangeal joints	22 (16,3)
Дистальные межфаланговые суставы / Distal interphalangeal joints	3 (6,4)
Тазобедренный сустав / Hip joint	11 (11,0)
Крестцово-подвздошное сочленение / Sacroiliac joint	5 (10,4)
Коленный сустав / Knee-joint	86 (22,4)
Голеностопный сустав / Ankle joint	42 (19,5)
Таранно-пяточный сустав / Talocalcaneal joint	4 (8,3)
Суставы предплюсны / Tarsal joints	5 (15,2)
Плюснефаланговые суставы / Metatarsophalangeal joints of the fee	6 (10,0)
Межфаланговые суставы пальцев стоп / Interphalangeal joints of the toes	9 (15,3)

Таблица 3 / Table 3

Предикторы развития увеита
Predictors of uveitis development

Параметр / Parameter	ОШ (95 % ДИ) / OR (95 % CI)	*p*
Олигоартрит / Oligoarthritis	2,5 (1,6; 3,9)	0,00003
Антинуклеарный фактор (+) / Antinuclear antibody (+)	2,37 (1,4; 4,0)	0,001
Число активных суставов ≤8* / Amount of active joints ≤8*	2,8 (1,7; 4,7)	0,00003
Обострения ЮИА / JIA exacerbation	2,6 (1,6; 4,2)	0,00008
Артрит лучезапястных суставов / Arthritis of the wrist	0,47 (0,26; 0,83)	0,0002
Артрит пястно-фаланговых суставов / Arthritis of the metacarpophalangeal joints	0,47 (0,26; 0,83)	0,012
Артрит дистальных межфаланговых суставов / Arthritis of the distal interphalangeal joints	0,22 (0,1; 0,7)	0,006
Артрит тазобедренных суставов / Arthritis of the hip joints	0,37 (0,2; 0,72)	0,003
Артрит таранно-пяточного сустава / Arthritis of the talocalcaneal joint	0,53 (0,1; 0,83)	0,015
Поражение шейного отдела позвоночника / Affected cervical spine	0,42 (0,2; 0,88)	0,018
Поражение височно-нижнечелюстного сустава / Affected temporomandibular joint	0,11 (0,01; 0,78)	0,007
Артрит плечевого сустава / Arthritis of the shoulder joint	0,17 (0,04; 0,7)	0,006
Артрит локтевого сустава / Arthritis of the elbow joint	0,46 (0,24; 0,88)	0,016

*Расчет получен при помощи AUR-ROC-анализа [сенситивность 81,0 %, специфичность 39,9; AUCROC 0,63 (95% ДИ 0,59; 0,67)]. *Примечание.* ДИ — доверительный интервал; ОШ — отношение шансов; ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.
*Calculated using AUR-ROC analysis [sensitivity 81.0%, specificity 39.9; AUCROC 0.63 (95% CI 0.59; 0.67)].
Note. CI — confidence interval; OR — odds ratio; JIA — juvenile idiopathic arthritis.

ОБСУЖДЕНИЕ

Увеит — наиболее частое внесуставное проявление ЮИА. Тяжесть увеита не всегда пропорциональна тяжести артрита. В многочисленных предыдущих исследованиях определены факторы риска увеита, среди которых наиболее известны женский пол, олигоартикулярный вариант дебюта ЮИА, серопозитивность по АНФ и высокая лабораторная активность (СРБ) [19]. При этом исследования, оценивающие влияние увеита на характеристики артрита, немногочисленны. Частота распространенности увеита зависит от целого ряда факторов, таких как возраст исследуемой популяции, подтипы артрита, включенные в исследование, этнические особенности, доступность к ранней иммуноподавляющей терапии. Частота увеита, по данным разных исследователей, колеблется от 10 до 30 % с максимальными цифрами у детей с олигоартритом и псориатическим артритом [19], схожие результаты были получены и в нашем исследовании. По данным немецкого регистра Biker, частота увеита за последние 10 лет снизилась с 12 до 10 %. Этот факт авторы объясняют ранним внедрением иммуносупрессивной терапии как фактора, профилактирующего развитие увеита.

В нашем исследовании показано, что одним из основных предикторов увеита является число активных суставов менее 8, что не противоречит мировым данным, так как увеит чаще развивается у пациентов с олигоартритом, при этом часто наблюдается диссоциация между активностью артрита и увеита. Установлено, что мужской пол может быть предиктором более тяжелого течения увеита [8, 9], однако в нашей работе не выявлено статистически значимых различий между мальчиками и девочками в исследуемых подгруппах, а тяжесть течения увеита прицельно не оценивалась, так как это не входило в цели исследования.

Увеит крайне редко встречается при системном варианте ЮИА и РФ-позитивном полиартрите [3, 12], однако риск развития высок при РФ-негативном полиартрите в возрастной группе 2–5 и 11–13 лет. В нашей работе не было пациентов с системным вариантом артрита, частота встречаемости РФ-позитивности была не велика.

В некоторых исследованиях описана протективная роль метотрексата в развитии увеита, а также подтверждено, что раннее назначение ГИБП по поводу суставного поражения уменьшает риски развития увеита [14, 16]. В нашей когорте частота увеита достаточно высока — 22,5 % по сравнению с данными европейских и американских исследователей. Этот факт может быть объяснен тесным взаимодействием с отделением офтальмологии и тем, что в наш центр госпитализируется больше детей с увеитом, чем в среднем в популяции.

Установлена более высокая частота увеита в европейской популяции, что подтверждается и нашими данными. В азиатских популяциях отмечается более высокая частота встречаемости антигена HLA B27 и, как следствие, преобладание ювенильного спондилоартрита над другими категориями ЮИА в отличие от европейских популяций, где олигоартрит является самой частой формой ЮИА [20]. Данные о течении увеита у детей с юношеским спондилоартритом ограниченны. В нашем исследовании эта группа немногочисленна, однако известно, что у носителей антигена HLA B27 частота увеита сравнительно меньше, но при этом увеит часто носит острый, симптоматический характер, отличается от характерного хронического увеита у пациентов с суставными формами ЮИА [5, 20, 22].

Нами не установлено существенных различий в результатах лабораторных исследований между группами, за исключением более высокой частоты АНФ-позитивности и носительства антигена HLA B27 в группе детей с увеитом, что совпадает с данными, опубликованными ранее другими исследователями [19]. При сопоставлении суставного статуса установлено, что артрит коленных, голеностопных суставов, мелких суставов кистей и стоп (дактилиты) наиболее часто ассоциируется с рисками развития увеита, что требует особого внимания ревматолога и офтальмолога к этой группе пациентов с точки зрения решения вопроса о возможной упреждающей терапии [11].

При сравнении подходов к терапии установлена более высокая частота назначения метотрексата и тенденция к большей частоте применения ГИБП у детей с увеитом. В целом не выявлено различий в частоте и сроках достижения ремиссии между группами, однако это равенство в группе детей с увеитом достигалось за счет более интенсивной иммуносупрессии. Несмотря на более высокую долю иммуносупрессивных препаратов, частота обострений артрита была выше у детей с увеитом, что демонстрирует роль увеита как предиктора более тяжелого течения суставного синдрома у детей с ЮИА. В предыдущем исследовании среди 175 детей, получавших терапию ГИБП, установлено, что увеит был предиктором обострения артрита — ОШ 3,8 (95 % ДИ 1,7; 8,7), с более высокой кумулятивной вероятностью суставного обострения ОШ 4,5 (95 % ДИ 1,7; 12,1), $p = 0{,}003$, с поправкой на терапию метотрексатом ОШ 3,1 (95 % ДИ 1,6; 6,0), $p = 0{,}0008$ [13].

Наше исследование имеет ряд ограничений, связанных с ретроспективным характером, наличием ряда утерянных данных, отсутствием единого алгоритма обследования пациентов в декретированные интервалы, что могло повлиять на окончательные результаты.

ВЫВОДЫ

1. Наличие увеита определяло более тяжелое течение суставного синдрома с большей вероятностью развития обострения.
2. Установлена взаимосвязь развития увеита у детей с поражением определенных групп суставов: артрит коленного, голеностопного сустава, суставов кистей и стоп, а также отмечена протективная роль поражения целого ряда суставов в отношении риска развития увеита.
3. Дети с сопутствующим увеитом имели идентичные параметры достижения ремиссии, получая больше иммуносупрессивных препаратов по сравнению с детьми без увеита.
4. Установлена наиболее тесная ассоциация увеита с олигоартикулярным и псориатическим вариантами ЮИА.
5. Основными предикторами увеита были серопозитивность по АНФ, ранний возраст дебюта и меньшее число активных суставов.
6. Требуются дальнейшие исследования, определяющие прогностическую роль увеита в течении и исходах ЮИА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аванесян Р.И., Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И., и др. Педиатрия. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Гайдар Е.В., Костик М.М., Снегирева Л.С., и др. Результаты лечения увеита, ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом, ингибиторами ФНО-альфа // Педиатр. 2014. Т. 5, № 4. С. 60–64. DOI: 10.17816/PED5460-64
3. Гончар Н.В., Слизовский Н.В. Патогенетическое значение коморбидности ювенильного ревматоидного артрита и компонентов метаболического синдрома (обзор литературы) // Детская медицина Северо-Запада. 2021. Т. 9, № 4. С. 23–32.
4. Давыдова Г.А., Лисицына Т.А., Ковалева Л.А., и др. Клинические вариации увеитов при иммуновоспалительных заболеваниях. Обзор литературы. Часть 1 // Офтальмология. 2022. Т. 19, № 3. С. 465–474. DOI: 10.18008/1816-5095-2022-3-465-474
5. Федорова Е.В., Егоров А.С., Аммосова Т., и др. Гипотеза о протективной роли мутации CCR5delta32 при Ювенильном Идиопатическом Артрите: миф или реальность? // Педиатр. 2014. Т. 5, № 4. С. 53–59. DOI: 10.17816/PED5453-59
6. Часнык В.Г., Гайдар Е.В., Кононов А.В., и др. Протеомный профиль слезы в диагностике увеита, ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом: от постановки задачи до первых результатов // Педиатр. 2017. Т. 8, № 1. С. 5–26. DOI: 10.17816/PED815-26
7. Angeles-Han S.T., Ringold S., Beukelman T., et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the screening, monitoring, and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis // Arthritis Care Res (Hoboken). 2019. Vol. 71, No. 6. P. 703–716. DOI: 10.1002/acr.23871
8. Kalinina Ayuso V., ten Cate H.A.T., van der Does P., et al. Male gender and poor visual outcome in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis // Am J Ophthalmol. 2010. Vol. 149, No. 6. P. 987–993. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.01.014
9. Chia A., Lee V., Graham E.M., Edelsten C. Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program // Am J Ophthalmol. 2003. Vol. 135, No. 6. P. 757–762. DOI: 10.1016/S0002-9394(03)00225-3
10. Clarke S.L.N., Sen E.S., Ramanan A.V. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis // Pediatr Rheumatol Online J. 2016. Vol. 14, No. 1. ID27. DOI: 10.1186/s12969-016-0088-2
11. Constantin T., Foeldvari I., Anton J., et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative // Ann Rheum Dis. 2018. Vol. 77, No. 8. P. 1107–1117. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213131

12. Foeldvari I., Becker I., Horneff G. Uveitis events during adalimumab, etanercept, and methotrexate therapy in juvenile idiopathic arthritis: data from the biologics in pediatric rheumatology registry // Arthritis Care Res (Hoboken). 2015. Vol. 67, No. 11. P. 1529–1535. DOI: 10.1002/acr.22613
13. Kostik M.M., Gaidar E.V., Sorokina L.S., et al. Uveitis is a risk factor for juvenile idiopathic arthritis' significant flare in patients treated with biologics // Front Pediatr. 2022. Vol. 10. ID 849940. DOI: 10.3389/fped.2022.849940
14. Kostik M.M., Gaidar E.V., Hynnes A.Y., et al. Methotrexate treatment may prevent uveitis onset in patients with juvenile idiopathic arthritis: experiences and subgroup analysis in a cohort with frequent methotrexate use // Clin Exp Rheumatol. 2016. Vol. 34, No. 4. P. 714–718.
15. Maleki A., Anesi S.D., Look-Why S., et al. Pediatric uveitis: A comprehensive review // Surv Ophthalmol. 2022. Vol. 67, No. 2. P. 510–529. DOI: 10.1016/j.survophthal.2021.06.006
16. Papadopoulou C., Kostik M., Böhm M., et al. Methotrexate therapy may prevent the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis // J Pediatr. 2013. Vol. 163, No. 3. P. 879–884. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.03.047
17. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P., et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001 // J Rheumatol. 2004. Vol. 31, No. 2. P. 390–402.
18. Ravelli A., Martini A. Juvenile idiopathic arthritis // Lancet. 2007. Vol. 369, No. 9563. P. 767–778. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8
19. Sen E.S., Ramanan A.V. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis // Clin Immunol. 2020. Vol. 211. ID108322. DOI: 10.1016/j.clim.2019.108322
20. Vinokurova F., Sorokina L., Argunova V., et al. POS1297 HOW HLA B27 prevalence in the population influence on features of juvenile idiopathic arthritis: data from Sakha Republic (Yakutia) // Ann Rheum Dis. 2021. Vol. 80, No. S1. ID 930. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.810
21. Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B., et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis // Arthritis Care Res (Hoboken). 2011. Vol. 63, No. 7. P. 929–936. DOI: 10.1002/acr.20497
22. Yasumura J., Yashiro M., Okamoto N., et al. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ) // Pediatr Rheumatol. 2019. Vol. 17. ID 15. DOI: 10.1186/s12969-019-0318-5

REFERENCES

1. Avanesyan RI, Avdeeva TG, Alekseeva EI, et al. *Pediatriya*. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. (In Russ.)
2. Gaidar EV, Kostik MM, Snegireva LS, et al. Outcomes of treatment of juvenile idiopathic arthritis related uveitis with TNF-alpha inhibitors. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2014;5(4):60–64. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED5460-64
3. Gonchar NV, Slizovskij NV. Pathogenetic significance of comorbidity of juvenile rheumatoid arthritis and components of metabolic syndrome (literature review). *Children's medicine of the North-West*. 2021;9(4): 23–32. (In Russ.)
4. Davydova GA, Lisitsyna TA, Kovaleva LA, et al. Clinical variations of uveitis in immuno-inflammatory diseases. Review of the literature. Part 1. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(3):465–474. (In Russ.) DOI: 10.18008/1816-5095-2022-3-465-474
5. Fedorova EV, Egorov AS, Ammosova T, et al. Hypothesis about the protective role of CCR5delta32 mutations in juvenile idiopathic arthritis: fiction or reality? *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2014;5(4):53–59. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED5453-59
6. Chasnyk VG, Gaidar EV, Kononov AV, et al. Proteomic profile of tears for the diagnosis of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: setting targets to achieve results. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(1):5–26. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED815-26
7. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the screening, monitoring, and treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6): 703–716. DOI: 10.1002/acr.23871
8. Kalinina Ayuso V, ten Cate HAT, van der Does P, et al. Male gender and poor visual outcome in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(6):987–993. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.01.014
9. Chia A, Lee V, Graham EM, Edelsten C. Factors related to severe uveitis at diagnosis in children with juvenile idiopathic arthritis in a screening program. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(6):757–762. DOI: 10.1016/S0002-9394(03)00225-3
10. Clarke SLN, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):27. DOI: 10.1186/s12969-016-0088-2
11. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, et al. Consensus-based recommendations for the management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1107–1117. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213131
12. Foeldvari I, Becker I, Horneff G. Uveitis events during adalimumab, etanercept, and methotrexate therapy in juvenile idiopathic arthritis: data from the biologics in pediatric rheumatology registry.

Arthritis Care Res (Hoboken). 2015;67(11):1529–1535. DOI: 10.1002/acr.22613
13. Kostik MM, Gaidar EV, Sorokina LS, et al. Uveitis is a risk factor for juvenile idiopathic arthritis' significant flare in patients treated with biologics. *Front Pediatr*. 2022;10:849940. DOI: 10.3389/fped.2022.849940
14. Kostik MM, Gaidar EV, Hynnes AY, et al. Methotrexate treatment may prevent uveitis onset in patients with juvenile idiopathic arthritis: experiences and subgroup analysis in a cohort with frequent methotrexate use. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(4):714–718.
15. Maleki A, Anesi SD, Look-Why S, et al. Pediatric uveitis: A comprehensive review. *Surv Ophthalmol*. 2022;67(2): 510–529. DOI: 10.1016/j.survophthal.2021.06.006
16. Papadopoulou C, Kostik M, Böhm M, et al. Methotrexate therapy may prevent the onset of uveitis in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2013;163(3):879–884. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.03.047
17. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390–402.
18. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767–778. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60363-8
19. Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Immunol*. 2020;211:108322. DOI: 10.1016/j.clim.2019.108322
20. Vinokurova F, Sorokina L, Argunova V, et al. POS1297 HOW HLA B27 prevalence in the population influence on features of juvenile idiopathic arthritis: data from Sakha Republic (Yakutia). *Ann Rheum Dis*. 2021;80(S1):930. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.810
21. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(7):929–936. DOI: 10.1002/acr.20497
22. Yasumura J, Yashiro M, Okamoto N, et al. Clinical features and characteristics of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis in Japan: first report of the pediatric rheumatology association of Japan (PRAJ). *Pediatr Rheumatol*. 2019;17:15. DOI: 10.1186/s12969-019-0318-5

◆ Информация об авторах

**Александр Александрович Яковлев* — ординатор, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 8475-5794; e-mail: alexandr.med18@gmail.com

Екатерина Владимировна Гайдар — канд. мед. наук, врач-ревматолог, педиатрическое отделение № 3. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 1625-9960; e-mail: gaidare85@gmail.com

Константин Евгеньевич Белозеров — аспирант кафедры госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 4260-5379; e-mail: biancolago@bk.ru

Мария Александровна Канева — врач-ревматолог, Педиатрическое отделение № 3. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 5822-8930.

◆ Information about the authors

**Alexandr Alexandrovich Yakovlev* — Resident Doctor, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 8475-5794; e-mail: alexandr.med18@gmail.com

Ekaterina V. Gaidar — MD, PhD, Rheumatologist, Pediatric Department No. 3. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 1625-9960; e-mail: gaidare85@gmail.com

Konstantin E. Belozerov — Postgraduate Student, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 4260-5379; e-mail: biancolago@bk.ru

Maria A. Kaneva — Rheumatologist, Pediatric Department No. 3. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 5822-8930.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Информация об авторах

Анатолий Викторович Кононов — врач-офтальмолог, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Любовь Сергеевна Сорокина — канд. мед. наук, врач-ревматолог, Педиатрическое отделение № 3. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 4088-4272.

Евгения Алексеевна Исупова — канд. мед. наук, врач-ревматолог, Педиатрическое отделение № 3. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 3709-3195.

Ирина Александровна Чикова — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии, заведующая учебной частью. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 3528-1558.

Вера Васильевна Масалова — ассистент, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 2241-3508.

Маргарита Федоровна Дубко — канд. мед. наук, доцент, кафедра, госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 4152-4976.

Татьяна Николаевна Никитина — канд. мед. наук, ассистент, кафедра офтальмологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 8496-2970.

Ольга Валерьевна Калашникова — канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 9114-0435.

Вячеслав Григорьевич Часнык — д-р. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 8175-0010.

Михаил Михайлович Костик — д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 7257-0795.

◆ Information about the authors

Anatolii V. Kononov — Ophthalmologist, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.

Lyubov S. Sorokina — MD, PhD, Rheumatologist, Pediatric Department No. 3. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 4088-4272.

Evgeniya A. Isupova — MD, PhD, Rheumatologist, Pediatric Department No. 3. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 3709-3195.

Irina A. Chikova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 3528-1558.

Vera V. Masalova — Assistant Professor, Department of Hospital Pediatrics St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 2241-3508.

Margarita F. Dubko — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 4152-4976.

Tatiana N. Nikitina — MD, PhD, Assistant Professor, Ophthalmology Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 8496-2970.

Olga V. Kalashnikova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 9114-0435.

Vyacheslav G. Chasnyk — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 8175-0010.

Mikhail M. Kostik — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 7257-0795.

Мария Кадаш

КУРГАНСКИЙ ДНЕВНИК

Книгу можно приобрести по адресу: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3, литера А, пом. 1Н, тел. (812)648-83-68. E-mail: nl@eco-vector.com. https://www.eco-vector.com/books

Книга представляет собой дневник, рассказывающий о маленькой девочке Марике и ее маме, жизнь которых удивительным образом пересеклась с гением ортопедии Гавриилом Абрамовичем Илизаровым, о его врачебной деятельности, которую он вел с необыкновенным человеколюбием, верой, фанатизмом и неутомимостью. Читатель узнает, как Г.А. Илизаров относился к людям, которые жили или работали в больнице, сумеет проследить за происходившими из года в год переменами.

В издании запечатлены произошедшие в России важные исторические события, которые оказали судьбоносное влияние на весь мир.

Читатель, который окажет доверие неизвестному имени и возьмет в руки «Курганский дневник» Марии Кадаш, получит необыкновенное впечатление. Особый интерес придают дневнику гуманизм, мировидение и жизненная позиция его автора.

Валерия Надра,
журналист и критик

Эта книга является прекрасным примером способности человека выковывать ценности из своих испытаний. Как писал Ласло Немет, разумный человек сумеет создать творческую мастерскую даже в сарае. Пример Марии Кадаш убедительно показывает, как писание дневника и ответственность интеллектуала помогали ей вести нечеловеческую борьбу, выпавшую на ее долю. Это один из уроков, который косвенно помогает осознать эта книга.

Доктор Эндре Цейзель,
врач-генетик

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14249-58
Научная статья

ПОВЫШЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ мРНК РЕЦЕПТОРА ГРЕЛИНА В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ДЕТЕНЫШЕЙ КРЫС НА МОДЕЛИ ОТДЕЛЕНИЯ ОТ МАТЕРИ И СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

© С.С. Пюрвеев [1, 2], А.А. Лебедев [2], Э.А. Сексте [2], Е.Р. Бычков [2], Н.С. Деданишвили [1], Н.С. Тагиров [1], П.Д. Шабанов [2]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Сексте Э.А., Бычков Е.Р., Деданишвили Н.С., Тагиров Н.С., Шабанов П.Д. Повышение экспрессии мРНК рецептора грелина в структурах головного мозга детенышей крыс на модели отделения от матери и социальной изоляции // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 49–58. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14249-58

Актуальность. Стрессовое воздействие в раннем возрасте может иметь серьезные долгосрочные последствия для развития организма человека, приводящие к адаптационным нарушениям, повышенной тревожности, депрессии и другим психическим расстройствам у людей. Действие стрессоров в первые недели после рождения влияет на пролиферацию, дифференцировку и миграцию нейронов, в частности, на нейрогенез клеток гиппокампа. Повторяющийся стресс может привести к изменениям в структуре и функции мозга, в том числе к ухудшению памяти и освоению навыков, уменьшению сопротивляемости к стрессу в будущем, снижению функции иммунной системы и повышению риска развития депрессии и других психических заболеваний.

Цель — изучить влияние отделения от матери и социальной изоляции на уровень экспрессии мРНК рецептора грелина в структурах головного мозга крыс Вистар.

Материалы и методы. В работе было использовано 60 крыс-самцов (8 пометов) массой тела 230–250 г, и сформированы три экспериментальные группы: контрольная (n = 20); «материнская депривация» (n = 20); «социальная изоляция» (n = 20). На 90-й день жизни животных умерщвляли путем декапитации, мозг быстро извлекали, помещали в холод и выделяли структуры мозга (гипоталамус, миндалину, префронтальную кору), немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре −80 °C до проведения ПЦР-анализа. Полученные данные нормированы к уровню экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*GAPDH*) и рассчитаны в относительных единицах по отношению к величине экспрессии гена *GRLN-R* для каждой структуры отдельно методом 2(-DeltaDelta C(T)).

Результаты. У крыс, выращенных в условиях социальной изоляции, по сравнению с показателями контрольной группы и группы животных с материнской депривацией (p < 0,05) в гипоталамусе отмечалось повышение экспрессии гена *GHSR1A*. Тогда как у крыс после стресса материнской депривации в миндалине отмечалось повышение экспрессии гена *GHSR1A* по сравнению с показателями у контрольной группы крыс.

Выводы. 1. У крыс, переживших отделение от матери со 2-го по 12-й постродовой день, в гипоталамусе выявлено значимое статистически достоверное повышение экспрессии гена *GHSR1A* в сравнении с группой контроля и группой социальной изоляции. 2. У крыс, выращенных в условиях социальной изоляции от сородичей, в миндалевидном теле выявлено значимое статистически достоверное повышение экспрессии гена *GHSR1A* в сравнении с группой контроля и группой отделения от матери.

Ключевые слова: материнская депривация; выращивание в изоляции; грелин.

Поступила: 21.02.2023 **Одобрена:** 14.03.2023 **Принята к печати:** 28.04.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14249-58
Research Article

INCREASED mRNA GRELIN RECEPTOR EXPRESSION IN RAT CUBS BRAIN STRUCTURES IN MODELS OF SEPARATION FROM MOTHER AND SOCIAL ISOLATION

© Sarng S. Pyurveev [1, 2], Andrei A. Lebedev [2], Edgar A. Sexte [2], Eugenii R. Bychkov [2], Nikolay S. Dedanishvili [1], Nair S. Tagirov [1], Petr D. Shabanov [2]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

[2] Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pyurveev SS , Lebedev AA, Sexte EA, Bychkov ER, Dedanishvili NS, Tagirov NS, Shabanov PD. Increased mRNA grelin receptor expression in rat cubs brain structures in models of separation from mother and social isolation. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(2):49–58. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14249-58

BACKGROUND: Stress exposure at an early age can have serious long-term consequences for the development of the human body, leading to adaptive disorders, increased anxiety, depression and other mental disorders in people. The effect of stressors in the first weeks after birth affects the proliferation, differentiation and migration of neurons, in particular, the neurogenesis of hippocampal cells. Repetitive stress can lead to changes in the structure and function of the brain, including deterioration of memory and skill acquisition, reduced resistance to stress in the future, decreased immune system function and increased risk of depression and other mental illnesses.

AIM: The aim was to study the effect of social isolation weaning on the level of ghrelin receptor mRNA expression in the brain structures of Wistar rats.

MATERIALS AND METHODS: 60 male rats (8 litters) with a body weight of 230–250 g were used in the work and three experimental groups were formed: control ($n = 20$); "maternal deprivation" ($n = 20$); "social isolation" ($n = 20$). On the 90th day of life, the animals were decapitated, the brain was quickly extracted, placed in the cold and brain structures (hypothalamus, amygdala, prefrontal cortex) were isolated, immediately frozen in liquid nitrogen and stored at a temperature of −80°C until PCR analysis was performed. The data obtained were normalized to the expression level of the glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (*GAPDH*) gene and calculated in relative units with respect to the expression value of the *GRLN-R* gene for each structure separately by method 2 (-DeltaDelta C(T)).

RESULTS: In rats raised in conditions of social isolation, compared with the indicators of the control group and the group of animals with maternal deprivation ($p < 0.05$), an increase in the expression of the GHSR1A gene was noted in the hypothalamus. Whereas in rats after the stress of maternal deprivation in the amygdala there was an increase in the expression of the *GHSR1A* gene compared with the indicators in the control group of rats.

CONCLUSIONS: 1. In rats that survived weaning from the mother from the 2nd to the 12th postnatal day, a significant statistically significant increase in the expression of the *GHSR1A* gene was revealed in the hypothalamus in comparison with the control group and the social isolation group. 2. In rats raised in conditions of social isolation from their relatives, a significant statistically significant increase in the expression of the *GHSR1A* gene in the amygdala was revealed in comparison with the control group and the weaning group.

Keywords: maternal deprivation; growing up in isolation; ghrelin.

Received: 21.02.2023 **Revised:** 14.03.2023 **Accepted:** 28.04.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Стрессовое воздействие в раннем возрасте может иметь серьезные долгосрочные последствия для развития организма человека, приводящие к адаптационным нарушениям, повышенной тревожности, депрессии и другим психическим расстройствам [9, 17]. Действие стрессоров в первые недели после рождения влияет на пролиферацию, дифференцировку и миграцию нейронов, в частности, на нейрогенез клеток гиппокампа [14]. Повторяющийся стресс может привести к изменениям в структуре и функции мозга, в том числе к ухудшению памяти и освоению навыков, уменьшению сопротивляемости к стрессу в будущем, снижению функции иммунной системы и повышению риска развития депрессии и других психических заболеваний.

Периодическое отделение от матери или материанская депривация (МД) по существу является мощным социальным хроническим стрессором, который может активировать ось гипоталамус – гипофиз – надпочечники у крысят во время периода гипореактивности в течение первых двух недель после рождения [29].

Одно из последствий МД у крыс — резкое снижение уровня стрессоустойчивости и психических способностей, особенно в развитии ими социальных навыков. В экспериментальных работах на грызунах и приматах выявлено, что неблагоприятные условия среды в неонатальный период, по-видимому, играют критическую роль в установлении нейробиологической регуляции поведения и реакции на стресс.

В частности, было выявлено, что прерывание нормального взаимодействия матери и новорожденного вызывает стойкие изменения в нейробиологии, физиологии и эмоциональном поведении взрослых животных из-за дисрегуляции программирования реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [19].

МД у крыс также может вызывать различные нарушения в поведении. Такие животные неспособны адекватно взаимодействовать с другими особями своего вида, у них могут возникнуть сбои в поведении и даже агрессивность. Крысы, вынужденные расти без материнской заботы, имеют меньший объем гиппокампа, который отвечает за формирование памяти и обучение. Это означает, что эти животные имеют более слабые когнитивные способности, чем те, которые получали достаточную заботу со стороны матери.

При социальной изоляции (СИ) производят отделение от самок после молочного вскармливания и содержание в одиночных клетках до полового созревания. Изоляция может быть полной (включая физическую, химическую и биологическую), то есть крысы не имеют никакого контакта с внешним миром и получают все необходимое питание и уход от исследователя. Выращивание в условиях изоляции также может привести к социальной дезорганизации и поведенческим проблемам у крыс. Крысы — социальные животные, и отсутствие контакта со своим обществом может привести к высоким уровням стресса и депрессии. Показано, что у животных, выращенных в условиях СИ от сородичей, повышается уровень тревожности, депрессивности и реактивности в ответ на подкрепляющие агенты среды, наблюдается гиперактивность и уязвимость к аддиктивному поведению [5]. Преобладание типичных паттернов поведения при социальной изоляции позволило нам специально выделить «синдром социальной изоляции» [6].

Результаты биохимических и молекулярных исследований подтвердили взаимосвязь нарушений поведения, вызванных СИ, с изменением активности ряда нейрохимических систем мозга [2, 3]. Интраназальное введение грелина у крыс, выращенных в условиях СИ, вызывает типичный анксиогенный эффект, проявление агрессии и снижение коммуникативного поведения. У крыс, выращенных в условиях СИ, антагонист рецепторов грелина [D-Lys3]-GHRP-6 оказывает противоположное действие. Сделан вывод об участии грелиновой системы мозга в контроле эмоционально-исследовательского поведения крыс [4].

Ряд исследований демонстрирует взаимодействие системы грелина с различными нейротрансмиттерами и их рецепторами, включая моноамины, нейропептиды и эндоканнабиноиды [13, 16].

Грелин, вырабатываемый в слизистой оболочке желудка, воздействует на рецепторы грелина, расположенные на окончаниях близлежащего блуждающего нерва, который передает эти сигналы в ЦНС. Сигнал через одиночное ядро (NTS) продолговатого мозга является входом для дугообразного ядра гипоталамуса и передает электрический сигнал нейронам нейропептида Y (NPY). Грелин также присутствует в следовых количествах в ЦНС и действует как нейротрансмиттер [7, 22]. Таким образом, грелин может действовать как нейромедиатор, вырабатываемый в ЦНС.

Рецептор грелина (GHSR1A) широко распространен в организме, особенно в гипоталамусе — центре пищевой мотивации, также он локализован в чувствительной к стрессу миндалине и вентральной области покрышки, которые связаны с мотивацией питания [10, 11, 27]. При повторном

стрессе механизм, стимулирующий систему вознаграждения, становится сверхактивным, что приводит к перееданию.

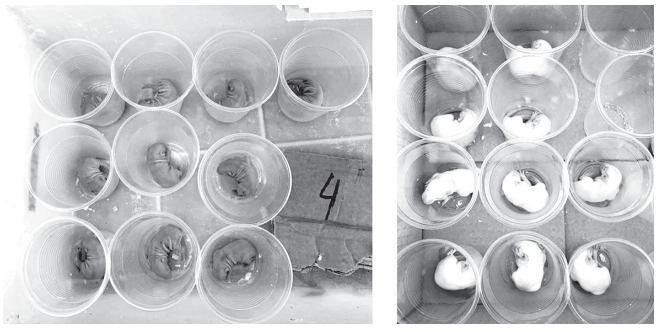
Помимо хорошо зарекомендовавшей себя роли посредника пищевого поведения, система грелина также участвует во многих других функциях. В своей работе S.J. Spencer и соавт. [25] предложили грелин в качестве регулятора стрессовых реакций, поскольку его функция тесно связана с функцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

За последнее время целый ряд исследований показал, что системное или центральное введение грелина увеличивает концентрацию кортикостерона в плазме крови у грызунов или кортизола у людей [8, 15]. Однако влияние грелина на адренокортикотропный гормон плазмы (АКТГ) представляется противоречивым. Так, например, в работе D. Stevanovic и соавт. [26] сообщалось о повышении уровня АКТГ и увеличении объема продуцирующих АКТГ клеток в гипофизе после центрального введения грелина [26], однако в исследовании M. Jensen и соавт. не выявлено изменений уровня АКТГ после центрального введения агониста грелина [16].

Цель — изучить влияние отделения от матери и социальной изоляции на уровень экспрессии мРНК рецептора грелина в структурах головного мозга крыс Вистар.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены в соответствии с международными европейскими биоэтическими стандартами (86/609-EEC) и этическими стандартами Российской Федерации по содержанию и обращению с лабораторными животными. Подопытные животные после поступления из питомника проходили 2-недельный период карантина в соответствующем блоке вивария. Животных содержали с соблюдением 12-часового светового режима дня (искусственное освещение с 9:00 до 21:00), поддержанием температуры 22 ± 2 °C.



a *b*

Рис. 1. Сеанс 3-часового отделения от матери: *a* — крысята в индивидуальных пластиковых стаканчиках на 3-й постродовой день; *b* — крысята в индивидуальных пластиковых стаканчиках на 10-й постродовой день

Fig. 1. 3-hour deprivation session: *a* — baby rats in individual plastic cups on the 3rd postnatal day; *b* — baby rats in individual plastic cups on the 10th postnatal day

Работу проводили на выводке, для его получения самок крыс линии Вистар массой 300 г содержали в пластиковых клетках (40 × 50 × 20 см) по 5 особей с доступом к воде и пище *ad libitum*. В каждую клетку подсаживали по одному самцу, на следующий день у самок производили забор вагинальных мазков с целью обнаружения сперматозоидов и методом световой микроскопии фиксировали наступление беременности, это считали нулевым днем. После наступления беременности животных помещали в индивидуальную клетку. Беременность протекала 19 ± 2 дня.

В работе было использовано 60 крыс-самцов (8 пометов) и сформированы три экспериментальные группы: контрольная ($n = 20$); материнская депривация (МД, $n = 20$); социальная изоляция (СИ, $n = 20$).

В нашем исследовании мы использовали две модели стрессового воздействия на ранних этапах онтогенеза: отделение от матери или материнская депривация (МД) и выращивание в условиях социальной изоляции (СИ).

МД включает в себя длительные периоды разлуки с основным воспитателем в результате различных факторов, например во время выпаса или транспортировки, раннего разъединения после рождения, симуляции материнского отторжения и смерти матери. Модель МД включает ежедневное отделение (от 15 мин до 6 ч) пометов от самок в течение первых двух недель жизни. Вследствие этого выводок остается без защиты и ласки, которую обеспечивает мать.

Модель материнской депривации (МД). Крысята со 2-го по 12-й день постнатального периода помещались в индивидуальные пластиковые стаканчики на 180 мин в течение 10 последовательных дней. Зрительный контакт с матерью был исключен [1, 9]. После МД и молочного вскармливания крысят выращивали в пластиковых клетках по 5 особей в каждой. В опыте использовали самцов в возрасте 90–100 дней и весом 200–250 г (рис. 1).

Модель социальной изоляции (СИ). На 20-й день после рождения (сразу после молочного вскармливания) самцов рассаживали в индивидуальные клетки. В возрасте 90–100 дней животных брали в опыт. Индивидуальные клетки (40 × 25 × 25 см)

Таблица / Table

Последовательности олигонуклеотидов, используемых для определения уровня экспрессии генов мРНК
Sequences of oligonucleotides used to determine the level of expression of mRNA genes

Ген / Gene	Прямой праймер / Forward primers	Обратный праймер / Reverse primers
GAPDH	5'-AGACAGCCGCATCTTCTTGT-3'	5'-CTTGCCGTGGGTAGAGTCAT-3'
GRLN-R	5'-CCTGGTGTCCTTTGTCCTCTTCTAC-3'	5'-GTTCTGCCTCCTCCCAAGTCCC-3'

были сделаны таким образом, чтобы свести контакт крысы с человеком до минимума при уборке клетки. После каждого опыта животных возвращали в их жилые клетки.

На 90-й день жизни животных умерщвляли путем декапитации, мозг животных быстро извлекали, помещали в холод, с дальнейшим выделением структур мозга (гипоталамуса, миндалины, префронтальной коры), немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре –80 °C до проведения анализа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Тотальную РНК выделяли из 20 мг пробы мозга с использованием реагента TRIzol (Ambion, США) в полном соответствии с инструкцией производителя. Методом обратной транскрипции синтезировали кДНК в 25 мкл реакционной смеси с использованием РНК-зависимой ДНК-полимеразы вируса лейкемии мышей Молони (M-MuLV обратной транскриптазы, Promega, США). ПЦР с детекцией в режиме реального времени (Mx3005P, Stratagene, США) проводили в 20 мкл реакционной смеси, содержащей SYBR Green (Синтол, Россия), смесь специфических прямых и обратных праймеров, подобранных и синтезированных в компании «Beagle», Россия (см. таблицу). Полученные данные нормированы к уровню экспрессии гена глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (*GAPDH*) и рассчитаны в относительных единицах по отношению к величине экспрессии гена *GRLN-R* для каждой структуры отдельно методом 2(-DeltaDelta C(T)). Ген домашнего хозяйства (*GAPDH*) был выбран, исходя из того, что ранее проведенные исследования свидетельствуют о незначительном изменении экспрессии данного гена при различных экспериментальных условиях [24].

Статистическая обработка. Для статистической обработки полученных количественных данных применяли программное обеспечение Graph Pad Prizm v. 6. Все данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Для сравнения только между двумя группами применяли *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У экспериментальных животных ПЦР с детекцией в режиме реального времени показала, что наблюдаются межгрупповые статистически достоверные различия уровня экспрессии гена *GHSR1A* в структурах головного мозга.

В гипоталамусе отмечалось повышение экспрессии гена *GHSR1A* у крыс, выращенных в условиях СИ, по сравнению с показателями у контрольной группы и группы животных с МД ($p < 0,05$). Однако в префронтальной коре достоверных межгрупповых изменений уровня экспрессии гена *GHSR1A* не отмечено. В миндалине выявлено повышение экспрессии гена *GHSR1A* у крыс после стресса МД по сравнению с показателями у контрольной группы крыс. В гипоталамусе и префронтальной коре изменений уровня экспрессии гена *GHSR1A* у крыс после стресса МД при этом не наблюдалось (рис. 2, 3).

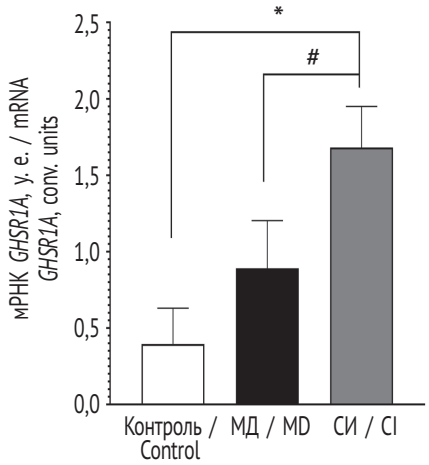


Рис. 2. Уровень мРНК *GHSR1A* в гипоталамусе мозга крыс. **p* < 0,05 по отношению к группе контроля; #*p* < 0,05 по отношению к группе материнской депривации. Контроль — группа интактных животных; МД — группа отделения от матери; СИ — группа социальной изоляции

Fig. 2. The level of *GHSR1A* mRNA in the hypothalamus of the rat brain. **p* < 0.05 in relation to the control group; #*p* < 0.05 in relation to the maternal deprivation group. Control — a group of intact animals; MD — a group of weaning from the mother; CI — a group of social isolation

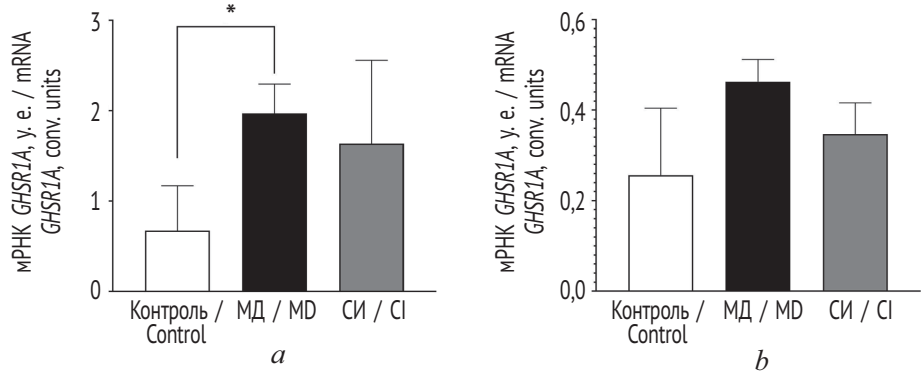


Рис. 3. Уровень мРНК GHSR1A в миндалевидном теле (*a*) и префронтальной коре (*b*) мозга крыс. *$p < 0,05$ по отношению к группе контроля. Контроль — группа интактных животных; МД — группа отделения от матери; СИ — группа социальной изоляции

Fig. 3. The level of GHSR1A mRNA in the amygdala (*a*) and prefrontal cortex (*b*) of the rat brain. *$p < 0.05$ relative to the control group. Control — a group of intact animals; MD — a group of weaning from the mother; CI — a group of social isolation

У крыс, выращенных в условиях СИ, наблюдалось повышение экспрессии гена *GHSR1A* в гипоталамусе по сравнению с животными после МД. В миндалине и префронтальной коре различий уровня экспрессии гена *GHSR1A* у крыс, выращенных в условиях СИ по сравнению с группой крыс, подверженных стрессу МД, отмечено не было (рис. 2, 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

На моделях стрессового воздействия на разных этапах онтогенеза было обнаружено, что у крыс, выращенных в условиях СИ, экспрессия рецептора грелина в гипоталамусе увеличивается. Эти данные подтверждают, что система грелина влияет на активность: доказано, что грелин индуцирует экспрессию c-Fos не только в дугообразном ядре гипоталамуса (ARC), но и в продуцирующих кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH) клетках в паравентрикулярном ядре (PVN) гипоталамуса, и что система грелина может косвенно активировать нейроны CRF в PVN посредством ингибирования локального ГАМКергического тонуса [8, 12].

Одним из объяснений, как система грелина может влиять на поведение, связанное с когнитивными расстройствами, может быть его способность воздействовать на лимбическую систему. Такое предположение подтверждается данными, полученными в нашей работе, о том, что у животных, переживших сеансы 3-часовых отделений от матери, в миндалине отмечалось повышение экспрессии гена *GHSR1A* по сравнению с показателями в контрольной группе крыс. Эти эффекты могут быть результатом прямой активации *GHSR1A* в различных лимбических областях, таких как гиппокамп или миндалина, но также могут быть следствием активации *GHSR* в системах нейротрансмиттеров, проецирующихся на эти лимбические области [18]. Мишенью действия грелина при стрессе, по-видимому, служит система расширенной миндалины, которая включает центральную миндалину CeA, BNST, безымянную субстанцию и оболочку pFC, являясь экстрагипоталамической системой CRH [23]. Структуры расширенной миндалины получают входы из дофаминергических нейронов вентральной области покрышки и составляют основную функциональную систему для реализации эмоционально-мотивационных эффектов различных наркогенов [11].

Достоверных изменений в экспрессии *GHSR1A* в префронтальной коре на двух изученных нами моделях стрессового воздействия обнаружить не удалось.

Известно, что центральное ядро миндалины и ядро ложа конечной полоски оказывают регулирующее влияние на гипоталамус [20, 21, 28]. Результаты нашей работы продемонстрировали, что отделение от матери в раннем онтогенезе влияет преимущественно на экстрагипоталамический уровень регуляции грелина в головном мозге исследуемых животных, в то время как выращивание в условиях СИ в большей степени оказывает влияние на гипоталамическую систему его регуляции. Таким образом, нам удалось доказать, что хронический стресс депривации от матери в раннем онтогенезе или выращивание в условиях СИ вызывают увеличение экспрессии гена *GHSR1A*.

ВЫВОДЫ

1. У крыс, переживших отделение от матери со 2-го по 12-й постродовой день в гипоталамусе выявлено значимое статистически достоверное повышение экспрессии гена *GHSR1A* в сравнении с группой контроля и группой социальной изоляции.

2. У крыс, выращенных в условиях социальной изоляции от сородичей в миндалевидном теле выявлено значимое статистически достоверное повышение экспрессии гена *GHSR1A* в сравнении с группой контроля и группой отделения от матери.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балакина М.Е., Дегтярева Е.В., Некрасов М.С., и др. Воздействие раннего постнатального стресса на психоэмоциональное состояние и развитие склонности к чрезмерному употреблению высокоуглеводной пищи у крыс // Российские биомедицинские исследования. 2021. Т. 6, № 2. С. 27–37.
2. Бычков Е.Р., Карпова И.В., Цикунов С.Г., и др. Действие острого психического стресса на обмен моноаминов в мезокортикальной и нигростриатной системах головного мозга крыс // Педиатр. 2021. Т. 12, № 6. С. 35–42. DOI: 10.17816/PED12635-42
3. Лебедев А.А., Москалев А.Р., Абросимов М.Е., и др. Действие антагониста нейропептида Y BMS193885 на переедание и эмоциональные реакции, вызванные социальной изоляцией у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19, № 2. С. 189–202. DOI: 10.17816/RCF192189-202
4. Шабанов П.Д., Виноградов П.М., Лебедев А.А., и др. Грелиновая система мозга участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и двигательной активности крыс, выращенных в условиях стресса социальной изоляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017. Т. 15, № 4. С. 38–45. DOI: 10.17816/RCF15438-45
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. Санкт-Петербург: Лань, 2002. 208 с.
6. Шабанов П.Д., Мещеров Ш.К., Лебедев А.А. Синдром социальной изоляции. Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2004.
7. Börchers S., Krieger J.-P., Maric I., et al. From an empty stomach to anxiolysis: Molecular and behavioral assessment of sex differences in the ghrelin axis of rats // Front Endocrinol. 2022. Vol. 13. ID 901669. DOI: 10.3389/fendo.2022.901669
8. Cabral A., Portiansky E., Sanchez-Jaramillo E., et al. Ghrelin activates hypophysiotropic corticotropin-releasing factor neurons independently of the arcuate nucleus // Psychoneuroendocrinology. 2016. Vol. 67. P. 27–39. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.01.027
9. Catani C., Jacob N., Schauer E., et al. Family violence, war, and natural disasters: A study of the effect of extreme stress on children's mental health in Sri Lanka // BMC Psychiatry. 2008. Vol. 8. ID33. DOI: 10.1186/1471-244X-8-33
10. Deschaine S.L., Leggio L. From "Hunger hormone" to "It's complicated": Ghrelin beyond feeding control // Physiology (Bethesda, Md.). 2022. Vol. 37, No. 1. P. 5–15. DOI: 10.1152/physiol.00024.2021
11. Deschaine S.L., Farokhnia M., Gregory-Flores A., et al. A closer look at alcohol-induced changes in the ghrelin system: novel insights from preclinical and clinical data // Addict Biol. 2022. Vol. 27, No. 1. ID e13033. DOI: 10.1111/adb.13033
12. Dos-Santos R.C., Grover H.M., Reis L.C., et al. Electrophysiological effects of ghrelin in the hypothalamic paraventricular nucleus neurons // Front Cell Neurosci. 2018. Vol. 12. ID275. DOI: 10.3389/fncel.2018.00275
13. Edwards A., Abizaid A. Driving the need to feed: insight into the collaborative interaction between ghrelin and endocannabinoid systems in modulating brain reward systems // Neurosci Biobehav Rev. 2016. Vol. 66. P. 33–53. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.032
14. Fenoglio K.A., Brunson K.L., Baram T.Z. Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: functional and molecular aspects // Front Neuroendocrinol. 2006. Vol. 27, No. 2. P. 180–192. DOI: 10.1016/j.yfrne.2006.02.001

15. Hedegaard M.A., Holst B. The complex signaling pathways of the ghrelin receptor // Endocrinology. 2020. Vol. 161, No. 4. ID bqaa020. DOI: 10.1210/endocr/bqaa020
16. Jensen M., Ratner C., Rudenko O., et al. Anxiolytic-like effects of increased ghrelin receptor signaling in the amygdala // Int J Neuropsychopharmacol. 2016. Vol. 19, No. 5. ID pyv123. DOI: 10.1093/ijnp/pyv123
17. Lang A.J., Aarons G.A., Gearity J., et al. Direct and indirect links between childhood maltreatment, posttraumatic stress disorder, and women's health // Behav Med. 2008. Vol. 33, No. 4. P. 125–136. DOI: 10.3200/BMED.33.4.125-136
18. Navarro G., Rea W., Quiroz C., et al. Complexes of ghrelin GHS-R1a, GHS-R1b, and dopamine D1 receptors localized in the ventral tegmental area as main mediators of the dopaminergic effects of ghrelin // J Neurosci. 2022. Vol. 42, No. 6. P. 940–953. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1151-21.2021
19. Ou-Yang B., Hu Y., Fei X.-Y., et al. A meta-analytic study of the effects of early maternal separation on cognitive flexibility in rodent offspring // Dev Cogn Neurosci. 2022. Vol. 56. ID 101126. DOI: 10.1016/j.dcn.2022.101126
20. Panchenko A.V., Popovich I.G., Egormin P.A., et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice // Biogerontology. 2016. Vol. 17, No. 2. P. 317–324. DOI: 10.1007/s10522-015-9611-y
21. Pina M.M., Cunningham C.L. Ethanol-seeking behavior is expressed directly through an extended amygdala to midbrain neural circuit // Neurobiol Learn Mem. 2017. Vol. 137. P. 83–91. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.11.013
22. Pyurveev S.S., Sizov V.V., Lebedev A.A., et al. Registration of changes in the level of extracellular dopamine in the nucleus accumbens by fast-scan cyclic voltammetry during stimulation of the zone of the ventral tegmental area, which also caused a self-stimulation // J Evol Biochem Phys. 2022. Vol. 58. P. 1613–1622. DOI: 10.1134/S0022093022050295
23. Roik R.O., Lebedev A.A., Shabanov P.D. The value of extended amygdala structures in emotive effects of narcogenic with diverse chemical structure // Research Results in Pharmacology. 2019. Vol. 5, No. 3. P. 11–19. DOI: 10.3897/rrpharmacology.5.38389
24. Sekste E.A., Lebedev A.A., Bychkov E.R., et al. Increase in the level of orexin receptor 1 (OX1R) mRNA in the brain structures of rats prone to impulsivity in behavior // Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry. 2022. Vol. 16, No. 1. P. 38–44. DOI: 10.1134/S1990750822010085
25. Spencer S.J., Emmerzaal T.L., Kozicz T., Andrews Z.B. Ghrelin's role in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis stress response: implications for mood disorders // Biol Psychiatry. 2015. Vol. 78, No. 1. P. 19–27. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.10.021
26. Stevanovic D., Milosevic V., Starcevic V.P., Severs W.B. The effect of centrally administered ghrelin on pituitary ACTH cells and circulating ACTH and corticosterone in rats // Life Sci. 2007. Vol. 80, No. 9. P. 867–872. DOI: 10.1016/j.lfs.2006.11.018
27. Sustkova-Fiserova M., Charalambous C., Khryakova A., et al. The role of ghrelin/GHS-R1A signaling in nonalcohol drug addictions // Int J Mol Sci. 2022. Vol. 23, No. 2. ID761. DOI: 10.3390/ijms23020761
28. Tsygan N.V., Trashkov A.P., Litvinenko I.V., et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? // Front Med. 2019. Vol. 13, No. 4. P. 420–426. DOI: 10.1007/s11684-019-0688-6
29. Zoicas I., Neumann I.D. Maternal separation facilitates extinction of social fear in adult male mice // Behav Brain Res. 2016. Vol. 297. P. 323–328. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.10.034

REFERENCES

1. Balakina ME, Degtyareva EV, Nekrasov MS, et al. Effect of early postnatal stress upon psychoemotional state and development of excessive consumption of high-carbohydrate food in rats. *Russian Biomedical Research*. 2021;6(2):27–37. (In Russ.)
2. Bychkov ER, Karpova IV, Tsikunov SG, et al. The effect of acute mental stress on the exchange of monoamines in the mesocortical and nigrostriatal systems of the rat brain. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(6):35–42. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12635-42
3. Lebedev AA, Moskalev AR, Abrosimov ME, et al. Effect of neuropeptide Y antagonist BMS193885 on overeating and emotional responses induced by social isolation in rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(2):189–202. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF192189-202
4. Shabanov PD, Vinogradov PM, Lebedev AA, et al. Ghrelin system of the brain participates in control of emotional, explorative behavior and motor activity in rats rearing in conditions of social isolation stress. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(4):38–45. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF15438-45
5. Shabanov PD, Lebedev AA, Meshcherov ShK. *Dofamin i podkreplyayushchie sistemy mozga*. Saint Petersburg: Lan', 2002. 208 p. (In Russ.)
6. Shabanov PD, Meshcherov ShK, Lebedev AA. *Sindrom sotsial'noi izolyatsii*. Saint Petersburg: Ehlbi-SPb, 2004. (In Russ.)
7. Börchers S, Krieger J-P, Maric I, et al. From an empty stomach to anxiolysis: molecular and behav-

ioral assessment of sex differences in the ghrelin axis of rats. *Front Endocrinol*. 2022;13:901669. DOI: 10.3389/fendo.2022.901669
8. Cabral A, Portiansky E, Sanchez-Jaramillo E, et al. Ghrelin activates hypophysiotropic corticotropin-releasing factor neurons independently of the arcuate nucleus. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;67:27–39. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.01.027
9. Catani C, Jacob N, Schauer E, et al. Family violence, war, and natural disasters: A study of the effect of extreme stress on children's mental health in Sri Lanka. *BMC Psychiatry*. 2008;8:33. DOI: 10.1186/1471-244X-8-33
10. Deschaine SL, Leggio L. From "Hunger hormone" to "It's complicated": Ghrelin beyond feeding control. *Physiology (Bethesda, Md.)*. 2022;37(1):5–15. DOI: 10.1152/physiol.00024.2021
11. Deschaine SL, Farokhnia M, Gregory-Flores A, et al. A closer look at alcohol-induced changes in the ghrelin system: novel insights from preclinical and clinical data. *Addict Biol*. 2022;27(1):e13033. DOI: 10.1111/adb.13033
12. Dos-Santos RC, Grover HM, Reis LC, et al. Electrophysiological effects of ghrelin in the hypothalamic paraventricular nucleus neurons. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:275. DOI: 10.3389/fncel.2018.00275
13. Edwards A, Abizaid A. Driving the need to feed: insight into the collaborative interaction between ghrelin and endocannabinoid systems in modulating brain reward systems. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;66:33–53. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.032
14. Fenoglio KA, Brunson KL, Baram TZ. Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: functional and molecular aspects. *Front Neuroendocrinol*. 2006;27(2):180–192. DOI: 10.1016/j.yfrne.2006.02.001
15. Hedegaard MA, Holst B. The complex signaling pathways of the ghrelin receptor. *Endocrinology*. 2020;161(4):bqaa020. DOI: 10.1210/endocr/bqaa020
16. Jensen M, Ratner C, Rudenko O, et al. Anxiolytic-like effects of increased ghrelin receptor signaling in the amygdala. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(5):pyv123. DOI: 10.1093/ijnp/pyv123
17. Lang AJ, Aarons GA, Gearity J, et al. Direct and indirect links between childhood maltreatment, posttraumatic stress disorder, and women's health. *Behav Med*. 2008;33(4):125–136. DOI: 10.3200/BMED.33.4.125-136
18. Navarro G, Rea W, Quiroz C, et al. Complexes of ghrelin GHS-R1a, GHS-R1b, and dopamine D1 receptors localized in the ventral tegmental area as main mediators of the dopaminergic effects of ghrelin. *J Neurosci*. 2022;42(6):940–953. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1151-21.2021
19. Ou-Yang B, Hu Y, Fei X-Y, et al. A meta-analytic study of the effects of early maternal separation on cognitive flexibility in rodent offspring. *Dev Cogn Neurosci*. 2022;56:101126. DOI: 10.1016/j.dcn.2022.101126
20. Panchenko AV, Popovich IG, Egormin PA, et al. Biomarkers of aging, life span and spontaneous carcinogenesis in the wild type and HER-2 transgenic FVB/N female mice. *Biogerontology*. 2016;17(2):317–324. DOI: 10.1007/s10522-015-9611-y
21. Pina MM, Cunningham CL. Ethanol-seeking behavior is expressed directly through an extended amygdala to midbrain neural circuit. *Neurobiol Learn Mem*. 2017;137:83–91. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.11.013
22. Pyurveev SS, Sizov VV, Lebedev AA, et al. Registration of changes in the level of extracellular dopamine in the nucleus accumbens by fast-scan cyclic voltammetry during stimulation of the zone of the ventral tegmental area, which also caused a self-stimulation. *J Evol Biochem Phys*. 2022;58:1613–1622. DOI: 10.1134/S0022093022050295
23. Roik RO, Lebedev AA, Shabanov PD. The value of extended amygdala structures in emotive effects of narcogenic with diverse chemical structure. *Research Results in Pharmacology*. 2019;5(3):11–19. DOI: 10.3897/rrpharmacology.5.38389
24. Sekste EA, Lebedev AA, Bychkov ER, et al. Increase in the level of orexin receptor 1 (OX1R) mRNA in the brain structures of rats prone to impulsivity in behavior. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2022;16(1):38–44. DOI: 10.1134/S1990750822010085
25. Spencer SJ, Emmerzaal TL, Kozicz T, Andrews ZB. Ghrelin's role in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis stress response: implications for mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2015;78(1):19–27. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.10.021
26. Stevanovic D, Milosevic V, Starcevic VP, Severs WB. The effect of centrally administered ghrelin on pituitary ACTH cells and circulating ACTH and corticosterone in rats. *Life Sci*. 2007;80(9):867–872. DOI: 10.1016/j.lfs.2006.11.018
27. Sustkova-Fiserova M, Charalambous C, Khryakova A, et al. The role of ghrelin/GHS-R1A signaling in non-alcohol drug addictions. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):761. DOI: 10.3390/ijms23020761
28. Tsygan NV, Trashkov AP, Litvinenko IV, et al. Autoimmunity in acute ischemic stroke and the role of blood-brain barrier: the dark side or the light one? *Front Med*. 2019;13(4):420–426. DOI: 10.1007/s11684-019-0688-6
29. Zoicas I, Neumann ID. Maternal separation facilitates extinction of social fear in adult male mice. *Behav Brain Res*. 2016;297:323–328. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.10.034

◆ Информация об авторах

Сарнг Саналович Пюрвеев — ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; мл. научн. сотр. отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Андрей Андреевич Лебедев — д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией общей фармакологии отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Эдгар Артурович Сексте — канд. биол. наук, ст. научн. сотр. отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 3761-0525

Евгений Рудольфович Бычков — канд. мед. наук, заведующий лабораторией химии и фармакологии лекарственных средств отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Николай Сергоевич Деданишвили — студент. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 9472-0556; e-mail: votrenicolas@mail.ru

Наир Сабирович Тагиров — д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ruslana73nair@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

◆ Information about the authors

**Sarng S. Pyurveev* — Assistant Professor, Department of Pathologic Physiology and Course Immunopathology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Junior Research Associate, Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 5915-9767; e-mail: dr.purveev@gmail.com

Andrei A. Lebedev — PhD, Dr. Biol. Sci. (Pharmacology), Head of the Laboratory of General Pharmacology, Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 4998-5204; e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Edgar A. Sexte — PhD, Senior Research Associate, Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 3761-0525

Eugenii R. Bychkov — MD, PhD (Pathophysiology), Head of the Laboratory of Chemistry and Pharmacology of Medicinal Compounds, Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 9408-0799; e-mail: bychkov@mail.ru

Nikolay S. Dedanishvili — Student. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 9472-0556; e-mail: votrenicolas@mail.ru

Nair S. Tagirov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathologic Physiology and Course Immunopathology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ruslana73nair@mail.ru

Petr D. Shabanov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neuropharmacology. Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 8974-7477; e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14259-68
Обзорная статья

СИНДРОМ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

© А.А. Цымбал [1, 2], В.Г. Арсентьев [2], А.М. Шабалов [2], Н.П. Шабалов [2],
М.А. Пахомова [3], И.Е. Васильев [2]

[1] Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург, Россия;

[2] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

[3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Цымбал А.А., Арсентьев В.Г., Шабалов А.М., Шабалов Н.П., Пахомова М.А., Васильев И.Е. Синдром бронхиальной обструкции у детей с дисплазией соединительной ткани // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 59–68. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14259-68

Проведен систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе и затрагивающих проблему дисплазии соединительной ткани у детей и подростков, и результатов изучения течения синдрома бронхиальной обструкции у пациентов с данной патологией. Современное понимание механизмов дисплазии соединительной ткани несовершенно, выяснение генетических причин наследственных нарушений соединительной ткани пока не привело к кардинальным улучшениям в диагностике, профилактике и лечении. Для дисплазии соединительной ткани характерно наличие изменений бронхолегочной системы: трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный коллапс трахеи и крупных бронхов), трахеобронхомаляция и трахеобронхомегалия, апикальные буллы, подтвержденные рентгенографически, и спонтанный пневмоторакс (встречается чаще у юношей), торакодиафрагмальный синдром, который включает астеническую форму грудной клетки, деформации грудной клетки и/или позвоночника, изменение высоты стояния и экскурсии диафрагмы. Неоднозначными остаются этиологические и патогенетические факторы развития бронхоэктазов. По мнению исследователей, пациенты с дисплазией соединительной ткани требуют особого внимания и более глубокого изучения. Торакодиафрагмальный и бронхолегочный синдром у детей способствует более длительному течению бронхообструктивного синдрома, описана более яркая, вегетативная окраска приступов. Отмечено, что данным пациентам необходима более агрессивная и длительная терапия.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани; дети и подростки; синдром бронхиальной обструкции; бронхиальная астма; бронхоэктазы; рецидивирующий бронхит; бронхообструктивный синдром.

Поступила: 27.02.2023 **Одобрена:** 15.03.2023 **Принята к печати:** 28.04.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14259-68
Review Article

BRONCHIAL OBSTRUCTION SYNDROME IN CHILDREN WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

© Anastasia A. Tsymbal [1, 2], Vadim G. Arsentev [2], Aleksandr M. Shabalov [2], Nikolai P. Shabalov [2], Mariya A. Pakhomova [3], Ivan E. Vasil'yev [2]

[1] K.A. Rauhfus Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia;

[2] Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

[3] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Tsymbal AA, Arsentev VG, Shabalov AM, Shabalov NP, Pakhomova MA, Vasil'yev IE. Bronchial obstruction syndrome in children with connective tissue dysplasia. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(2):59–68. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14259-68

A systematic analysis of the data available in modern literature concerning the problem of connective tissue dysplasia in children and adolescents, and the results of studying the course of bronchial obstruction syndrome in patients with this pathology, was carried out. Mechanisms of connective tissue dysplasia is imperfect, elucidation of the genetic causes of hereditary connective tissue disorders has not yet led to cardinal improvements in diagnosis, prevention and treatment. Connective tissue dysplasia is characterized by the presence of changes in the bronchopulmonary system: tracheobronchial dyskinesia (expiratory collapse of the trachea and large bronchi), tracheobronchomalacia and tracheobronchomegaly, apical bullae, confirmed by radiographic and spontaneous pneumothorax (more common in young men), the presence of thoracodiaphragmatic syndrome, which includes an asthenic form of the chest, deformities chest and / or spine, change in standing height and excursions of the diaphragm. The etiological and pathogenetic factors in the development of bronchiectasis remain ambiguous. Patients with connective tissue dysplasia require special attention and deeper study. The presence of thoracodiaphragmatic and bronchopulmonary syndrome in children contributes to a longer course of broncho-obstructive syndrome, a brighter, vegetative color of seizures is described. It is noted that these patients need more aggressive and long-term therapy.

Keywords: connective tissue dysplasia; children and adolescents; bronchial obstruction syndrome; bronchial asthma; bronchiectasis; recurrent bronchitis; broncho-obstructive syndrome.

Received: 27.02.2023 **Revised:** 15.03.2023 **Accepted:** 28.04.2023

Дисплазии соединительной ткани — конституциональная основа полиорганных и полисистемных нарушений, обусловленных хромосомными и генными дефектами, имеющих определенный тип наследования или возникающих из-за мутагенных влияний в фетальный период. Реализация генетических детерминант либо мало зависит от внешних условий, как в случае моногенных наследственных синдромов, либо в наибольшей степени определяется внешними условиями, как в случае несиндромных форм дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [42].

ДСТ стали синонимом всех наследственных нарушений соединительной ткани; отсутствие четких критериев диагностики привело к тому, что их стали выявлять у 85 % обследованных. Такое положение дел связано с недостаточной информированностью, путаницей в терминологии и отсутствием единых рекомендаций в этой области. Кроме того, отечественные подходы к решению данного вопроса не вызывают интереса у зарубежных коллег, мы явно отстаем от общемировых стандартов в этой области. За последние 20 лет нет ни одной публикации из России по проблемам наследственных нарушений соединительной ткани в зарубежных научных журналах [2].

Наследственные нарушения соединительной ткани принято подразделять на две группы:

- моногенные заболевания соединительной ткани — с известным типом наследования и очерченной клинической симптоматикой: синдромы Марфана, Элерса – Данло, несовершенный остеогенез и около 256 др. [2, 9, 11, 45];
- мультифакторные формы ДСТ — генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющие прогредиентное течение, определяющие особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств [2, 11, 12, 16, 36].

ДСТ чаще всего сопровождают пороки и аномалии развития органов. Для их диагностики до недавнего времени использовались преимущественно биохимические, иммунохимические и иммунофлуоресцентные методы исследования [3]. Однако стандартные лабораторные тесты, основанные на определении продуктов распада коллагенов и белков внеклеточного матрикса, на наличии свободных аминокислот, дают лишь ориентировочные результаты и позволяют заподозрить тот или иной тип ДСТ. Точная диагностика может быть достигнута только путем идентификации мутаций в соответствующих причинных генах (коллагеновые гены или гены белков внеклеточного матрикса) [3, 27]. Данные методы весьма дорогостоящи и не являются стандартом диагностики. Генетический анализ не позволяет классифицировать ДСТ. В клинической медицине большое внимание уделяется описанию и систематизации фенотипических признаков [6, 7, 10, 13, 36]. Существующие методы диагностики направлены прежде всего на выявление определенных симптомов и синдромов, в основе которых лежат оценка фенотипических проявлений по балльной системе или результаты инструментальных методов исследования.

К настоящему времени предложено несколько методик диагностики ДСТ, среди которых наиболее признанными и распространенными являются метод Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашова (1987), применяемый для скрининг-диагностики; Л.Н. Аббакумовой (2006) и Т.И. Кадуриной и таблица диагностических признаков, разработанная В.Г. Арсентьевым (2013), применяемые также для балльной оценки степени выраженности ДСТ [2, 15, 34, 36]. У современных исследователей есть интерес к выявлению ДСТ путем анкетирования родителей пациентов для более широкого охвата изучения их распространенности [32].

Данные исследований свидетельствуют, что встречаемость коррелирует с возрастом обследованных [27, 37]. Минимальны проявления фенотипических признаков в младенческом возрасте, по мере роста и развития количество их увеличивается. Существует мнение, что окончательный диагноз ДСТ может быть выставлен только после взросления пациента [10, 13, 18]. Актуален поиск ранних (в том числе метаболических) маркеров риска формирования различных заболеваний у детей с ДСТ [26], факторов, как генетических, так и средовых, предрасполагающих к их развитию.

Можно лишь предполагать, что частота выявления ДСТ значительна, а статистические результаты во многом зависят от используемых методологических подходов и технической оснащенности медицинских организаций. Считается, что у лиц подросткового возраста отдельные признаки ДСТ могут встречаться с частотой от 14 до 85 %. В зарубежной литературе ДСТ описывают как частое явление среди детей, насчитывающее 8–39 % детей школьного возраста. Разброс данных обусловлен нечеткостью учитываемых фенотипических признаков, отсутствием комплексного подхода к осмыслению проблемы [9, 12, 13, 38].

Одно из проявлений ДСТ — деформация грудной клетки, торакодиафрагмальный синдром: изменения пространственного положения тела

в сагиттальной и горизонтальной плоскостях, а также сложные многоосные нарушения. Каждое из них по-своему влияет на физиологические параметры функциональных систем и на состояние здоровья ребенка в целом [30, 39]. С 5–6 лет появляются деформации грудной клетки и позвоночного столба, формируется торакодиафрагмальный синдром с уменьшением объемов плевральных полостей, легких, сердца, смещение и ротация крупных кардиальных сосудов, трахеи и бронхов. При этом отмечается нарушение функции дыхательной мускулатуры с редукцией движения диафрагмы. Трахеобронхиальная дискинезия, обусловленная диспластикозависимыми изменениями структуры бронхиального дерева, формирование буллезной эмфиземы, рецидивирующие пневмотораксы уменьшают сосудистое ложе легких. Повышается давление в легочной артерии до 24–29 мм рт. ст. [23–25, 39, 43, 44].

Болезни соединительной ткани также становятся причиной вторичного спонтанного пневмоторакса. Так, частота его возникновения при синдроме Марфана составляет 4–16 %, что реже в сравнении с синдромом Элерса – Данло при общей частоте поражения дыхательной системы от 10 до 12 % [16]. Основной причиной развития спонтанного пневмоторакса при данных синдромах является деструкция межальвеолярных перемычек, увеличение растяжимости бронхов и альвеол и формирование булл под действием повышенного внутриальвеолярного давления [22, 23].

При анализе клинических проявлений ДСТ всеми авторами был выявлен полиорганный характер изменений. Наиболее часто наблюдалось поражение опорно-двигательного аппарата (нарушение осанки — у 52,7 %, сколиоз — у 39,8 %, плоскостопие — у 37,6 %, деформация грудной клетки — у 17,2 %). Влияние нарушений осанки на исследуемые компоненты физического развития проявляется большей длиной тела у детей с плоской и кругло-вогнутой спиной [13, 17].

Бронхиальная астма на фоне ДСТ чаще сочетается с другой аллергической патологией и характеризуется наследственной отягощенностью по данным заболеваниям и более высокими показателями иммуноглобулина Е (IgE) — 484,0 МЕ/л (158,0–700,0 МЕ/л); в качестве триггера наиболее часто выступают острые респираторные инфекции и физическая нагрузка. Острый бронхит у пациентов с соединительнотканной дисплазией достоверно чаще сопровождается синдромом бронхиальной обструкции, зачастую принимая рецидивирующий характер течения и требуя стационарного лечения [1, 28, 29, 35, 39, 41, 42]. Как правило, бронхолегочная патология (от 10 до 40 % при синдроме Элерса – Данло и 44 % при синдроме Марфана) сопровождается значительным повышением в крови IgE и сочетается с крапивницей, ринитом, отеком Квинке, атопическим дерматитом, проявляется практически только у больных школьного возраста [14, 44].

Установлено, что при ДСТ основные ранние клинические проявления бронхолегочного синдрома — это сочетание низкой толерантности к физической нагрузке, легочной гиперинфляции, слабости дыхательных мышц с формированием в дальнейшем легочной гипертензии [33]. У пациентов на фоне ДСТ имеет место легочная гиперинфляция, которая на фоне нормальных значений бронхиального сопротивления может быть обусловлена слабостью дыхательной мускулатуры и снижением эластичности легких [33]. Вертеброгенный, торакодиафрагмальный синдромы преобладают у детей с бронхиальной астмой на фоне ДСТ, при этом тяжелое, неконтролируемое течение заболевания сопряжено с недостаточностью питания, сколиозом, синдромом гипермобильности суставов, астеническим телосложением, искривлением носовой перегородки [4, 5]. З.В. Нестеренко отмечает тесную связь между клиническим течением бронхиальной астмы и ДСТ [20–22].

Воронкообразная деформация грудной клетки встречается чаще, чем килевидная. Первые признаки деформаций грудной клетки выявляются в 5–6-летнем возрасте, в дальнейшем они прогрессируют, окончательно формируясь к 10–12 годам. В этом же возрасте происходят корригированные изменения позвоночника. В дальнейшем позвоночные деформации прогрессируют и становятся фиксированными. Такие сложные сочетания изменений позвоночника и грудной клетки приводят к нарушению хода ребер, высоты стояния диафрагмы с ограничением ее экскурсии, гиперфункции мышц грудной клетки [9, 12].

Выявлены нарушения механической активности легких у лиц призывного возраста с ДСТ: снижение общей работы дыхания, увеличение статической и динамической растяжимости легочной ткани при повышении общего неэластического сопротивления за счет тканевого трения на выдохе, что, вероятно, обусловлено развитием в легочной ткани очаговых фиброзных изменений в легких и происходит за счет снижения эластической тяги легких [11].

При наличии бронхообструктивного синдрома бронхофонографические данные могут различаться в зависимости от клинического варианта обструкции. При бронхоспастическом варианте име-

ет место наибольшее возрастание акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне, указывающее на обструкцию дистальных отделов респираторного тракта. Для гиперкринического варианта, более свойственного детям с ДСТ, характерно значительное повышение всех паттернов, что свидетельствует о распространенном патологическом процессе в бронхиальном дереве, а более выраженная акустическая работа в низкочастотном спектре указывает на «проксимальный» характер обструкции. Даже в период клинического выздоровления у ряда детей с ДСТ сохраняется повышенный уровень акустической работы дыхания в низкочастотном диапазоне, что позволяет заподозрить у них трахеобронхиальную дисплазию. Это определяет необходимость дальнейшего углубленного обследования этих детей в условиях специализированного стационара. Бронхофонографию следует использовать и при подборе бронхолитической терапии, выполняя исследование до и после ингаляций бронхолитических средств [35].

Пациенты с атопической формой бронхиальной астмы предрасположены к персистирующему течению внутриклеточных инфекций, обусловливающих более тяжелое течение неспецифических воспалительных заболеваний легких и формирование обострений хронической бронхолегочной патологии, что приводит к образованию бронхоэктазов, пневмосклероза или развитию деформирующего бронхита. По данным бронхоскопии, в 3–15 % случаев основной причиной бронхоэктазов являются пороки развития дыхательных путей [31, 40, 43, 44].

У пациентов с ДСТ отчетливо представлены коморбидные состояния с вовлечением одновременно нескольких органов и систем; ошибочная диагностика в такой ситуации, отсутствие направленного лечения, полипрагмазия, возникновение осложнений, формирование инвалидности вызывают необходимость раннего выявления ДСТ [19, 22].

Склонность к формированию обструктивных нарушений, наличие гиперреактивности бронхов при ДСТ отмечены многими авторами. Ряд из них описывает симптомы гипоксического состояния у детей с ДСТ: усталость, быстрая утомляемость, низкая переносимость физических нагрузок, бледность кожных покровов, мышечная гипотония, головная боль [39]. Дети с ДСТ относились к группе часто болеющих в 2 раза ($p < 0{,}01$) чаще своих сверстников, не имеющих признаков изменений соединительной ткани [28, 29, 35].

У детей с ДСТ имеются признаки дисбаланса в системе противовоспалительных цитокинов на фоне повышенной экспрессии ряда ростовых факторов, что свидетельствует о напряженности иммунных реакций и необходимо учитывать при разработке лечебной тактики для различных форм патологии, сочетающихся с ДСТ [8].

ДСТ характеризуется множеством фенотипических признаков, у одного пациента может быть несколько проявлений этой патологии. ДСТ имеет благоприятный прогноз при условии своевременной диагностики и правильного лечения. При проведении первичного скрининга признаки ДСТ встречаются чаще, чем выносятся в диагноз. Фенотипические маркеры у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом целесообразно рассматривать как качественно новый фактор, требующий особых подходов к диагностике, лечению, реабилитации и прогнозу затяжных и хронических заболеваний бронхолегочной системы. Знание врачом-педиатром особенностей клинических проявлений, диагностических критериев и тактики наблюдения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи поможет предотвратить или замедлить формирование серьезной патологии внутренних органов, в том числе со стороны дыхательной системы, а также избежать отягощенного течения имеющейся патологии у детей с ДСТ и улучшить качество жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева Д.Т., Курбанова Д.Р., Худайкулов Э.А. Изменения биохимических маркеров у детей с бронхиальной астмой в зависимости от наличия

дисплазии соединительной ткани // Сборник материалов XXIV Международной заочной научно-практической конференции «Научная дискуссия: вопросы медицины». 2017. № 4–5. С. 9–15.
2. Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Наследственные нарушения соединительной ткани как конституциональная основа полиорганной патологии у детей. 2-е изд. / под ред. Н.Н. Атаманенко. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2019. 239 с.
3. Баранов В.С. Генетика и эпигенетика дисплазий соединительной ткани // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2013. Т. 92, № 4. С. 19–26.
4. Брызгалин М.П. Сравнительная характеристика фенотипических и метаболических особенностей у детей с бронхиальной астмой на фоне дисплазии соединительной ткани и оптимизация терапевтических подходов: автореф. дис. … канд. мед. наук. Иркутск, 2018.
5. Булатова Е.М., Нестеренко З.В. Внебольничные пневмонии у детей с бронхиальной астмой и разной длительностью стероидной терапии // Педиатр. 2019. Т. 10, № 2. С. 7–12. DOI: 10.17816/PED1027-12
6. Булатова Е.М., Нестеренко З.В. Особенности клиники бронхиальной астмы у детей с дисплазией соединительной ткани с разной длительностью стероидной терапии // Терапия. 2019. № 7. С. 69–73. DOI: 10.18565/therapy.2019.7.69-73
7. Ганеева Е.Р., Казанбаева А.В., Легостина В.А., Кустова А.А. Дисплазия соединительной ткани // Энигма. 2019. № 9–1. С. 17–30.
8. Гладкова Ю.К. Особенности иммунных реакций у детей с дисплазией соединительной ткани // Российский педиатрический журнал. 2019. Т. 22, № 5. С. 281.
9. Гнусаев С.Ф., Кадурина Т.И., Арсентьев В.Г., и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. Часть 2 (методические рекомендации) // Вопросы детской диетологии. 2017. Т. 15, № 3. С. 53–79. DOI: 10.20953/1727-5784-2017-3-53-79
10. Дакуко А.Н., Кривцова Л.А., Плеханова М.А., Конев В.П. Новые критерии диагностики степени тяжести дисплазии соединительной ткани у детей // Терапия. 2019. № 7. С. 102–107. DOI: 10.18565/therapy.2019.7.102-107
11. Дисплазии соединительной ткани. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов // Терапия. 2018. № 6. С. 10–58. DOI: 10.18565/therapy.2018.6.10-58
12. Земцовский Э.В., Тимофеев Е.В., Вютрих Е.В., и др. Наследственные нарушения (дисплазии) соединительной ткани. Алгоритмы диагностики // Медицина: теория и практика. 2017. Т. 2, № 2. С. 3–8.
13. Калаева Г.Ю. Клинико-эпидемиологическая характеристика недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков: автореф. дис. … канд. мед. наук. Томск, 2018.
14. Карчевский А.А., Горбачевский П.Р. Полисистемность патологии у детей с дисплазией соединительной ткани // Сборник материалов научно-практической конференции: «Актуальные вопросы педиатрической практики». Гродно, 2019. С. 69–73.
15. Кильдиярова Р.Р., Нечаева Г.И., Чернышова Т.Е. Дисплазия соединительной ткани: краткое руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 158 с.
16. Российское научное медицинское общество терапевтов. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (методические рекомендации). Москва: Российское научное медицинское общество терапевтов, 2016.
17. Койносов П.Г., Шевнин И.А., Ильющенко Н.А., Рагозин О.Н. Особенности физического развития детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, проживающих в северном регионе // Медицинская наука и образование Урала. 2020. Т. 21, № 1. С. 49–52.
18. Кучеров В.А., Кравцов Ю.А., Яворская М.В., Матвеев С.В. Возможности лечения дисплазии соединительной ткани у детей и подростков (литературный обзор) // Уральский медицинский журнал. 2019. № 2. С. 20–25. DOI: 10.25694/URMJ.2019.02.21
19. Нагаева М.О., Колпаков В.В., Ослина А.Н., и др. Скрининговая оценка синдрома дисплазии соединительной ткани у подросткового населения Тюменской области // Экология человека. 2022. Т. 29, № 5. С. 311–321. DOI: 10.17816/humeco96622
20. Нестеренко З.В. От фенотипа дисплазии соединительной ткани к фенотипу бронхиальной астмы у детей // Терапия. 2020. № 6. С. 59–63. DOI: 10.18565/therapy.2020.6.59-63
21. Нестеренко З.В. Трудности диагностики соматической патологии у детей с дисплазией соединительной ткани // Медицина: теория и практика. 2018. № 3S. С. 140–144.
22. Нестеренко З.В., Грицай А.А. Особенности болезней органов дыхания у детей с дисплазией соединительной ткани. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2021. 127 с.
23. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В., Вершинина М.В. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты // Пульмонология. 2004. № 2. С. 116–120.
24. Нечаева Г.И., Логинова Е.Н., Вершинина М.В. Ведущие причины повышения давления в малом круге кровообращения у пациентов с дисплазией соединительной ткани // Лечащий врач. 2016. № 3. С. 91.

25. Нечаева Г.И. Избранные лекции по терапии / под ред. Г.П. Арутюнова. Москва: ООО «КСТ Групп», 2021. С. 65–90.
26. Нохсорова М.А., Борисова Н.В., Аммосова А.М. Возможность диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани с помощью биологических маркеров // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019. № 4. С. 138–143.
27. Пашкевич А.В., Сотникова Е.А. Анализ фенотипических маркеров синдрома дисплазии соединительной ткани и жизненной емкости легких у детей // Материалы XVII Межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 65-летию Читинской государственной медицинской академии: сборник научных трудов: «Медицина завтрашнего дня». Чита, 2018. С. 177–178.
28. Почивалов А.В., Панина О.А., Буданова М.В. Особенности дисплазии соединительной ткани у детей // Детская медицина Северо-Запада. 2020. Т. 8, № 1. С. 276–277.
29. Почивалов А.В., Погорелова Е.И., Хомутова Л.И., и др. Клинико-иммунологические особенности острых ларингитов у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани // Лечащий врач. 2019. № 4. С. 55.
30. Спивак Е.М., Нежкина Н.Н., Кулигин О.В., Насонова О.Л. Состояние здоровья школьников с нарушениями осанки // Вестник Ивановской медицинской академии. 2020. Т. 25, № 2. С. 29–33.
31. Степанов А.А., Бадалян А.Р., Мельникова А.О. Бронхоэктатическая болезнь у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 5. С. 29–35.
32. Степенко Ю.В., Балакирева Е.А., Проценко Р.В., и др. Частота встречаемости признаков дисплазии соединительной ткани у детей по данным анкетирования родителей // Молодежный инновационный вестник. 2019. Т. 8, № 2. С. 478–479.
33. Тетенева А.В., Бодрова Т.Н., Сердюков Н.А., и др. Вентиляционная функция легких у пациентов с дисплазией соединительной ткани и дефицитом массы тела // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 4. С. 19.
34. Хабибуллина И.З. Дисплазия соединительной ткани // Аллея науки. 2019. Т. 1, № 2. С. 149–154.
35. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е., Мошкова А.В. Особенности бронхитов в сочетании с различной патологией у детей раннего возраста // Лечащий врач. 2021. № 1. С. 16–19.
36. Шанова О.В., Чупак Э.Л. Комплексный подход к диагностике дисплазии соединительной ткани у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 4. С. 361–362.
37. Шевнин И.А., Рагозина О.В., Ильющенко Н.А., Рагозин О.Н. Современное состояние проблемы недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей и подростков (обзор литературы) // Научный медицинский вестник Югры. 2022. Т. 31, № 1. С. 22–30. DOI: 10.25017/2306-1367-2022-31-1-22-30
38. Щербакова С.В., Горовая Е.В., Жилина А.М. Дисплазия соединительной ткани в практике врача-педиатра // Материалы всероссийской научно-практической конференции: «Актуальные вопросы первичной медико-санитарной помощи детям и подросткам». Чита, 2019. С. 121–123.
39. Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Кушнарева М.В., и др. Гипоксический синдром при наследственных болезнях соединительной ткани // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т. 64, № 4. С. 60–64. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-60-64
40. Chang A.B., Bush A., Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment // The Lancet. 2018. Vol. 392, No. 10150. P. 866–879. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31554-X
41. Collaborators GBDCRD. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet Respir Med. 2017. Vol. 5, No. 9. P. 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X
42. García-González M., Rodríguez-Lozano B., Bustabad S., Ferraz-Amaro I. Undifferentiated connective tissue disease: predictors of evolution into defi nitedisease // Clin Exp Rheumatol. 2017. Vol. 35, No. 5. P. 739–745.
43. Kim J., Kim M.-J., Sol I.S., et al. Quantitative CT and pulmonary function in children with post-infectious bronchiolitis obliterans // PloS one. 2019. Vol. 14, No. 4. ID214647. DOI: 10.1371/journal.pone.0214647
44. Kim Y.H., Shin H.J., Sol I.S., et al. clearance index and quantitative computed tomography of post-infectious bronchiolitis obliterans in infants // Sci Rep. 2017. Vol. 7, No. 1. ID 15128. DOI: 10.1038/s41598-017-15330-8
45. Loeys B.L., Dietz H.C., Braverman A.C., et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome // J Med Genet. 2010. Vol. 47, No. 7. P. 476–485. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785

REFERENCES

1. Abdullaeva DT, Kurbanova DR, Khudaikulov EhA. Izmeneniya biokhimicheskikh markerov u detei s bronkhial'noi astmoi v zavisimosti ot nalichiya displazii soedinitel'noi tkani. Proceedings of the XXIV International correspondence science and practice conference "*Nauchnaya diskussiya: voprosy meditsiny*". 2017;(4–5):9–15. (In Russ.)

2. Arsent'ev VG, Baranov VS, Shabalov NP. *Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noi tkani kak konstitutsional'naya osnova poliorgannoi patologii u detei. 2nd edition*. Ed. by N.N. Atamanenko. Saint Petersburg: SpetsLit, 2019. 239 p. (In Russ.)
3. Baranov VS. Genetika i ehpigenetika displazii soedinitel'noi tkani. *Pediatria n. a. G.N. Speransky*. 2013;92(4):19–26. (In Russ.)
4. Bryzgalin MP. *Sravnitel'naya kharakteristika fenotipicheskikh i metabolicheskikh osobennostei u detei s bronkhial'noi astmoi na fone displazii soedinitel'noi tkani i optimizatsiya terapevticheskikh podkhodov* [dissertation abstract]. Irkutsk, 2018. (In Russ.)
5. Bulatova EM, Nesterenko ZV. Community-aquired pneumonia in asthmatic children with different duration of inhaled corticosteroid therapy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(2):7–12. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED1027-12
6. Bulatova EM, Nesterenko ZV. Community-aquired pneumonia in asthmatic children with different duration of inhaled corticosteroid therapy. *Therapy*. 2019;(7): 69–73. (In Russ.) DOI: 10.18565/therapy.2019.7.69-73
7. Ganeeva ER, Kazanbaeva AV, Legostina VA, Kustova AA. Displaziya soedinitel'noi tkani. *Enigma*. 2019; (9–1):17–30. (In Russ.)
8. Gladkova YuK. Features of immune reactions in children with connective tissue dysplasia. *Russian pediatric journal*. 2019;22(5):281. (In Russ.)
9. Gnusaev SF, Kadurina TI, Arsent'ev VG, et al. Multiorgan disorders in connective tissue dysplasia in children. Algorithm of diagnosis. Management tactics. Draft of Russian recommendations. Part 2. *Pediatric nutrition*. 2017;15(3):53–79. (In Russ.) DOI: 10.20953/1727-5784-2017-3-53-79
10. Dakuko AN, Krivtsova LA, Plekhanova MA, Konev VP. New criteria for connective tissue dysplasia severity degree diagnosis in pediatric patients. *Therapy*. 2019;(7):102–107. (In Russ.) DOI: 10.18565/therapy.2019.7.102-107
11. Conjunctive tissue dysplasia [Clinical recommendations of the Russian scientific medical society of physicians]. *Therapy*. 2018;(6):10–58. (In Russ.) DOI: 10.18565/therapy.2018.6.10–58
12. Zemtsovskii EhV, Timofeev EV, Vyutrikh EV, et al. Inherited connective tissue disorders.problems of diagnosis and classification. *Medicine: theory and practice*. 2017;2(2):3–8. (In Russ.)
13. Kalaeva GYu. *Kliniko-ehpidemiologicheskaya kharakteristika nedifferentsirovannoi displazii soedinitel'noi tkani u podrostkov* [dissertation abstract]. Tomsk, 2018. (In Russ.)
14. Karchevskii AA, Gorbachevskii PR. Polisistemnost' patologii u detei s displaziei soedinitel'noi tkani. Proceedings of the Science and practice conferences: "*Aktual'nye voprosy pediatricheskoi praktiki*". Grodno, 2019. P. 69–73. (In Russ.)
15. Kil'diyarova RR, Nechaeva GI, Chernyshova TE. *Displaziya soedinitel'noi tkani: kratkoe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 158 p. (In Russ.)
16. Rossiiskoe nauchnoe meditsinskoe obshchestvo terapevtov. *Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo nauchnogo meditsinskogo obshchestva terapevtov po diagnostike, lecheniyu i reabilitatsii patsientov s displaziyami soedinitel'noi tkani (metodicheskie rekomendatsii)*. Moscow: Rossiiskoe nauchnoe meditsinskoe obshchestvo terapevtov, 2016. (In Russ.)
17. Koinosov PG, Shevnin IA, Ilyushchenko NA, Ragozin ON. Peculiarities of the physical development of children with undefined dialysis of the connective tissue residing in the northern region. *Medical science and education of Ural*. 2020;21(1):49–52. (In Russ.)
18. Kucherov BA, Kravtsov YU, Yavorskaya MV, Matveev CV. Possibilities of treatment of connective tissue dysplasia in children and adolescents (literature review). *Ural Medical Journal*. 2019;(2):20–25. (In Russ.) DOI: 10.25694/URMJ.2019.02.21
19. Nagaeva MO, Kolpakov VV, Oslina AN, et al. Evaluation of the connective tissue dysplasia among adolescent's population in Tyumen Region. *Human Ecology*. 2022;29(5):311–321. (In Russ.) DOI: 10.17816/humeco96622
20. Nesterenko ZV. From the phenotype of connective tissue dysplasia to the phenotype of bronchial asthma in children. *Therapy*. 2020;(6):59–63. (In Russ.) DOI: 10.18565/therapy.2020.6.59-63
21. Nesterenko ZV. Difficulties in diagnosing somatic morbidity in children with connective tissue disorders. *Medicine: theory and practice*. 2018;(3S):140–144. (In Russ.)
22. Nesterenko ZV, Gritsai AA. *Osobennosti boleznei organov dykhaniya u detei s displaziei soedinitel'noi tkani*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2021. 127 p. (In Russ.)
23. Nechaeva GI, Viktorova IA, Druk IV, Vershinina MV. Displastia of connective tissue: pulmonological aspects. *Pulmonologiya*. 2004;(2):116–120. (In Russ.)
24. Nechaeva GI, Loginova EN, Vershinina MV. Vedushchie prichiny povysheniya davleniya v malom kruge krovoobrashcheniya u patsientov s displaziei soedinitel'noi tkani. *Lechaschi vrach*. 2016;(3):91. (In Russ.)
25. Nechaeva GI. *Izbrannye lektsii po terapii*. Ed. by G.P. Arutyunov. Moscow: KST Grupp, 2021. P. 65–90. (In Russ.)
26. Nokhsorova MA, Borisova NV, Ammosova AM. Possibility of diagnostics undifferentiated connective tissue dysplasia using biological markers. *Journal of New Medical Technologies*. 2019;(4):138–143. (In Russ.)
27. Pashkevich AV, Sotnikova EA. Analiz fenotipicheskikh markerov sindroma displazii soedinitel'noi tkani i zhiznennoi emkosti legkikh u detei. Proceedings of the XVII Interregional science and practice conferences of students and young scientists dedicated

to the 65th anniversary of the Chita State Medical Academy: "*Meditsina zavtrashnego dnya*". Chita, 2018. P. 177–178. (In Russ.)
28. Pochivalov AV, Panina OA, Budanova MV. Osobennosti displazii soedinitel'noi tkani u detei. *Children's medicine of the North-West*. 2020;8(1):276–277. (In Russ.)
29. Pochivalov AV, Pogorelova EI, Khomutova LI, et al. Kliniko-immunologicheskie osobennosti ostrykh laringitov u detei s sindromom displazii soedinitel'noi tkani. *Lechaschi vrach*. 2019;(4):55. (In Russ.)
30. Spivak EM, Nezhkina NN, Kuligin OV, Nasonova OL. Health status in schoolchildren with posture disorders. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2020;25(2):29–33. (In Russ.)
31. Stepanov AA, Badalyan AR, Melnikova AO. Bronchoectatic disease in children. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2018;63(5):29–35. (In Russ.)
32. Stepenko YuV, Balakireva EA, Protsenko RV, et al. Chastota vstrechaemosti priznakov displazii soedinitel'noi tkani u detei po dannym anketirovnaiya roditelei. *Molodezhnyi innovatsionnyi vestnik*. 2019;8(2): 478–479. (In Russ.)
33. Teteneva AV, Bodrova TN, Serdyukov NA, et al. Ventilatory lung function in patients with connective tissue dysplasia and weight deficit. *Modern Problems of Science and Education*. 2019;(4):19. (In Russ.)
34. Khabibullina IZ. Displaziya soedinitel'noi tkani. *Alleya nauki*. 2019;1(2):149–154. (In Russ.)
35. Chemodanov VV, Krasnova EE, Moshkova AV. Osobennosti bronkhitov v sochetanii s razlichnoi patologiei u detei rannego vozrasta. *Lechaschi vrach*. 2021;(1): 16–19. (In Russ.)
36. Shanova OV, Chupak EhL. Kompleksnyi podkhod k diagnostike displazii soedinitel'noi tkani u detei. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2020;65(4):361–362. (In Russ.)
37. Shevnin IA, Ragozina OV, Ilyushenko NA, Ragozin ON. Current state of the problem of undifferentiated connective tissue dysplasia in children and adolescents. *Nauchnyi meditsinskii vestnik Yugry*. 2022;31(1):22–30. (In Russ.) DOI: 10.25017/2306-1367-2022-31-1-22-30
38. Shcherbakova SV, Gorovaya EV, Zhilina AM. Displaziya soedinitel'noi tkani v praktike vracha-pediatra. Proceedings of the All-Russian science and practice conferences: "*Aktual'nye voprosy pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi detyam i podrostkam*". Chita, 2019. P. 121–123. (In Russ.)
39. Yureva EA, Vozdvizhenskaya ES, Kushnareva MV, et al. Hypoxic syndrome in hereditary diseases of connective tissue. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2019;64(4):60–64. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-60-64
40. Chang AB, Bush A, Grimwood K. Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment. *The Lancet*. 2018;392(10150):866–879. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31554-X
41. Collaborators GBDCRD. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med*. 2017;5(9):691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X
42. García-González M, Rodríguez-Lozano B, Bustabad S, Ferraz-Amaro I. Undifferentiated connective tissue disease: predictors of evolution into defi nitedisease. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(5):739–745.
43. Kim J, Kim M-J, Sol IS, et al. Quantitative CT and pulmonary function in children with post-infectious bronchiolitis obliterans. *PloS one*. 2019;14(4):214647. DOI: 10.1371/journal.pone.0214647
44. Kim YH, Shin HJ, Sol IS, et al. clearance index and quantitative computed tomography of post-infectious bronchiolitis obliterans in infants. *Sci Rep*. 2017;7(1): 15128. DOI: 10.1038/s41598-017-15330-8
45. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47(7):476–485. DOI: 10.1136/jmg.2009.072785

◆ Информация об авторах

**Анастасия Александровна Цымбал* — заведующая приемным отделением. СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса», Санкт-Петербург, Россия; аспирант кафедры детских болезней. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия.
eLibrary SPIN: 7484-2225; e-mail: tsymbal.anastasi@gmail.com

◆ Information about the authors

**Anastasia A. Tsymbal* — Head of the Reception Department. K.A. Rauhfus Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia; Postgraduate Student. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 7484-2225;
e-mail: tsymbal.anastasi@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Информация об авторах

Вадим Геннадиевич Арсентьев — д-р мед. наук, заведующий кафедрой детских болезней. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 1186-9388; e-mail: rainman63@mail.ru

Александр Михайлович Шабалов — канд мед. наук, доцент, старший преподаватель кафедры детских болезней. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 1686-0639; e-mail: aleks-shabalov2007@yandex.ru

Николай Павлович Шабалов — д-р мед. наук, профессор кафедры детских болезней. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 6578-7534; e-mail: npshabalov@yandex.ru

Мария Александровна Пахомова — ст. научн. сотр. научно-исследовательского центра. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 3168-2170; e-mail: scrcenter@mail.ru

Иван Евгеньевич Васильев — клинический ординатор при кафедре детских болезней. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: n3553ya@yandex.ru

◆ Information about the authors

Vadim G. Arsentev — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Children's Diseases. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 1186-9388; e-mail: rainman63@mail.ru

Aleksandr M. Shabalov — MD, PhD, Associate Professor, Senior Lecturer of the Department of Children's Diseases. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 1686-0639; e-mail: aleks-shabalov2007@yandex.ru

Nikolai P. Shabalov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Childhood Illness Department. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 6578-7534; e-mail: npshabalov@yandex.ru

Mariya A. Pakhomova — Senior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 3168-2170; e-mail: scrcenter@mail.ru

Ivan E. Vasil'yev — Clinical Resident at the Department of Children's Diseases. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: n3553ya@yandex.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14269-77
Обзорная статья

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОГО МОНИТОРИНГА СОСТОЯНИЯ ПОДРОСТКОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

© З.В. Нестеренко, О.В. Лагно

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Нестеренко З.В., Лагно О.В. Особенности современного мониторинга состояния подростков с бронхиальной астмой // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 69–77. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14269-77

В статье приведен обзор литературы, включивший современные данные отечественных и зарубежных исследователей об особенностях клинического течения, трудностях диагностики и наблюдения за подростками, страдающими бронхиальной астмой в связи с неяркой выраженностью симптомов, психоэмоциональными характеристиками этого возраста, сложностью формирования приверженности терапии, недооценкой своего состояния, трудностями в общении с врачом, родителями. С учетом специфических подростковых особенностей при составлении специалистом терапевтической программы необходимо учитывать образ жизни подростка, его потребности, что поможет обеспечить мониторинг качества проведения терапии, формирование приверженности лечению, предупреждение прогрессирования заболевания. Недостаточный контроль симптомов астмы вызывает необходимость совершенствования медицинской помощи пациентам подросткового возраста. Одно из современных направлений в этой области — дистанционные телекоммуникационные и информационные технологий, которыми охотно и успешно овладевают подростки, что позволяет значительно повысить качество наблюдения, уровень приверженности лечению и контролировать процесс клинического развития бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма; подростки; приверженность терапии; профилактика обострений; телекоммуникационный и информационный мониторинг.

Поступила: 27.02.2023 **Одобрена:** 15.03.2023 **Принята к печати:** 28.04.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14269-77
Review Article

FEATURES OF MODERN MONITORING OF THE CONDITION OF ADOLESCENTS WITH ASTHMA

© Zoia V. Nesterenko, Olga V. Lagno

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Nesterenko ZV, Lagno OV. Features of modern monitoring of the condition of adolescents with asthma. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(2):69–77. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14269-77

The article reviews the literature, including current data of domestic and foreign researchers on the features of the clinical course, the difficulties of diagnosing and monitoring adolescents with asthma due to the mild severity of symptoms, psycho-emotional characteristics of this age, the difficulty of forming adherence to therapy, underestimating one's condition, difficulties in communication with the doctor, parents. Taking into account the specific adolescent characteristics, when drawing up a therapeutic program by a specialist, it is necessary to take into account the lifestyle of a teenager, his needs, which will help to ensure monitoring of the quality of therapy, the formation of adherence to treatment, and the prevention of disease progression. Insufficient control of asthma symptoms necessitates the improvement of medical care for adolescent patients. One of the modern directions in this area is the use of remote telecommunication and information technologies, which are readily and successfully mastered by adolescents, which can significantly improve the quality of observation, the level of adherence and control the process of clinical development of asthma.

Keywords: asthma; adolescents; adherence to therapy; prevention of exacerbations of asthma; telecommunication and information monitoring.

Received: 27.02.2023 **Revised:** 15.03.2023 **Accepted:** 28.04.2023

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия в связи с ухудшением экологической ситуации, стремительным развитием высоких технологий отмечается значительный рост аллергических заболеваний: атопического дерматита (АД), аллергического ринита (АР), бронхиальной астмы (БА). В настоящее время БА считается одним из самых распространенных хронических заболеваний. Наиболее часто дебют БА наблюдается в детском и подростковом возрасте [2, 10, 19]. Особую тревогу вызывает астма среди подростков. Около 80 % случаев смерти от БА приходится на подростковый возраст. Эмоциональная неустойчивость, неуверенность в себе, замкнутость у больных БА подростков нарушают формирование самооценки, доверительных отношений со взрослыми. Отсутствие комплаенса между больными астмой подростками, родителями и врачом лежит в основе потери контроля над течением заболевания [9, 13]. Высокая гетерогенность БА требует не только фено-/эндотипической детализации, выявления триггеров обострений, но и анализа возрастной динамики, оценки прогноза течения. Необходимо технически совершенствовать мониторинг основных показателей тяжести БА, качества проведения подростком ингаляций лекарственными препаратами, тщательности соблюдения врачебных рекомендаций. Основываясь на научных данных и уровне возможностей технических средств, целесообразно разработать и использовать отечественные дистанционные технологии, направленные на улучшение контроля над заболеванием. Неуклонное развитие телекоммуникационных технологий привело к созданию в здравоохранении комплекса дистанционных услуг — телемедицины.

Бронхиальная астма — это гетерогенное воспалительное заболевание. Фено- и эндотипирование заболевания важно для выбора оптимальной терапии при астме, так как позволяет обеспечить дифференцированный подход к лечению, разработку индивидуальных схем терапии. Одним из главных факторов, формирующих фенотип астмы, является возраст. БА может дебютировать как в детском, так и в подростковом возрасте. При этом частым проявлением заболевания у подростков является бронхоспазм, вызванный физической нагрузкой. Следует также учитывать, что пациенты этой возрастной группы нередко курят, а страх удушья формирует тревожность, чувство отверженности, подкрепляемые переживаниями своего отличия от сверстников [2, 9, 14, 18, 19].

На распространенность и тяжесть течения БА в подростковом периоде влияют генетические факторы, микроокружение, климат, качество и регулярность питания, интенсивность учебной и физической нагрузки. Связь бронхиальной гиперреактивности при БА со степенью загрязнения окружающей среды указывает на возможную роль урбанизации в формировании этой патологии. Тяжелое течение БА в начале проявления заболевания в подростковом возрасте у 93 % больных остается тяжелым и в последствии, несмотря на проводимую терапию [4, 5, 9, 11, 16]. Нельзя не учитывать и психологические особенности, свойственные подростковому возрасту: психическая лабильность, склонность к депрессии, чувство ущербности по поводу заболевания, страх насмешек со стороны сверстников при соблюдении гипоаллергенного режима, вредные привычки (особенно курение), игнорирование рекомендаций лечащего врача и т. д. [6, 9, 15].

ДИАГНОСТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ПОДРОСТКОВ

Многие клиницисты отмечают трудности в диагностике БА в подростковом возрасте из-за наличия длительных бессимптомных периодов, что ухудшает прогноз заболевания при отсутствии адекватной терапии.

Течение БА у подростков не всегда соответствует классическому проявлению заболевания, что связывают с особенностями этого периода (от 10 до 20 лет), когда завершается половое развитие (от появления вторичных половых признаков до наступления половой зрелости). Психологически поведение, свойственное детям, сменяется поведением, характерным для взрослых; происходит переход от полной социально-экономической зависимости от взрослых к относительной социальной независимости. Однако подростки очень редко считают критерием взрослости необходимость внутренних психологических изменений или способности к ответственным самостоятельным поступкам. К проблемам подросткового периода относят не только интенсивное физическое, половое, психосоциальное развитие, но и изменение клинического течения заболеваний [6–9].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Клинические проявления БА у подростков характеризуются большей, чем у взрослых, выраженностью гиперсекреторных и бронхоспастических симптомов. Распространенность БА в подростковом возрасте значительно выше показателей официальной статистики, что объясняется особенностями диагностического процесса и прежде всего низким уровнем обращаемости подростков за медицинской помощью.

Перед рассмотрением диагноза «тяжелая бронхиальная астма» у подростка необходимо исключить наиболее часто встречающиеся проблемы:

- плохая техника ингаляции (до 80 % пациентов);
- низкая приверженность лечению (до 50 % пациентов);
- ошибочный диагноз БА;
- наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на течение БА;
- продолжающийся контакт с триггером (аллерген при подтвержденной сенсибилизации, профессиональный триггер) [2].

Нередко плохо контролируемая астма у подростков ассоциируется с большими психологическими проблемами в семье [1, 2, 6, 7, 9].

Среди подростков чаще преобладает легкая форма БА, однако трудности достижения комплаенса между подростками, родителями и врачом обусловливают именно у них более высокую частоту тяжелого обострения заболевания, достигающую 30–40 %. У детей с атопической формой БА как при интермиттирующем, так и при легком персистирующем течении выявлено абсолютное или относительное доминирование симпатических влияний на фоне различной степени снижения парасимпатической активности, что объясняется компенсаторной реакцией организма при хроническом аллергическом воспалении [3]. «Мозаичность» вегетативного тонуса отмечают многие специалисты, что связано с функциональным состоянием вегетативной нервной системы у больных БА, вагосимпатической дистонией с вегетативным дисбалансом не только в период обострения болезни, но и сохранение его во внеприступном периоде [3, 6].

Как результат трудностей взаимопонимания с подростками среди основных причин смертельного исхода при БА зарегистрированы внезапная отмена или снижение дозы принимаемых гормональных препаратов в течение последнего месяца, передозировка β2-агонистов и теофиллина, что особенно опасно при выраженном вегетативном дисбалансе [1, 3, 4, 6].

Врачам, осматривающим подростков с любыми респираторными жалобами, рекомендуется задавать вопросы о симптомах БА с целью ее исключения [2]. Очень важно обсудить выбор профессии с подростками, страдающими астмой и указать на профессии, которые увеличивают риск ухудшения ее симптомов; необходимо информировать о рисках табака, дать совет о прекращении курения или рекомендовать не начинать курить.

Целесообразно учитывать предпочтения подростков в выборе ингалятора как фактор повышения приверженности к лечению, выявлять причины, влияющие на правильность техники использования ингалятора в реальных условиях, таких как школа [2]. Необходимо расспрашивать подростка при беседах о возможном применении альтернативных методик, вопреки рекомендуемым, что служит маркером низкого комплаенса и часто снижает эффективность адекватной терапии, создает угрозу формирования осложнений [2, 19].

Основная цель лечения больных БА — достижение и длительное поддержание контроля заболевания: минимум симптомов, включая ночные, или их отсутствие, минимальные нечастые обострения, отсутствие состояний, требующих неотложной помощи. Лечение больных астмой проводится длительно, как правило пожизненно. Тактика лечения БА представляет собой ступенчатый подход с использованием лекарственных препаратов в зависимости от тяжести проявлений. Врач определяет степень тяжести и схему лечения.

Назначенная медикаментозная терапия проводится на фоне соблюдения гипоаллергенного режима, предотвращения контактов подростка с аллергенами. БА у молодых пациентов может успешно контролироваться современными фармакологическими средствами при условии адекватного восприятия болезни пациентом, здорового и активного образа жизни, регулярного наблюдения у специалиста [5, 9, 18].

Однако, несмотря на наличие согласительных документов, руководств и эффективных препаратов для лечения БА, у многих пациентов не удается достичь хорошего контроля заболевания. Согласно рекомендациям [2, 19] используется несколько групп лекарственных препаратов, порядок, дозировку и комбинацию которых определяет исключительно лечащий врач, исходя из каждой конкретной ситуации. Неправильно подобранное лечение может вызывать побочные эффекты и приводить к обострению болезни. Недопустимым является самолечение подростка [2, 4, 5, 19].

У пациентов с трудно контролируемой БА рекомендуется проводить терапию, соответствующую 4–5-й ступеням лечения БА, микроскопическое исследование нативного препарата мокроты с исследованием эозинофилов для коррекции объема стероидной терапии [2, 18, 19].

Роль родителей в достижении контроля над БА подростка не менее важна. Это не только приобретение необходимых лекарств, контроль за их регулярным приемом, но и поддержание доверительных отношений с подростком [2, 18, 19]. В каждом пятом случае (20,6 %) родители не проявляют заинтересованности в лечебном процессе, в связи

с чем затруднены партнерские взаимоотношения «пациент – врач». 44,5 % родителей, наоборот, склонны к гипероценке степени тяжести БА подростка, а 3,2 % недооценивают проблемы астмы у своего ребенка [1].

Социологические опросы подростков с БА показывают, что почти две трети из них воспринимают астму как не слишком серьезное заболевание, не угрожающее жизни и не требующее особого внимания. Пациенты мало знают о причинах возникновения астмы, а многие просто «не задумывались над этим» [1, 4].

Сильное желание избавиться от опеки родителей приводит подростков в сомнительные компании, к алкоголизму, курению, наркотикам, что усугубляет тяжесть БА. Считая себя «дефектными», молодые люди стесняются пользоваться ингаляторами, не получая необходимого лечения [1].

ЗНАЧЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПОДРОСТКА С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ К ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ

Низкая приверженность лечению категории пациентов подросткового возраста ассоциируется с возникновением неотложных состояний, частым приемом пероральных глюкокортикостероидов, высокой потребностью в β2-агонистах короткого действия, риском формирования осложнений, повышением потребности в госпитализации, снижением качества жизни, увеличением затрат на лечение, многочисленными трудностями в осуществлении контроля и реальной угрозой летального исхода [1, 4, 20]. Несмотря на достигнутые успехи в терапии БА у детей, создание новых ингаляционных устройств с минимальными трудностями в использовании, растет число пациентов, по тем или иным причинам не выполняющих лечебные рекомендации. В формировании приверженности большое значение имеют: социальные отношения (между сверстниками, семьей, родителями, школой), восприятие болезни и приверженность к терапии. Кроме того, недостаточность знаний о сущности болезни, необходимости и важности терапии значительно снижают мотивацию к выполнению рекомендаций врача. Подростки обычно принимают менее половины от назначаемых врачом лекарств. Степень приверженности к лечению ниже 50 % [5]. Истинная приверженность подразумевает не только соблюдение режима дозирования лекарства, но и правильную технику ингаляции [2, 4, 19].

Неприверженность лечению может быть преднамеренной и непреднамеренной. Преднамеренная приверженность носит эмоционально-волевой характер и приводит к формированию воображаемых препятствий: боязни побочных эффектов на фоне приема стероидов, надуманных страхов и тревоги во время приема препарата, убеждения о неэффективности проводимой терапии, сложный режим дозирования, непонимание инструкции, отрицание заболевания, отсутствие мотивации. Данный вид неприверженности может легко корректироваться с помощью индивидуальных бесед с врачом о важности и минимальных рисках проводимой противовоспалительной терапии.

Непреднамеренная неприверженность может быть результатом высокой стоимости лекарств, забывчивости, трудностей с использованием ингалятора, ограниченных личных или государственных ресурсов, непрофессиональных рекомендаций со стороны врача или недостаточная осведомленность как пациентов, так и родителей [18, 20].

В подростковом возрасте из-за особенностей психоэмоциональной сферы наиболее частыми причинами, влияющими на режим использования ингалятора, могут быть следующие: отрицание заболевания и непонимание цели лекарственной терапии подростком; ошибочное понимание природы астмы (астма воспринимается как эпизодическое состояние, а не как хронический процесс); препараты для базисной терапии используют по потребности; повышенная занятость / высокая учебная нагрузка [5, 18, 20].

Образовательные программы для подростков, грамотные формы психологической и социальной поддержки, развивающиеся в объединениях сверстников с астмой, играют существенную роль в формировании приверженности.

В педиатрической практике недостаточно внимания уделяется методам коррекции вегетативных и психоэмоциональных нарушений у больных, что может оказать отрицательное воздействие на течение заболевания.

Психоэмоциональные показатели, дисфункция вегетативной нервной системы значительно влияют на клиническое течение БА у подростков. Помимо физических страданий астма вызывает травматические эмоциональные последствия, накладывающие определенный отпечаток на личность больного. В поведении больных БА часто обнаруживаются агрессивные реакции, за которыми нередко стоит скрытое желание нежности и близости, потребность в любви и поддержке. Для этих пациентов характерен высокий уровень негативных эмоций, более бедное воображение, неспособность отличить эмоциональные проблемы от переживаемых физических нарушений (так называемые черты алекситимии) и очень выраженная потребность быть рядом с родителями [6, 9].

Для полноценного наблюдения за подростками с БА необходимо: активное участие родителей, сотрудничество с лечащим врачом, координирующим весь процесс наблюдения, доверительные отношения с больным [6]. Мониторинг приверженности лечению, контроль техники ингаляции составляют основу эффективности терапии БА [18, 21, 22].

Большинство родителей не осознает огромного значения профилактики прогрессирования астмы. В ходе наблюдения для подростка должна быть предусмотрена возможность индивидуального расспроса без участия родителей/опекунов, с тем чтобы обсудить наедине с подростком такие деликатные вопросы, как курение, сексуальные проблемы и состояние психического здоровья на условиях конфиденциальности. Подростки могут быть обеспокоены воздействием лечения на свои физические или сексуальные возможности и отказываться от терапии. Следует учитывать эти особенности. Развитие партнерства врач – подросток возможно только на основе эмпатического подхода [1]. В настоящее время совместные усилия специалистов, систематическое планирование и наличие рабочей сети для внедрения стандартов оказания помощи пациентам позволяют достигать высокого контроля симптомов БА и повышать качество жизни в подростковом возрасте [17].

ТЕЛЕКОММУНИКАЦИИ И ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ НАБЛЮДЕНИИ ЗА ПОДРОСТКАМИ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Наблюдение за пациентами с БА в здравоохранении основано на постоянном совершенствовании уже существующей системы; применение телекоммуникаций в сочетании с информационными технологиями дает возможность использовать новые способы взаимодействия врача, подростка и его родителей, обеспечивая доступ к оценке состояния здоровья, диагностике, вмешательству, консультациям, наблюдению и информации на расстоянии. Пациенты имеют возможность продуктивнее контролировать свое состояние, преодолевая два существенных барьера: время и расстояние [12, 18]. Использование телекоммуникаций и информационных технологий для обеспечения доступа к оценке состояния здоровья, диагностике, вмешательству, консультациям, наблюдению и информации на расстоянии определяется как телемедицина.

В связи с тем, что недостаточный контроль симптомов астмы вызывает необходимость совершенствования медицинской помощи этой категории больных [12], для решения задачи по улучшению диагностики и контроля БА рационально использовать доступные дистанционные технологии, особенно для пациентов с неконтролируемым течением заболевания. Раннее выявление ухудшения контроля над симптомами БА, своевременное профилактическое вмешательство могут предотвратить обострение, улучшить качество жизни подростков, снизить риск летального исхода и соответствующие экономические затраты [12]. Персистирующее течение БА требует регулярного мониторинга, ежедневного самоконтроля, индивидуальной оценки симптомов и/или функциональных показателей. Телемедицина подразумевает обязательное использование информационных систем, где хранится вся медицинская информация о детях и их родителях (в качественных телемедицинских сервисах у каждого пациента есть «Личный кабинет»).

Подростки с БА охотно используют мобильные приложения с целью облегчения управления течением заболевания, включающие: отслеживание информации о здоровье, мониторинг симптомов и триггеров приступов БА; обеспечение связи между пациентами, членами семьи и персоналом, ухаживающим за больным человеком; улучшение доступа пациентов к медицинской информации о БА и аллергии; контроль за использованием лекарств и приверженностью к лечению; установку напоминания о приеме лекарства.

Телемедицина имеет потенциал улучшить мониторинг астмы за счет повышения доступности помощи для пациентов, более раннего выявления обострений или потери контроля над астмой [18].

Однако телемедицина может снижать у подростка авторитет врача как основного специалиста при использовании информационных программ. С другой стороны, в такой ситуации подростки смелее могут заявить о своих опасениях и выразить свои желания и предпочитать дистанционное общение личным визитам к врачу. Молодые пациенты, как правило, охотно работают с предложенными компьютерными программами.

Существуют также риски, связанные с использованием телемедицины для мониторинга астмы, технического характера. Пациенты, неудовлетворенные дистанционным посещением, обычно сталкивались с техническими проблемами во время встречи, поэтому важно иметь планы на случай непредвиденных обстоятельств, когда возникнут технические препятствия.

Необходимость непосредственного физического обследования оценивается врачом в каждом конкретном случае: для кодирования текущей процедурной терминологии при первом контакте или если обследование необходимо по медицинским показаниям для пациента. В случае, если дистанционное посещение не принесло положительных

результатов, тип встречи также должен соответствовать типу медицинского осмотра, необходимого для постановки диагноза. Мониторинг контроля БА у подростков с использованием телемедицины может осуществляться только при подтвержденном диагнозе [18]. Постоянных пациентов все же можно осмотреть дистанционно; однако первоначальные визиты требуют физикального осмотра.

Следует обратить внимание на перспективность улучшения плохой приверженности лечению с помощью различных стратегий коммуникации и управления, включая совместное принятие решений и личные планы действий при астме, мониторинг качества соблюдения подростком режима проведения ингаляционной терапии. Возможна коррекция лечения, диспансерного наблюдения, интерпретация различных анализов и исследований, а также другие медицинские сервисные услуги, которые позволят отказаться от опасной самодиагностики и лечения и получить при этом качественную дистанционную поддержку высококлассного специалиста.

Проблема использования пациентами созданных мобильных приложений — сложный интерфейс. По результатам многих исследований созданы системы для прогнозирования приступа астмы и мониторинга состояния больного с использованием статистических или традиционных методов машинного обучения, интеллектуального анализа данных, которые, к сожалению, понятны для исследователей (математиков, программистов, научных работников), в то время как их интерпретация и понимание для пациента в подростковом возрасте зачастую трудны, а иногда и невозможны [12]. В литературе неоднократно подчеркивалось, что модели прогнозирования должны быть визуализированы в простом и понятном формате, чтобы пациенты могли использовать их эффективно.

В настоящий момент требуются новые разработки, совершенствующие технологии для дистанционной регистрации, передачи и обработки данных. Полезными представляются и многофакторные программы ежедневного мониторинга окружающей среды, а также отработка схем взаимодействия всех участников процесса оказания данного вида медицинской помощи [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продолжающийся рост аллергических заболеваний, высокий процент частоты БА, проявляющей себя в подростковом возрасте, диагностические проблемы в связи с наличием длительных бессимптомных периодов заболевания, особенностей клинического течения, психо-эмоциональных реакций подростков, с отсутствием изменений объективных показателей, а также высокая смертность от БА в этом возрасте вызывает необходимость ранней диагностики БА у молодых пациентов с назначением адекватного лечения, что определяет дальнейший прогноз болезни. Определение фено-/эндотипов астмы у подростков, понимание роли рискованных форм поведения, обеспечение эмпатического партнерства врач – подросток, родители – подросток, а также получение пациентом адекватной эффективной терапии позволят обеспечить глубокую основу будущих стратегий для индивидуального прогнозирования развития астмы, течения заболевания и профилактики. Представляется важным дальнейшее развитие и изучение телемониторинга, совершенствование его использования в ведении пациентов с БА на уровне амбулаторного звена оказания медицинской помощи с формированием высокого уровня приверженности лечению, что позволит достичь необходимого контроля симптомов БА и повысить качество жизни в подростковом возрасте.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., и др. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии // Лечащий врач. 2015. № 6. С. 12.
2. Министерство здравоохранения РФ. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации РФ. Москва, 2021. 118 с.

3. Буряк В.Н., Антонова Т.И., Дудко М.В., и др. Исходный вегетативный тонус при легком течении атопической бронхиальной астмы у детей // Педиатр. 2021. Т. 12, № 2. С. 13–18. DOI: 10.17816/PED12213-18
4. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., и др. Бронхиальная астма у детей. Достижение контроля и предотвращение обострений // Фарматека. 2014. № 1. С. 33–39.
5. Добрынина Е.А., Вишнева Е.А., Алексеева А.А., и др. Современные стратегии терапии персистирующей бронхиальной астмы у подростков // Педиатрическая фармакология. 2017. Т. 14, № 5. С. 386–391. DOI: 10.15690/pf. v14i5.1787
6. Дракина С.А., Перевощикова Н.К. Психовегетативные особенности подростков с бронхиальной астмой // Мать и дитя в Кузбассе. 2012. № 1. С. 3–7.
7. Закиров Ф.Р., Шестакова М.Д. Бронхиальная астма и заболевания желудочно-кишечного тракта у детей. Механизмы взаимосвязи // Университетский терапевтический вестник. 2020. Т. 2, № 4. С. 86–97.
8. Куликов А.М., Медведев В.П. Подростковая медицина: проблемы и перспективы // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2009. Т. 1, № 2. С. 83–93.
9. Курбачева О.М., Исакова И.И., Павлова К.С. Бронхиальная астма у подростков. Трудности пубертатного периода // Фарматека. 2017. № 1. С. 50–52.
10. Лаврова О.В., Петрова М.А. Первые результаты анализа распространенности аллергических заболеваний у женщин детородного возраста в г. Санкт-Петербурге // Медицинский альянс. 2017. № 4. С. 88–91.
11. Нестеренко З.В., Лагно О.В., Панков Е.А. Поиск новых терапевических мишеней при бронхиальной астме (обзор литературы) // Педиатр. 2022. Т. 13, № 5. С. 71–80. DOI: 10.17816/PED13571-80
12. Смирнова М.И., Антипушина Д.Н., Драпкина О.М. Дистанционные технологии ведения больных бронхиальной астмой // Профилактическая медицина. 2019. Т. 22, № 6. С. 125–132. DOI: 10.17116//profmed201922061125
13. Суховская О.А., Титова О.Н., Куликов В.Д. Отказ от табакокурения в подростковом возрасте (обзор литературы) // Наркология. 2021. Т. 20, № 9. С. 61–67. DOI: 10.25557/1682-8313.2021.09.61-67
14. Титова О.Н., Куликов В.Д. Динамика показателей заболеваемости бронхиальной астмой взрослого населения Санкт-Петербурга // Медицинский альянс. 2017. № 1. С. 59–67.
15. Титова О.Н., Куликов В.Д. Динамика показателей заболеваемости и смертности от бронхиальной астмы взрослого населения Северо-Западного федерального округа // Медицинский альянс. 2021. Т. 9, № 3. С. 31–39. DOI: 10.36422/23076348-2021-9-3-31-39
16. Титова О.Н., Куликов В.Д. Заболеваемость и смертность от болезней органов дыхания взрослого населения Санкт-Петербурга // Медицинский альянс. 2019. Т. 7, № 3. С. 42–48.
17. Черняк Б.А., Иванов А.Ф. Клинико-функциональные особенности эволюции бронхиальной астмы у молодых пациентов, болеющих с детского возраста // Сибирский медицинский журнал. 2013. № 6. С. 69–82.
18. National Guideline Centre. Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people. 2017. 323 p.
19. Global Initiative for Asthma. [Электронный ресурс]. Global strategy for asthma management and prevention / updated 2020 [дата обращения: 11.03.2023] Доступ по: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04–1-wms.pdf
20. Klok T., Kaptein A.A., Brand P.L.P. Non-adherence in children with asthma reviewed: The need for improvement of asthma care and medical education // Pediatr Allergy Immunol. 2015. Vol. 26, No. 3. P. 197–205. DOI: 10.1111/pai.12362
21. Koster E.S., Philbert D., Winters N.A., Bouvy M.L. Adolescents' inhaled corticosteroid adherence: the importance of treatment perceptions and medication knowledge // J Asthma. 2015. Vol. 52, No. 4. P. 431–437. DOI: 10.3109/02770903.2014.979366
22. Withers A.L., Green R. Transition for adolescents and young adults with asthma // Front Pediatr. 2019. Vol. 7. P. 301–308. DOI: 10.3389/fped.2019.00301

REFERENCES

1. Astaf'eva NG, Gamova IV, Udovichenko EN, et al. Klinicheskie fenotipy bronkhial'noi astmy u podrostkov: trudnosti diagnostiki i terapii. *Lechaschi vrach*. 2015;(6):12. (In Russ.)
2. Ministerstvo zdravookhraneniya RF. *Bronkhial'naya astma. Klinicheskie rekomendatsii RF*. Moscow, 2021. 118 p. (In Russ.)
3. Buryak VN, Antonova TI, Dudko MV, et al. Initial vegetative tone in mild atopic asthma in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):13–18. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12213-18
4. Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Alexeeva AA, et al. Bronchial asthma in children. Achieving of control and prevention of exacerbations. *Farmateka*. 2014;(1):33–39. (In Russ.)
5. Dobrynina EA, Vishneva EA, Alexeeva AA, et al. Modern strategies for the therapy of persistent bronchial asthma in adolescents. *Pediatric pharmacology*. 2017;14(5):386–391. (In Russ.) DOI: 10.15690/pf. v14i5.1787
6. Drakina SA, Perevoshikova NK. Psycho-vegetative characteristics of teenagers with a bronchial asthma. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2012;(1):3–7. (In Russ.)

7. Zakirov FR, Shestakova MD. Bronchial asthma and diseases of the gastrointestinal tract in children. The mechanisms of interconnection. *University therapeutic journal*. 2020;2(4):86–97. (In Russ.)
8. Kulikov AM, Medvedev VP. Adolescent medicine: problems and perspective. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2009;1(2):83–93. (In Russ.)
9. Kurbacheva OM, Isakova II, Pavlova KS. Bronchial asthma in teenagers. Difficulties of puberty. *Farmateka*. 2017;(1):50–52. (In Russ.)
10. Lavrova OV, Petrova MA. The first results of the analysis of the prevalence of allergic diseases in women of childbearing age in St. Petersburg. *Medical Alliance*. 2017;(4):88–91. (In Russ.)
11. Nesterenko ZV, Lagno OV, Pankov EA. Search for new therapeutic targets in asthma. Review. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(5):71–80. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED13571-80
12. Smirnova MI, Antipushina DN, Drapkina OM. Telemanagement technologies for patients with asthma (a review of scientific literature). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2019;22(6):125–132. (In Russ.). DOI: 10.17116//profmed201922061125
13. Sukhovskaya OA, Titova ON, Kulikov VD. Cognitive defect in nicotine withdrawal (review). *Narcology*. 2021;20(9):61–67. (In Russ.) DOI: 10.25557/1682-8313.2021.09.61-67
14. Titova ON, Kulikov VD. Dynamics of asthma morbidity among adult population Petersburg. *Medical alliance*. 2017;(1):59–67. (In Russ.)
15. Titova ON, Kulikov VD. Bronchial asthma incidence and mortality dynamics in adult population of the North-Western Federal District. *Medical alliance*. 2021;9(3):31–39. (In Russ.) DOI: 10.36422/23076348-2021-9-3-31-39
16. Titova ON, Kulikov VD. Morbidity and mortality from respiratory diseases adult population of St. Petersburg. *Medical alliance*. 2019;7(3):42–48. (In Russ.)
17. Chernyak BA, Ivanov AF. Clinical and functional features of the evolution of bronchial asthma in young patients, who suffer with the disease from childhood. *Siberian medical journal*. 2013;(6):69–82. (In Russ.)
18. National Guideline Centre. *Asthma: diagnosis and monitoring of asthma in adults, children and young people*. 2017. 323 p.
19. Global Initiative for Asthma [Internet]. Global strategy for asthma management and prevention / updated 2020 [cited 11 March 2023]. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04–1-wms.pdf
20. Klok T, Kaptein AA, Brand PLP. Non-adherence in children with asthma reviewed: The need for improvement of asthma care and medical education. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(3):197–205. DOI: 10.1111/pai.12362
21. Koster ES, Philbert D, Winters NA, Bouvy ML. Adolescents' inhaled corticosteroid adherence: the importance of treatment perceptions and medication knowledge. *J Asthma*. 2015;52(4):431–437. DOI: 10.3109/02770903.2014.979366
22. Withers AL, Green R. Transition for adolescents and young adults with asthma. *Front Pediatr*. 2019;7:301–308. DOI: 10.3389/fped.2019.00301

◆ Информация об авторах

**Зоя Васильевна Нестеренко* — д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9522-897X;
e-mail: zvnesterenko@gmail.com

Ольга Васильевна Лагно — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 9224-1411;
e-mail: olga1526@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

**Zoia V. Nesterenko* — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propediatrics Childhood Diseases with a Course of care for Patients General Care. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9522-897X;
e-mail: zvnesterenko@gmail.com

Olga V. Lagno — MD, PhD, Associate Professor, Department of Propediatrics Childhood Diseases with a Course of Care for Patients General Care. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 9224-1411; e-mail: olga1526@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ. ФАБРИКА ПРОЦЕССОВ

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ — ЭТО:

- ✓ знание инструментов бережливого производства, особенно для организаторов здравоохранения,
- ✓ возможность использования бережливых технологий в медицинской практике,
- ✓ повышение квалификации руководителей медицинских организаций, врачей, среднего медицинского персонала по вопросам бережливого производства в здравоохранении.

Категория обучающихся:

руководители медицинских организаций, врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 25.

Стоимость обучения: 10 300 рублей.

Место проведения:

Учебный центр «бережливых технологий» Педиатрического университета.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmafpk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14279-91
Обзорная статья

РОЛЬ ДЕРМАТОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

© С.А. Кулева [1, 2], Р.И. Хабарова [2]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Кулева С.А., Хабарова Р.И. Роль дерматоскопии в диагностике новообразований кожи у детей и подростков // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 79–91. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14279-91

Несмотря на достигнутые успехи в дерматоонкологии, появляющиеся сведения о естественном невогенезе пигментных образований кожи, эволюционных и морфологических особенностях у пациентов детского возраста все еще редки в медицинской литературе. Клинический осмотр, или осмотр «невооруженным глазом», новообразования кожи несет определенную диагностическую информативность, которая значительно уступает исследованию с применением эпилюминисцентного микроскопа, что подтверждено рядом опубликованных работ отечественных и зарубежных авторов. Дерматоскопическое исследование новообразований кожи — неинвазивный высокоинформативный диагностический метод, в настоящее время все чаще используемый в клинической практике детских онкодерматологов. Эта безболезненная методика идеально подходит для первичного анализа морфологического паттерна поражения кожи меланоцитарного или иного генеза с распознаванием патогномоничных структурных включений, оценкой рисков малигнизации и определением тактики ведения пациентов детского возраста. Необходимость дифференциальной диагностики спектра новообразований кожи диктует тенденцию к усовершенствованию методов исследования и возраст-адаптированному подходу, в связи с чем метод микроскопии кожи можно отнести к методу выбора среди существующих на сегодняшний день. В работе представлены история метода, его диагностическая информативность и подробные морфологические характеристики различных меланоцитарных новообразований кожи у детей и подростков.

Ключевые слова: дерматоскопия; дети; новообразования кожи.

Поступила: 22.02.2023 **Одобрена:** 17.03.2023 **Принята к печати:** 28.04.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14279-91
Review Article

THE ROLE OF DERMATOSCOPY IN SKIN NEOPLASMS DIAGNOSTICS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

© Svetlana A. Kulyova [1, 2], Rina I. Khabarova [2]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, st. Pesochny, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kulyova SA, Khabarova RI. The role of dermatoscopy in skin neoplasms diagnostics in children and adolescents. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(2):79–91. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14279-91

Information about the natural nevogenesis of pigmented skin lesions, evolutionary and morphological features in pediatric patients is still rare in the medical literature despite the progress in dermatooncology. Clinical examination or analysis with the “naked eye” of skin neoplasms carries a certain diagnostic information content. However, this method is much less informative compared to the use of an epiluminescent microscope. Dermoscopy of skin neoplasms is a non-invasive highly informative diagnostic method. Nowadays, the technique is widely used in the clinical practice of pediatric onco-dermatologists. This painless diagnosis is ideal for a primary analysis of the morphological picture melanocytic or other skin neoplasms, malignancy risk assessment and determining the tactics of managing pediatric patients. The necessity for differential diagnosis the spectrum of skin neoplasms dictates a trend towards improving research methods and an age-adapted approach. The method of skin microscopy can be attributed to the methods of choice among those currently available. The history of method, diagnostic informativeness and detailed morphological characteristics of melanocytic skin neoplasms in children and adolescents are presented.

Keywords: dermatoscopy; children; skin tumors.

Received: 22.02.2023 **Revised:** 17.03.2023 **Accepted:** 28.04.2023

На сегодняшний день, несмотря на достигнутые успехи в дерматоонкологии, появляющиеся сведения о естественном невогенезе пигментных образований кожи, эволюционных и морфологических особенностях у пациентов детского возраста все еще редки в медицинской литературе.

Клинический осмотр, или осмотр «невооруженным глазом», новообразования кожи несет определенную диагностическую информативность, которая значительно уступает исследованию с применением эпилюминисцентного микроскопа, что подтверждено рядом печатных работ отечественных и зарубежных авторов [1, 3, 4].

Дерматоскопическое исследование новообразований кожи — неинвазивный высокоинформативный диагностический метод, в настоящее время все чаще используемый в клинической практике детских онкодерматологов. Безболезненная методика идеально подходит для оценки поражения кожи меланоцитарного или иного генеза у детей и подростков.

Частота встречаемости пигментных образований кожи у детей и подростков достигает примерно 90 %, число элементов разнится от единичных до нескольких десятков. Потенциал злокачественности их крайне низкий, о чем, в свою очередь, говорит частота диагностированной препубертатной и пубертатной меланомы кожи, удельный вес которой в структуре онкологической патологии детского возраста не превышает 0,5 %.

Структурно новообразования кожи у детей как врожденного, так и приобретенного генеза крайне разнообразны, и в ряде случаев дифференциальная диагностика становится затруднительной и требует корректного распознавания патогномоничных морфологических паттернов элемента путем эпилюминисцентной микроскопии. Благодаря высокой диагностической информативности метод позволяет на этапе первичного осмотра оценить природу патологии, риск злокачественности и определить тактику лечения пациента [22, 23, 26].

Методика дерматоскопического исследования представляет собой неинвазивную манипуляцию с использованием ручного дерматоскопа с 10–20-кратным увеличением. Исследуемая область освещается встроенной в дерматоскоп галогеновой лампой. Нижнее стекло дерматоскопа прикладывается к исследуемому участку кожи с небольшим давлением во избежание попадания пузырьков воздуха между инструментом и новообразованием [16, 25].

При более подробном рассмотрении клинических и дерматоскопических характеристик большинство врожденных меланоцитарных невусов малого и среднего размера довольно однородны, в то время как гигантские невусы чаще представлены неоднородной «островковой» структурой. Во врожденных невусах присутствуют комбинации двух основных дерматоскопических паттернов — ретикулярного и глобулярного; невусы с ретикулярной структурой наиболее часто локализуются на нижних конечностях, глобулярная структура присуща образованиям на коже головы, шеи и туловища. Другие дерматоскопические паттерны, наблюдаемые при врожденных невусах, включают в себя милиа-подобные кисты, гипертрихоз и перифолликулярные изменения пигмента, в 2/3 случаев в структуре образования визуализируются сосудистые включения в виде запятой, точечных и змеевидных сосудов [2, 29].

Приобретенные меланоцитарные невусы в большей степени представлены ретикулярной сетью с центральным или периферическим расположением и появлением участка гиперпигментации; также возможна глобулярная структура приобретенного невуса с тенденцией к рассеиванию и регрессу глобул по периферии [35].

Голубые невусы — доброкачественные новообразования кожи дермального происхождения. Дерматоскопические особенности обычных голубых невусов довольно специфичны — однородная сине-серая (аспидная), четко очерченная пигментация, которая является диффузной и бесструктурной. При наличии таких структур, как глобулы, или различных окрасок образования требуется проведение дифференциальной диагностики между злокачественным процессом или комбинированным невусом [12, 25, 30].

Пятнистый лентигинозный невус — участок гиперпигментации, на фоне которого расположены более темные пятна или папулы. Образование носит название «сад меланоцитов», так как внутри него возможно развитие многих типов меланоцитарной пролиферации, включая Шпиц-невусы, голубые, сложные, интрадермальные невусы и меланому кожи [9].

Невус Шпиц/Рида — редкий вариант меланоцитарных невусов с особым клинико-гистологическим поведением, впервые упомянутый в литературе Софи Шпиц в 1948 г. Исследователь описала эти невусы как «детскую или ювенильную меланому», но позже элементы были охарактеризованы как доброкачественные образования. Данный вид невусов очень редко встречается в детском возрасте. Типичной его локализацией становится кожа лица, шеи и конечностей, хотя возможно его расположение на других участках кожного покрова [15, 28]. Клинический осмотр всегда до-

полняется дерматоскопическим, сложность которого определяется нередко наличием у невуса черт меланомы кожи со шпицоидными проявлениями, имитирующими разновидности Щпиц-невуса. Как правило, атипичность дерматоскопической картины не подтверждается при патоморфологическом исследовании, однако не исключены случаи гиподиагностики предпубертатной меланомы, течение которой в детском возрасте носит сверхагрессивный характер [28].

Шпиц-невусы — это обычно одиночные поражения, локализующиеся на голове и шее (37 %), нижних конечностях (28 %); они могут быть представлены в двух основных вариантах — амеланотическом и пигментированном. У детей шпицоидный невус в большинстве случаев возникает в виде быстро растущих папул от розового до красноватого цвета; у взрослых чаще наблюдаются папулы или бляшки от коричневого до черного цвета на туловище или нижних конечностях [13, 23, 28].

Дерматоскопическая картина невуса Шпиц обладает характерными особенностями и может включать такие паттерны, как атипичная ретикулярная сеть, атипичные глобулы, «звездообразная вспышка», многокомпонентный узор [8, 18]. Архетипический паттерн невуса Шпиц — феномен «звездообразования» — наблюдается, по крайней мере, в половине случаев. Около 22 % Шпиц-невусов имеют диффузную глобулярную структуру и выраженно серо-голубую центральную пигментацию. Неравномерное распределение цвета, структуры, включения по типу «белой-голубой вуали» могут быть выявлены в 25 % случаев шпицоидных образований. Классический розовый Шпиц-невус дерматоскопически в подавляющем числе случаев представлен сосудистым компонентом [15, 24, 33].

Для 80 % невусов с ореолом депигментации (гало-невусы) наиболее характерными дерматоскопическими структурами являются глобулы или гомогенный рисунок в центре образования. Светло-коричневая и розовая центральная область с пунктирными сосудами иногда визуализируется в полностью регрессировавших невусах [34].

Необходимость дифференциальной диагностики спектра меланоцитарных новообразований кожи диктует тенденцию к усовершенствованию методов исследования и возраст-адаптированному подходу, в связи с чем метод микроскопии кожи можно отнести к методу выбора среди существующих на сегодняшний день [27].

История метода эпилюминесцентной микроскопии кожи берет свое начало в 1663 г., когда исследователь J. Kolhaus впервые использовал микроскоп в исследовании кровеносных сосудов ногтевого ложа. Спустя два века, в 1879 г., идея была применена C. Hueter для детального изучения кровеносных капилляров нижней губы [4].

В 1878 г. E. Abbe и C. Zeiss предложили метод микроскопии с иммерсионным маслом, который в 1893 г. был трансформирован в микроскопию кожи по P. Unna, установившего, что верхние слои эпидермиса препятствуют проникновению света в дерму [4].

В 1892 г. H. Greenough модифицировал бинокулярный микродерматоскоп, представив его в виде двух раздельных окуляров и объективов, расположенных под углом 140°. Этот прибор позволял осматривать поверхность кожи с 10–172-кратным увеличением [11].

Первое подробное описание микроскопии кожи сделал J. Saphier, который в 1920 г. ввел термин «дерматоскопия». Свой научно-практический опыт, накопленный в клиниках Вены и Мюнхена, ученый в 1920–1921 гг. представил в ряде научных статей, в которых был впервые описан бинокулярный микродерматоскоп и сделаны первые упоминания о морфологических структурах меланоцитарных образований кожи, таких как пигментная сеть и глобула [11].

В 50-х годах XX в. L. Goldman продолжил дальнейшее усовершенствование метода поверхностной эпилюминесцентной микроскопии кожи, был проведен анализ использования данной диагностической методики при дерматозах и опухолях кожи. L. Goldman разработал и применил несколько приборов собственного производства для диагностики меланоцитарных невусов и меланомы кожи [31].

В 1987 г. группа ученых во главе с H. Pehamberger представила первый дифференциально-диагностический алгоритм (pattern analysis), основанный на изучении дерматоскопических признаков доброкачественных и злокачественных пигментированных опухолей кожи. В процессе исследования определены основные и дополнительные дерматоскопические признаки пигментированных новообразований кожи, которые были сопоставлены с данными морфологического исследования операционного материала [35].

В 1994 г. W. Stolz с другими исследователями на основе клинического правила ABCD разработали дерматоскопический дифференциально-диагностический алгоритм для диагностики меланомы кожи. Был проведен статистический анализ 31 дерматоскопического критерия при исследовании 157 доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований кожи. В результате каждому признаку (асимметрия, границы новообразования, цвет, дермоскопические структуры) было при-

своено определенное количество баллов, которое необходимо было умножить на соответствующий коэффициент. Правило приведено ниже [16].

При суммировании относительных единиц каждого признака определяется общее количество баллов (Total Dermoscopy Score — TDS). Если сумма относительных единиц превышает 5,45, то точность диагностики меланомы составляет 92,2 % [21].

Таким образом, современное усовершенствованное дерматоскопическое исследование открывает новые возможности в дифференциальной диагностике меланоцитарных новообразований кожи. Однако для правильной оценки диагностических параметров, которые входят в pattern analysis и дерматоскопическое правило ABCD, требуются специальная подготовка и многолетний клинический опыт по использованию метода дерматоскопии в онкодерматологии. В связи с этим в 1996 г. S. Menzies разработал новый дерматоскопический алгоритм, который с успехом может быть использован как начинающими, так и многоопытными специалистами. Были изучены 72 признака при проведении дерматоскопии 62 меланом кожи и 159 клинически атипичных доброкачественных пигментных новообразований кожи. При статистическом анализе данных были выявлены 11 значимых дерматоскопических признаков, на основе которых разработан 11-позиционный тест S. Menzies, представленный ниже [30].

Все признаки могут быть выявлены при проведении стандартной дерматоскопии. Отсутствие отрицательных критериев и наличие ≥1 положительного критерия являются диагностически значимыми для меланомы. Чувствительность и специфичность метода составляют 92 и 71 % соответственно [7].

В 1998 г. представлен дерматоскопический 7-позиционный тест, в основу которого положено рандомизированное исследование 342 меланоцитарных новообразований кожи (117 меланом и 225 клинически атипичных невусов). Дерматоскопические признаки меланомы по G. Argenziano делят на большие и малые [23].

Дерматоскопическое правило ABCD W. Stolz, 1994

Признак	Оценка	Баллы; весовой коэффициент
A — асимметрия	Отсутствие асимметрии (0). Асимметрия по одной (1) оси или по двум (2) осям. Учитываются цвет, очертания и наличие различных структур	0–2; 1,3
B — границы	Пигментное образование делится на 8 равных частей, подсчитывается число сегментов с резким обрывом пигментных структур (от 0 до 8)	0–8; 0,1
C — распределение цвета	Количество цветов (белый, красный, светло-коричневый, темно-коричневый, голубой/серый, черный)	1–6; 0,5
D — дерматоскопические структуры	Пигментная сеть, глобулы, точки, бесструктурная зона / бело-голубая вуаль, псевдоподии	1–5; 0,5

11-позиционный тест S. Menzies, 1996

Признак	Характеристика
Негативные признаки	• Симметрия пигментации; • один цвет
Позитивные признаки	• Бело-голубая вуаль; • множественные коричневые точки; • псевдоподии; • радиальные полоски; • шрамоподобная депигментация; • периферические черные точки и глобулы; • множественные цвета (5–6); • множественные голубые/серые точки; • утолщенная сеть

7-позиционный тест G. Argenziano, 1998

Критерии	Характеристика	Баллы
Большие	• Атипичная пигментная сеть;	2
	• бело-голубая вуаль;	2
	• атипичный сосудистый рисунок	2
Малые	• Неравномерные полосы;	1
	• неравномерная пигментация;	1
	• неравномерные точки / глобулы;	1
	• признаки спонтанной регрессии	1

При сумме баллов равной 3 и более чувствительность и специфичность диагностики меланомы кожи составляют 95 и 75 % соответственно.

В литературе представлен ряд исследований, цель которых состояла в оценке роли поверхностной микроскопии в дифференциальной диагностике меланоцитарных новообразований кожи [10, 14].

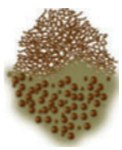
Эволюционные изменения меланоцитарных новообразований кожи отражены в работе сотрудников кафедры дерматовенерологии университета Безмиалема Вакифа, описывающей четырехлетний опыт динамического дерматоскопического наблюдения за 100 пациентами с пигментными поражениями кожи. Суммарное число невусов составило 504. Наиболее распространенными дерматоскопическими паттернами были следующие: гомогенный (n = 193; 38,3 %), глобулярный (n = 92; 18,3 %), ретикулярный (n = 86; 17,1 %), глобулярно-гомогенный (n = 78; 15,5 %), ретикулярно-гомогенный (n = 48; 9,5 %), ретикулярно-глобулярный (n = 1; 0,2 %), по типу булыжной мостовой (n = 6; 1,2 %). При дерматоскопическом анализе пигментные поражения ретикулярной структуры коррелировали с пограничными типами невусов, в то время как глобулярный рисунок определялся в элементах эпидермо-дермальной природы [11].

В 2013 г. в журнале «Pediatric Dermatology» опубликован обзор на тему «Дерматоскопия в практике детского дерматолога», в котором была отмечена высокая информативность поверхностной микроскопии кожи в качестве метода дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований кожи [17].

Представлены варианты доброкачественного паттерна меланоцитарных новообразований кожи, не требующие верификации. Пациентам с подобными элементами целесообразен динамический дерматоскопический контроль [17].

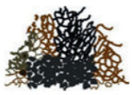
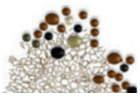
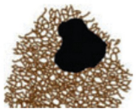
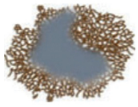
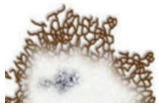
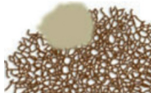
Основные дерматоскопические паттерны доброкачественных меланоцитарных новообразований кожи

Дерматоскопическая структура	Характеристика
Ретикулярная сеть	Рассеянная однородная сеть с равномерной толщиной и цветом линий. Отверстия сети имеют относительно одинаковый размер. Сеть имеет тенденцию к исчезновению по периферии
Неоднородная ретикулярная сеть	Сеть с однородной толщиной и цветом линий, но не является непрерывной вследствие наличия однородных бесструктурных зон
Периферическая сеть с центральной гипопигментацией	Относительно однородная сеть на периферии поражения с центральной однородной и гипопигментированной бесструктурной областью
Периферическая сеть с центральной гиперпигментацией	Относительно однородная сеть на периферии поражения с центральным однородным и гиперпигментированным пятном

Дерматоскопическая структура	Характеристика
Глобулы	Глобулы одинаковой формы, размера и цвета симметрично распределены по всему поражению
Периферическая ретикулярная сеть с глобулами в центре	Относительно однородная сеть на периферии поражения с центральными глобулами
Периферические глобулы с ретикулярной сетью / однородной зоной в центре	Центральный ретикулярный или однородный компонент, однородные глобулы по периферии
Однородная коричневая, желто-коричневая или синяя пигментация	Диффузная бесструктурная зона коричневого / желто-коричневого / синего цвета
 Двухкомпонентность	Поражения, состоящие из двух разных паттернов (ретикулярно-глобулярный, ретикулярный или глобулярный). Половина поражения имеет один рисунок, вторая половина — другой
Мультикомпонентность	Симметрично расположенные глобулы, сеть, пятна, точки, вуаль, структуры регресса, бесструктурные области (необходимо наличие трех или более из них)
«Звездная вспышка»	Полосы по периметру поражения в виде «звездной вспышки», окружающие гомогенную гиперпигментированную область

Структуры, отличающиеся от доброкачественных, особенно с присутствием характерных признаков малигнизации, специфических для меланомы, являются показанием для выполнения биопсии образования с патоморфологической верификацией. Атипичные паттерны представлены ниже [17].

Атипичные дерматоскопические паттерны меланоцитарных новообразований кожи

Дерматоскопическая структура	Описание
 Атипичная пигментная сеть	Сеть из коричневых линий с расширенными, утолщенными или затемненными участками, возможен резкий обрыв на периферии
Полосы	Линейные и радиально ориентированные пигментированные выступы, локально расположенные на периферии поражения
Негативная пигментная сеть	Гипопигментированные линии, образующие сеть, и темные области, заполняющие «дыры»
Кристаллические структуры	Тонкие белые блестящие линии, обычно организованные ортогонально, видимые только при дерматоскопии в поляризованном свете
 Атипичные точки и глобулы	Темные круглые или овальные структуры различной формы, размера, цвета и распределения внутри поражения
 Нецентрально расположенное пятно	Темные участки диффузной пигментации неправильной формы, острые края или эксцентричные участки
 Сине-белые структуры над возвышениями	Бело-синие области, расположенные над приподнятыми или утолщенными участками поражения
 Зоны регресса	Шрамовидные области и/или зернистость на плоских или тонких участках поражения в виде сине-белой вуали
Атипичные сосудистые структуры	Молочно-красные области и точечные, линейные или скрученные красные сосуды разного размера
 Периферические коричневые бесструктурные области	Периферически расположенные светло-коричневые или коричневые участки различной формы без заметных структур

Тенденция в использовании методов диагностики злокачественных опухолей кожи у детей отражена в обзоре американских исследователей, опубликованном в 2020 г. изданием «Current opinion» [32].

Злокачественные опухоли кожи у пациентов детского возраста, как крайне редкая патология, обладают исключительными эпидемиологическими, клиническими особенностями. Корректная диагностика злокачественного процесса у юных пациентов требует использования специфических, адаптированных для данной возрастной категории критериев. Рядом исследований доказано, что педиатрическая меланома, как правило, представлена амеланотичным пятном или узловым элементом телесного, розового, красноватого цветов, характеризуется более высокой гистопатологической стадией и большей глубиной по Бреслоу по сравнению с меланомой кожи у взрослых. Базальноклеточная карцинома, плоскоклеточный рак кожи у детей тесно связаны с генетическими аберрациями и иммуносупрессией как наследственного, так и ятрогенного генеза [5, 32].

Меланома, проявляющаяся в детстве, имеет важные клинические и дерматоскопические отличия по сравнению с меланомой, диагностированной в подростковом возрасте, и обе должны оцениваться иначе, чем у взрослых [6, 20].

В 2013 г. группой американских ученых (Сан-Франциско, США) в оригинальной работе впервые было представлено модифицированное правило ABCDE, адаптированное для пациентов детского возраста. Когорта пациентов составила 70 человек (60 меланом, 10 опухолей неоднозначного гистологического подтипа). Авторы применили консервативные пороговые значения для определения субъектов препубертатного (10 лет и менее) и пубертатного (11–19 лет) периодов в соответствии с нормативными значениями. В группу А были включены пациенты препубертатного возраста ($n = 19$), в группу В — от 11 до 19 лет ($n = 51$). Помимо дерматоскопической картины проанализированы фенотип кожного покрова по Фитцпатрику, раса, история болезни, предполагаемые факторы риска развития меланомы (диспластические или многочисленные меланоцитарные невусы, фенотип, чувствительный к солнечному свету, семейный анамнез меланомы, дефекты репарации ДНК, иммуносупрессия, ультрафиолетовое излучение и злокачественные новообразования в анамнезе) [19]. Модифицированное правило представлено ниже.

Правило ABCDE K.M. Cordoro et al., 2013

Признак	Правило ABCDE
A	Амеланоз
B	Кровоточивость, папулонодулярные поражения
C	Однородность цвета
D	*De novo*, любой диаметр
E	Эволюция

По результатам исследования авторами отмечено, что общепринятые критерии ABCD охватывают менее половины клинических характеристик меланом у детей младшего возраста и менее 60 %, наблюдаемых у детей старшей возрастной категории [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на вариабельность дерматоскопического паттерна меланоцитарные новообразования кожи детского возраста имеют, как правило, доброкачественный патоморфологический потенциал.

Отчетливо прослеживаемые эволюционные трансформации невусов требуют тщательного дифференциально диагностического подхода с пониманием возможной этапной невогенетической атипии и риска злокачественности того или иного морфологического варианта.

Принимая во внимание юный возраст пациентов, метод дерматоскопии, как неинвазивной диагностики, стоит отнести к методу выбора среди существующих на сегодняшний день неинвазивных методик.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горланов И.А., Леина Л.М., Милявская И.Р., и др. Эпидермальные невусы и синдромы эпидермальных невусов в практике педиатра (обзор литературы) // Педиатр. 2022. Т. 13, № 6. С. 73–84. DOI: 10.17816/PED13673-84
2. Дорошенко М.Б., Утяшев И.А., Демидов Л.В., Алиев М.Д. Клинические и биологические особенности гигантских врожденных невусов у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. Т. 95, № 4. С. 50–56.
3. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Акимов В.Г. Кожные и венерические заболевания. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 544 с.
4. Соколов Д.В., Махсон А.Н., Демидов Л.В., и др. Дерматоскопия (эпилюминесцентная поверхностная микроскопия): *in vivo* диагностика меланомы кожи // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 5. С. 63–67.
5. Халфиев И.Н., Пузырев В.Г., Музаффарова М.Ш., и др. Динамика показателей онкологической заболеваемости в условиях антропотехногенного прессинга // Медицина и организация здравоохранения. 2022. Т. 7, № 3. С. 44–51. DOI: 10.56871/4623.2022.98.11.006
6. Abbasi N.R., Shaw H.M., Rige D.S., et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria // JAMA. 2004. Vol. 292, No. 22. P. 2771–2776. DOI: 10.1001/jama.292.22.2771
7. Argenziano G., Soyer H.P., Chimenti S., et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet // J Am Acad Dermatol. 2003. Vol. 48, No. 5. P. 679–693. DOI: 10.1067/mjd.2003.281
8. Argenyi Z.B. Dermoscopy (epiluminescence microscopy) of pigmented skin lesions. Current status and evolving trends // Dermatol Clin. 1997. Vol. 15, No. 1. P. 79–95. DOI: 10.1016/S0733-8635(05)70417-4
9. Brown A., Sawyer J.D., Neumeister M.W. Spitz Nevus: Review and update // Clin Plast Surg. 2021. Vol. 48, No. 4. P. 677–686. DOI: 10.1016/j.cps.2021.06.002
10. Buch J., Criton S. Dermoscopy saga — a tale of 5 centuries // Indian J Dermatol. 2021. Vol. 66, No. 2. P. 174–178. DOI: 10.4103/ijd.IJD_691_18
11. Cengiz F.P., Ylmaz Y., Emiroglu N., Onsun N. Dermoscopic evolution of pediatric nevi // Ann Dermatol. 2019. Vol. 31, No. 5. P. 518–524. DOI: 10.5021/ad.2019.31.5.518
12. Cesare A.D., Sera F., Gulia A., et al. The spectrum of dermatoscopic patterns in blue nevi // J Am Acad Dermatol. 2012. Vol. 67, No. 2. P. 199–205. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.08.018
13. Dika E., Neri I., Alessandro Fanti P., et al. Spitz nevi: diverse clinical, dermatoscopic and histopathological features in childhood // J Germ Soc Dermatol. 2017. Vol. 15, No. 1. P. 70–75. DOI: 10.1111/ddg.12904
14. Dolianitis C., Kelly J., Wolfe R., Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions // Arch Dermatol. 2005. Vol. 141, No. 8. P. 1008–1014. DOI: 10.1001/archderm.141.8.1008
15. Ferrara G., Gianotti R., Cavicchini S., et al. Spitz nevus, Spitz tumor, and spitzoid melanoma: a comprehensive clinicopathologic overview // Dermatol Clin. 2013. Vol. 31, No. 4. P. 589–598. DOI: 10.1016/j.det.2013.06.012
16. Johr H. Dermoscopy: alternative melanocytic algorithms — the ABCD rule of dermatoscopy, Menzies scoring method, and 7-point checklist // Clin Dermatol. 2002. Vol. 20, No. 3. P. 240–247. DOI: 10.1016/S0738-081X(02)00236-5
17. Haliasos E.C., Kerner M., Jaimes N., et al. Dermoscopy for the pediatric dermatologist. Part III: dermoscopy of melanocytic lesions // Pediatr Dermatol. 2013. Vol. 30, No. 3. P. 281–293. DOI: 10.1111/pde.12041
18. Harms K.L., Lowe L., Fullen D.R., Harms P.W. Atypical Spitz tumors: a diagnostic challenge // Arch Pathol Lab Med. 2015. Vol. 139, No. 10. P. 1263–1270. DOI: 10.5858/arpa.2015-0207-RA
19. American Academy of Dermatology Ad Hoc Task Force for the ABCDEs of Melanoma; Tsao H., Olazagasti J.M., Cordoro K.M., et al. Early detection of melanoma: reviewing the ABCDEs // J Am Acad Dermatol. 2015. Vol. 72, No. 4. P. 717–723. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.01.025
20. Hollander A.W. Development of dermatopathology and Paul Gerson Unna // J Am Acad Dermatol. 1986. Vol. 15, No. 4. P. 727–734. DOI: 10.1016/S0190-9622(86)80116-5
21. Lallas A., Zalaudek I., Argenziano G., et al. Dermoscopy in general dermatology // Dermatol Clin. 2013. Vol. 31, No. 4. P. 679–694. DOI: 10.1016/j.det.2013.06.008
22. Micali G., Lacarrubba F., Massimino D., Schwartz R.A. Dermatoscopy: alternative uses in daily clinical practice // J Am Acad Dermatol. 2011. Vol. 64, No. 6. P. 1135–1146. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.03.010
23. Micalli G., Lacarruba F. Dermatoscopy: instrumental update // Dermatol Clin. 2018. Vol. 36, No. 4. P. 345–348. PMID: 30201143. DOI: 10.1016/j.det.2018.05.001

24. Miteva M., Lazova R. Spitz nevus and atypical spitzoid neoplasm // Semin Cutan Med Surg. 2010. Vol. 29, No. 3. P. 165–173. DOI: 10.1016/j.sder.2010.06.003
25. Murali R., McCarthy S.W., Scolyer R.A. Blue nevi and related lesions: a review highlighting atypical and newly described variants, distinguishing features and diagnostic pitfalls // Adv Anat Pathol. 2009. Vol. 16, No. 6. P. 365–382. DOI: 10.1097/PAP.0b013e3181bb6b53
26. Moustafa D., Neale H., Hawryluk E.B. Trends in pediatric skin cancer // Curr Opin Pediatr. 2020. Vol. 32, No. 4. P. 516–523. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000917
27. Olsson L., Levit G., Hossfeld U. Evolutionary developmental biology: its concepts and history with a focus on Russian and German contributions // Naturwissenschaften. 2010. Vol. 97, No. 11. P. 951–969. DOI: 10.1007/s00114-010-0720-9
28. Pedrosa A.F., Lopes J.M., Azevedo F., Mota A. Spitz/Reed nevi: a review of clinical-dermatoscopic and histological correlation // Dermatol Pract Concept. 2016. Vol. 6, No. 2. P. 37–41. DOI: 10.5826/dpc.0602a07
29. Pehamberger H., Binder M., Steiner A., Wolff K. *In vivo* epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma // J Invest Dermatol. 1993. Vol. 100, No. 3. P. 356–362. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12470285
30. Pellacani G., Grana C., Seidenari S. Algorithmic reproduction of asymmetry and border cut-off parameters according to the ABCD rule for dermoscopy // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006. Vol. 20, No. 10. P. 1214–1219. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01751.x
31. Rosendahl C. Dermatoscopy in general practice // Br J Dermatol. 2016. Vol. 175, No. 4. P. 673–674. DOI: 10.1111/bjd.14609
32. Schweizer A., Fink C., Bertlich I., et al. Differentiation of combined nevi and melanomas: case-control study with comparative analysis of dermoscopic features // J Germ Soc Dermatol. 2020. Vol. 18, No. 2. P. 111–118. DOI: 10.1111/ddg.14019
33. Sinz C., Tschandl P., Rosendahl C., et al. Accuracy of dermatoscopy for the diagnosis of nonpigmented cancers of the skin // J Am Acad Dermatol. 2017. Vol. 77, No. 6. P. 1100–1109. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.07.022
34. Valdivielso-Ramos M., Roldan D., Alonso S. Verrucous Spitz Nevus // J Pediatr. 2020. Vol. 226. P. 307–308. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.07.035
35. Weyant G.W., Chung C.G., Helm K.F. Halo nevus: review of the literature and clinicopathologic findings // Int J Dermatol. 2015. Vol. 54, No. 10. P. 433–435. DOI: 10.1111/ijd.12843
36. Zalaudek I., Hofmann-Wellenhof R., Kittler H., et al. A dual concept of nevogenesis: theoretical considerations based on dermoscopic features of melanocytic nevi // J Germ Soc Dermatol. 2007. Vol. 5, No. 11. P. 985–991. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2007.06384.x

REFERENCES

1. Gorlanov IA, Leina LM, Milyavskaya IR, et al. Epidermal nevi and epidermal nevus syndromes in pediatric practice. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(6):73–84. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED13673-84
2. Doroshenko MB, Utyashev IA, Demidov LV, Aliev MD. Clinical and biological features of giant congenital nevi in children. *Pediatria n. a. G.N. Speransky*. 2016;95(4);50–56. (In Russ.)
3. Skripkin YuK, Kubanova AA, Akimov VG. *Kozhnye i venericheskie zabolevaniya*. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 544 p. (In Russ.)
4. Sokolov DV, Makhson AN, Demidov LV, et al. Dermatoscopy (epiluminescent superfcial microscopy): *in vivo* diagnosis of skin melanoma (literature review). *Siberian Journal of Oncology*. 2008;(5):63–67. (In Russ.)
5. Khalfiyev IN, Puzyrev VG, Muzaffarova MSh, et al. Dynamics of indicators of malignant neoplasms under the conditions of anthropotechnogenic pressing. *Medicine and health care organization*. 2022;7(3):44–51. (In Russ.) DOI: 10.56871/4623.2022.98.11.006
6. Abbasi NR, Shaw HM, Rige DS, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA*. 2004;292(22):2771–2776. DOI: 10.1001/jama.292.22.2771
7. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(5):679–693. DOI: 10.1067/mjd.2003.281
8. Argenyi ZB. Dermoscopy (epiluminescence microscopy) of pigmented skin lesions. Current status and evolving trends. *Dermatol Clin*. 1997;15(1):79–95. DOI: 10.1016/S0733-8635(05)70417-4
9. Brown A, Sawyer JD, Neumeister MW. Spitz Nevus: Review and update. *Clin Plast Surg*. 2021;48(4):677–686. DOI: 10.1016/j.cps.2021.06.002
10. Buch J, Criton S. Dermoscopy saga — a tale of 5 centuries. *Indian J Dermatol*. 2021;66(2):174–178. DOI: 10.4103/ijd.IJD_691_18
11. Cengiz FP, Ylmaz Y, Emiroglu N, Onsun N. Dermoscopic evolution of pediatric nevi. *Ann Dermatol*. 2019;31(5):518–524. DOI: 10.5021/ad.2019.31.5.518
12. Cesare AD, Sera F, Gulia A, et al. The spectrum of dermatoscopic patterns in blue nevi. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(2):199–205. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.08.018
13. Dika E, Neri I, Alessandro Fanti P, et al. Spitz nevi: diverse clinical, dermatoscopic and histopathological features in childhood. *J Germ Soc Dermatol*. 2017;15(1):70–75. DOI: 10.1111/ddg.12904
14. Dolianitis C, Kelly J, Wolfe R, Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. *Arch Dermatol*. 2005;141(8):1008–1014. DOI: 10.1001/archderm.141.8.1008

15. Ferrara G, Gianotti R, Cavicchini S, et al. Spitz nevus, Spitz tumor, and spitzoid melanoma: a comprehensive clinicopathologic overview. *Dermatol Clin*. 2013;31(4): 589–598. DOI: 10.1016/j.det.2013.06.012
16. Johr H. Dermoscopy: alternative melanocytic algorithms-the ABCD — rule of dermatoscopy, Menzies scoring method, and 7-point checklist. *Clin Dermatol*. 2002;20(3): 240–247. DOI: 10.1016/S0738-081X(02)00236-5
17. Haliasos EC, Kerner M, Jaimes N, et al. Dermoscopy for the pediatric dermatologist. Part III: dermoscopy of melanocytic lesions. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(3):281–293. DOI: 10.1111/pde.12041
18. Harms KL, Lowe L, Fullen DR, Harms PW. Atypical Spitz tumors: a diagnostic challenge. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(10):1263–1270. DOI: 10.5858/arpa.2015-0207-RA
19. American Academy of Dermatology Ad Hoc Task Force for the ABCDEs of Melanoma; Tsao H, Olazagasti JM, Cordoro KM, et al. Early detection of melanoma: reviewing the ABCDEs. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(4): 717–723. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.01.025
20. Hollander AW. Development of dermatopathology and Paul Gerson Unna. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(4): 727–734. DOI: 10.1016/S0190-9622(86)80116-5
21. Lallas A, Zalaudek I, Argenziano G, et al. Dermoscopy in general dermatology. *Dermatol Clin*. 2013;31(4): 679–694. DOI: 10.1016/j.det.2013.06.008
22. Micali G, Lacarrubba F, Massimino D, Schwartz RA. Dermatoscopy: alternative uses in daily clinical practice. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(6):1135–1146. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.03.010
23. Micalli G, Lacarruba F. Dermatoscopy: instrumental update. *Dermatol Clin*. 2018;36(4):345–348. PMID: 30201143. DOI: 10.1016/j.det.2018.05.001
24. Miteva M, Lazova R. Spitz nevus and atypical spitzoid neoplasm. *Semin Cutan Med Surg*. 2010;29(3): 165–173. DOI: 10.1016/j.sder.2010.06.003
25. Murali R, McCarthy SW, Scolyer RA. Blue nevi and related lesions: a review highlighting atypical and newly described variants, distinguishing features and diagnostic pitfalls. *Adv Anat Pathol*. 2009;16(6):365–382. DOI: 10.1097/PAP.0b013e3181bb6b53
26. Moustafa D, Neale H, Hawryluk EB. Trends in pediatric skin cancer. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(4):516–523. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000917
27. Olsson L, Levit G, Hossfeld U. Evolutionary developmental biology: its concepts and history with a focus on Russian and German contributions. *Naturwissenschaften*. 2010;97(11):951–969. DOI: 10.1007/s00114-010-0720-9
28. Pedrosa AF, Lopes JM, Azevedo F, Mota A. Spitz/Reed nevi: a review of clinical-dermatoscopic and histological correlation. *Dermatol Pract Concept*. 2016;6(2): 37–41. DOI: 10.5826/dpc.0602a07
29. Pehamberger H, Binder M, Steiner A, Wolff K. *In vivo* epiluminescence microscopy: improvement of early diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol*. 1993;100(3): 356–362. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12470285
30. Pellacani G, Grana C, Seidenari S. Algorithmic reproduction of asymmetry and border cut-off parameters according to the ABCD rule for dermoscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(10):1214–1219. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2006.01751.x
31. Rosendahl C. Dermatoscopy in general practice. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):673–674. DOI: 10.1111/bjd.14609
32. Schweizer A, Fink C, Bertlich I, et al. Differentiation of combined nevi and melanomas: case-control study with comparative analysis of dermoscopic features. *J Germ Soc Dermatol*. 2020;18(2):111–118. DOI: 10.1111/ddg.14019
33. Sinz C, Tschandl P, Rosendahl C, et al. Accuracy of dermatoscopy for the diagnosis of nonpigmented cancers of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6): 1100–1109. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.07.022
34. Valdivielso-Ramos M, Roldan D, Alonso S. Verrucous Spitz Nevus. *J Pediatr*. 2020;226:307–308. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.07.035
35. Weyant GW, Chung CG, Helm KF. Halo nevus: review of the literature and clinicopathologic findings. *Int J Dermatol*. 2015;54(10):433–435. DOI: 10.1111/ijd.12843
36. Zalaudek I, Hofmann-Wellenhof R, Kittler H, et al. A dual concept of nevogenesis: theoretical considerations based on dermoscopic features of melanocytic nevi. *J Germ Soc Dermatol*. 2007;5(11):985–991. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2007.06384.x

◆ Информация об авторах

**Светлана Александровна Кулева* — д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 3441-4820; e-mail: kulevadoc@yandex.ru

◆ Information about the authors

**Svetlana A. Kulyova* — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Oncology, Children's Oncology and Radiotherapy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 3441-4820; e-mail: kulevadoc@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Информация об авторах

Рина Игоревна Хабарова — детский врач-онколог детского онкологического отделения, аспирант научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: izmozherova@yandex.ru

◆ Information about the authors

Rina I. Khabarova — Pediatric Oncologist of the Children Oncology Department; Postgraduate Student of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods. N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Pesochny, Saint Petersburg, Russia. E-mail: izmozherova@yandex.ru

ЭКО • ВЕКТОР

СЕРТИФИКАТ

319

Настоящим подтверждается, что

ОКСАНА БОРЩ

Успешно прошел(прошла) курс

ПУБЛИКАЦИИ В МЕЖДУНАРОДНЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛАХ

Продолжительность курса 16 ак. часов. В ходе курса слушатели узнали:

- как функционирует современное международное научное издание;
- для чего нужны международные базы данных (Scopus, Web of Science) и как ими пользоваться;
- как выбрать журнал для публикации;
- как подготовить и структурировать материал в соответствии с требованиями журнала;
- как написать убедительное сопроводительное письмо;
- принципы современной научной и публикационной этики;
- как «победить» рецензентов и добиться принятия своей статьи;
- как рецензировать чужие статьи;
- как автоматизировать создание списка литературы;
- как продвигать результаты своего исследования онлайн и офлайн;
- как найти свою нишу и повысить уровень научных исследований.

2020-10-23
Дата

«Академия «Эко-Вектор»

С. А. Афонин

И. Г. Родин

Онлайн курсы

1. **Публикации в международных научных журналах, интеллектуальное право.**
   20 академических часов. Удостоверение гос. образца о повышении квалификации + Сертификат участника.

2. **Публикации в международных научных журналах.**
   16 академических часов. Сертификат участника.

3. **Основы академического письма (на английском языке).**
   10 академических часов. Сертификат участника.

4. **Школа научного редактора, интеллектуальное право.**
   20 академических часов. Удостоверение гос. образца о повышении квалификации + Сертификат участника.

5. **Школа научного редактора.**
   16 академических часов. Сертификат участника.

6. **Статистика в научной публикации.**
   16 академических часов. Сертификат участника.

7. **Запуск и ведение соцсетей для ученого, журнала или научной организации.**
   8 академических часов. Сертификат участника.

8. **Объясняя свою работу: научные коммуникации, презентация, постер.**
   5 академических часов. Сертификат участника.

9. **Искусство публичных выступлений для ученого.**
   3 академических часа. Сертификат участника.

ЭКО • ВЕКТОР

АКАДЕМИЯ «Эко-Вектор»

Курсы

Вебинары

Конференции

Для молодых и опытных ученых

+7(495) 308-83-89 school@ecovector-academy.com
school.ecovector-academy.com

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14293-104
Обзорная статья

ОРГАНИЗАЦИЯ ПИТАНИЯ СТОМИРОВАННОГО ПАЦИЕНТА. ВЫБОР ПИЩЕВОГО СУБСТРАТА

© А.Н. Завьялова, В.П. Новикова, В.И. Орел, М.В. Гавщук, Ю.В. Кузнецова, Л.А. Давлетова, М.М. Аль-Харес

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Завьялова А.Н., Новикова В.П., Орел В.И., Гавщук М.В., Кузнецова Ю.В., Давлетова Л.А., Аль-Харес М.М. Организация питания стомированного пациента. Выбор пищевого субстрата // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 93–104. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14293-104

Для организации питания пациентов с длительной тяжелой дисфагией применяют кормление через искусственный свищ. Гастростомия — наиболее распространенная операция для обеспечения питания при невозможности перорального приема пищи. По данным информационной системы Санкт-Петербургского территориального фонда ОМС, с 01.01.2015 по 20.10.2020 оплачена 2391 операция наложения питательного свища. Выбор пищевого субстрата для кормления стомированного пациента сложен. Ранее использовали протертые диеты из смешанных продуктов, с 2000-го года в крупных стационарах эти диеты стали заменять фирменным энтеральным питанием. Отмечено развитие истощения, вплоть до квашиоркора и саркопении у пациентов, длительно получающих несбалансированную протертую диету. Реалогические свойства блендированной диеты не позволяют вводить ее в гастростому без разведения водой. Закупорка гастростомических трубок в виду густоты питания — одна из частых проблем. Напротив, фирменное энтеральное питание текучее, хорошо сбалансированное по основным пищевым нутриентам, витаминам и минералам, с заданной энергоценностью в малых объемах жидкости. При длительном питании коммерческими смесями развивается дисбиоз кишечника с утратой биоразнообразия микробиоты. В случае кормления пациента блендированным столом микробное биоразнообразие сохраняется, купируется ряд гастроэнтерологических жалоб и аллергия или пищевая непереносимость ингредиентов искусственного питания. Выбор пищевого субстрата для пациента, его комбинация, протертый стол и фирменное питание находятся в стадии изучения.

Ключевые слова: блендерное питание; гастростомия; дисфагия; организация питания; энтеральное питание; микробиом.

Поступила: 21.02.2023 **Одобрена:** 22.03.2023 **Принята к печати:** 28.04.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED14293-104
Review Article

ORGANIZATION OF THE STOMY PATIENT NUTRITION. CHOICE OF FOOD SUBSTRATE

© Anna N. Zavyalova, Valeriya P. Novikova, Vasiliy I. Orel, Maksim V. Gavshchuk, Yuliya V. Kuznetsova, Lola A. Davletova, Milad M. Al-Hares

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Zavyalova AN, Novikova VP, Orel VI, Gavshchuk MV, Kuznetsova YuV, Davletova LA, Al-Hares MM. Organization of the stomy patient nutrition. Choice of food substrate. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(2):93–104. DOI: https://doi.org/10.17816/PED14293-104

Feeding through an artificial fistula is used to organize the nutrition of patients with prolonged severe dysphagia. Gastrostomy is the most common operation to provide nutrition when oral intake is not possible. According to the information system of the St. Petersburg Territorial Compulsory Medical Insurance Fund, from 01.01.2015 to 10.20.2020, 2391 operations of imposing a nutritional fistula were paid. The choice of a food substrate for feeding an ostomy patient is difficult. Previously, pureed diets of mixed products were used; since 2000, in large hospitals, these diets have been replaced by branded enteral nutrition. The development of malnutrition, up to kwashiorkor and sarcopenia, has been noted in patients receiving an unbalanced pureed diet for a long time. The real properties of the blended diet do not allow it to be introduced into the gastrostomy without dilution with water. Blockage of gastrostomy tubes, due to the density of nutrition, is one of the frequent problems of such nutrition. On the contrary, branded enteral nutrition is fluid, well balanced in terms of the main food nutrients, vitamins and minerals, with a given energy value in small volumes of liquid. With long-term nutrition with commercial mixtures, intestinal dysbiosis develops with a loss of microbiota biodiversity. In the case of feeding a patient with a blended table, microbial biodiversity is preserved, a number of gastroenterological complaints and allergies or food intolerances to artificial nutrition ingredients are stopped. The choice of food substrate for the patient, its combination of wiped table and branded food is under study.

Keywords: blender nutrition; gastrostomy; dysphagia; organization of nutrition; enteral nutrition; microbiome.

Received: 21.02.2023 **Revised:** 22.03.2023 **Accepted:** 28.04.2023

ВВЕДЕНИЕ

Наложение искусственного свища на желудок — наиболее распространенная операция для обеспечения питания при невозможности перорального приема пищи. Например, в Великобритании ежегодно накладывают 17 000 чрескожных эндоскопических гастростом (ЧЭГ) [35].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГАСТРОСТОМИИ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

На примере анализа случаев гастростомии Санкт-Петербургского территориального фонда ОМС с 01.01.2015 по 20.10.2020 для коррекции дисфагии у пациентов выполнено 2391 операция по наложению свищей [3, 6]. Наиболее часто использовались лапаротомные гастростомии, которые наложены в 1751 (73,2 %) случае. ЧЭГ выполнена лишь в 640 (26,8 %) случаях наложения искусственного питательного свища.

Гастростомия детям до 18 лет выполнена в 272 случаях. Наиболее часто (190 случаев) детям выполнялись лапаротомные операции, что составило 70 % операций у детей. ЧЭГ установлена только в 82 (30 %) случаях. Причиной гастростомии в первую очередь были неврологические заболевания, приводящие к нарушению акта глотания. Пороки развития, основная причина наложения питательного свища детям первого года жизни, — на втором месте. Механическая дисфагия вследствие патологии пищевода была причиной 1/3 всех случаев постановки гастростомы в грудном возрасте и среди детей раннего детства. У детей большинство гастростом (139; 51,1 %) выполняется на первом году жизни. Летальность в относительных цифрах в этой группе детей ниже, чем у детей старшего возраста [6]. Вероятными причинами этого являются жестко регламентированный способ питания детей первого года жизни адаптированными по возрасту формулами [10, 13] и больший реабилитационный потенциал.

Принятие решения о гастростомии — сложный, многогранный процесс для пациентов, особенно детского возраста. Решение принимает родитель или опекун, и всегда есть надежда, что ребенок научится глотать раньше, чем наступит истощение мускулатуры в структуре тяжелой нутритивной недостаточности и саркопении [26, 48, 49]. Трудности выбора гастростомии, а не регулярного зондового питания описаны во многих работах [1, 41]. Было замечено, что гендерная принадлежность, место возникновения и скорость прогрессирования заболевания вносят свой вклад в принятие решения о гастростомии. При этом после постановки гастростомы ухаживающие за пациентом лица отмечали снижение нагрузки по уходу, улучшение качества жизни, повышение независимости, постоянное участие в социальных мероприятиях и получение контроля над статусом питания [41].

В настоящее время питательный свищ желудка можно наложить различными способами. Традиционные гастростомии через лапаротомию — наиболее травматичны, но сохраняют свою актуальность. Применение лапароскопической техники позволяет уменьшить травматичность и провести дополнительные вмешательства, например, при выраженном желудочно-пищеводном рефлюксе или необходимости интраоперационной диагностики и биопсии тканей для исследования. Наименьшей травматичностью обладают пункционные способы гастростомии под контролем фиброгастроскопии, рентгеноскопии или ультразвуковым наведением [2].

Накопленный опыт позволил специалистам Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (ESPEN) прийти к следующему консенсусу по выбору способа операции: в случаях ожидаемой продолжительности жизни и дисфагии более 6 нед. операцией выбора считается ЧЭГ. При невозможности ЧЭГ рекомендуется использовать чрескожные пункционные методики под рентгенологическим наведением или лапароскопически-ассистированные пункционные гастростомы. Традиционные методы гастростомии рекомендованы при невозможности менее инвазивных вмешательств [9, 11, 56].

ВЫБОР ПИЩЕВОГО СУБСТРАТА

Для лечения легкой и средней степени тяжести дисфагии используются разнообразные варианты загущения пищи [5, 8, 24]. Самые распространенные загустители — камедь и крахмал [5, 8, 24]. На их основе созданы фирменные продукты для нутритивной поддержки пациентов с дисфагией [21, 48, 49].

Однако насколько сложно принимать решение о гастростомии, настолько же сложно принимается решение о выборе пищевого субстрата для кормления в питательную трубку [4, 28]. На протяжении большей части истории человечества врачи использовали протертые смешанные цельные блюда и продукты для пациентов, которые не могут есть через рот. Сохранен блендированный стол и в современных больницах [53]. К XXI в. достижения в области энтерального питания привели к постепенному замещению блендерного питания коммерческими смесями. Внедрение энтерального питания в практику происходило сложно, и до сих пор сильны мнения о ненатуральности

ингредиентов искусственных смесей. Описаны преимущества и недостатки коммерческих формул и блендерного питания [22, 45].

Параллельно с развитием индустрии фирменного питания развивались и варианты гастростомных трубок. Сами питательные трубки стали тонкими (как внешний, так и внутренний диаметр). Фирменные гастростомы подбираются в соответствии с возрастом и массо-ростовыми показателями. Поскольку внутренний диаметр питательной трубки небольшой, через нее сложно полноценно накормить пациента протертым столом. Блендированная пища с общего стола плохо проходит через стому, часто закупоривает трубку и, соответственно, нуждается в разбавлении водой. Пациент получает достаточно жидкости [38], но при этом энергоценность разбавленного блендерного питания и содержание по основным и минорным компонентам резко снижается [20, 55].

По данным метаанализа, проведенного в 2020 г., были определены четыре основных направления исследования, связанных с выбором пищевого субстрата для кормления стомированного пациента [44]: пищевая ценность субстрата для кормления в гастростому; физические свойства или реология и вязкость болюса; клинические результаты; неблагоприятные события или осложнения. Результаты показали несоответствие значений макро- и микроэлементов в блендированной пище по сравнению с коммерческим энтеральным питанием; отсутствие существенных различий между блендерной смесью и коммерческим энтеральным питанием по содержанию жира и белка в рационе. Блендерный стол был дефицитен по энергоценности, по сравнению с коммерческими энтеральными смесями, с общей средней разницей –29,17 ккал/100 мл [$p < 0,05$; 95 % доверительный интервал (ДИ) –51,12...–7,22], и по содержанию углеводов с общей средней разницей –5,32 г/100 мл (95 % ДИ –7,64...–3,00). Существенных различий по содержанию натрия, калия и витамина А не было выявлено между блендерным и коммерческим энтеральным питанием. Содержание кальция, фосфора, магния, цинка, железа и витамина С значительно ниже в блендированной пище ($p < 0,05$). Смешанная блендерная пища показала значительно более высокие уровни ($p < 0,05$) вязкости и осмоляльности, чем коммерческое энтеральное питание. Дефицит макро- и микронутриентов, а также энергоценности в блендированном столе связан с выбором обычных пищевых продуктов, которые необходимо разводить водой для улучшения текучести и возможности введения в тонкий питательный зонд [37, 44]. Мультицентровое исследование M. Folwarski и соавт. [31] подтвердило резкий дефицит не только микронутриентов, но и белка в рационе при переходе на блендированный стол через гастростомическую трубку. Длительный энергетический и нутриентный дефицит приводит к развитию белково-энергетической недостаточности, а в случае с дефицитом белка — к квашиоркору или саркопении [26], что является неблагоприятными клиническими последствиями выбора пищевого субстрата для питания стомированного пациента. На фоне развития белково-энергетической недостаточности и саркопении повышен риск развития сопутствующих заболеваний, продолжительности госпитализации, высокого летального исхода [7, 9, 11]. Для амбулаторного лечения это может увеличить риск повторной госпитализации и высокие расходы на уход за пациентом на дому. Высокая вязкость и осмоляльность блендерного стола по сравнению с коммерческим энтеральным питанием может увеличить риск осложнений, включая закупорку трубки и нарушение доставки питания, воды и лекарств, что имеет значительные последствия для нутритивного статуса пациентов и исходов для здоровья [44].

В течение длительного времени лидировало мнение о необходимости фирменного питания в гастростому как одного из наиболее правильных путей кормления пациента. Энтеральное питание с заданной текстурой — жидкое, текучее, не закупоривает внутренний диаметр трубки, с известным набором белков, жиров, углеводов и калорийностью [7, 9, 11]. Правильно подобранное энтеральное питание решает вопрос полноценной нутритивной поддержки пациента, однако оно более дорогостоящее, чем блендерный стол [12, 14, 30].

Более того, при длительном кормлении специализированными энтеральными смесями, даже при наличии пищевых волокон в нем, пациенты испытывают трудности с дефекацией и запоры становятся частым спутником стомированных пациентов [23, 45]. Последние несколько лет по инициативе пациентов и ухаживающих за ними лиц гастростомное питание стало подвергаться пересмотру. Наравне с фирменным питанием, блендированное питание стало пользоваться успехом [15, 54]. В обзоре 43 исследований по применению смешанных гастростомных диет выявлены пробелы в доказательной базе в отношении влияния смешанного питания на здоровье и благополучие детей и молодых людей до 25 лет. Питательное воздействие смешанных диет до конца не изучено. Знания и взгляды специалистов, занимающихся уходом за теми, кто получает смешанные диеты в гастростому, различаются [19, 25, 42]. В последнее время появился

ряд сообщений об увеличении числа родителей, использующих домашние блендированные смеси для кормления своих детей [22, 51], при этом многие сообщают о положительных эффектах, таких как купирование желудочно-пищеводного рефлюкса, уменьшение запоров и меньшее беспокойство у их детей [23, 45, 50, 52, 54]. I.D. Batsis и соавт. [15] описали перевод 23 стомированных пациентов на блендерное питание сроком на год. До эксперимента 35 % из них получали коммерческие смеси из цельного коровьего молока, 30 % — смеси на основе гидролизатов и 35 % — смеси на основе аминокислот. После смены формулы 65 % получали смешанные диеты домашнего приготовления, 17,5 % — коммерческие смешанные диеты, 17,5 % — комбинацию обеих диет. Средняя продолжительность времени на смешанной диете составила 17 мес. У 95 % пациентов, ранее имевших симптомы со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (рефлюкс), наступило улучшение в течение первых 3 мес. после начала смешанной диеты. У 21 % пациентов во время диеты развились легкие запоры, которые купировались повышенным потреблением воды и/или полиэтиленгликоля [15].

В настоящее время смешанное питание или сочетание блендированного стола с фирменными смесями для энтерального питания в гастростому рассматривается как возможная альтернатива только фирменному питанию. Культурный сдвиг в сторону потребления более естественной диеты, состоящей из цельных продуктов, привел к тому, что в последние годы среди родителей и опекунов возросла популярность использования протертых блюд для кормления через питательный зонд [16–18, 23, 28]. Надо отметить, что и среди медицинского персонала все большую популярность приобретает смешанное или блендированное питание для стомированного пациента. Аргументами за протертый стол стали адаптация диеты к потребностям пациентов (70,9 %) и психологические преимущества (59,2 %) [29, 44, 55]. Большинство врачей и медицинских работников готовы поддерживать применение блендированной пищи для гастростомированного пациента, однако отсутствие доказательной базы и уверенных знаний вызывает сомнения [29, 40]. Ряд национальных опросов утверждает, что более половины стомированных пациентов получают блендированный стол. По данным канадского опроса, 54 % стомированных пациентов получают протертое питание [18, 50].

В проспективном описательном исследовании 433 респондентов, ухаживающих за стомированным ребенком, посредством электронного опроса уточнили отношение к кормлению своих детей блендированной диетой или фирменным энтеральным питанием. Выборку респондентов составили равные доли кормящих протертым и фирменным питанием. В пользу блендерной диеты высказали желание давать цельные продукты — 20,2 %, уменьшить симптомы непереносимости кормления через зонд — 19,7 %, обеспечить семейное питание — 12,2 %, увеличить пероральное потребление — 10,8 %, справиться с аллергией — 5,3 % или отказ от искусственного питания (не нравилась формула) — 19,7 %. Родители сообщали о меньшем количестве симптомов непереносимости кормления через зонд при использовании блендерного стола, а их дети чаще достигали целей роста по сравнению с кормлением смесями. Только половина (49,3 %) родителей, использующих блендерную пищу, обращались к медработникам за рецептами и контролем за кормлением. Основными причинами, по которым родители не использовали блендерную пищу, были отсутствие знаний (50,9 %) или нехватка времени (20,0 %) [39].

К преимуществам блендерного питания следует отнести: сохранение семейного питания и выбор блюд в соответствии с конкретными диетическими потребностями и предпочтениями или с исключением определенных пищевых аллергенов. Натуральные протертые продукты могут принести пользу микробиоте кишечника. В настоящее время проводятся исследования преимуществ пребиотиков и фитонутриентов, содержащихся в фруктах и овощах, которые могут быть частью протертого стола для стомированного пациента. Исследователи отмечают уменьшение симптомов пищевой непереносимости, гастроэзофагеального рефлюкса, рвотных позывов и запоров после перехода на протертый семейный рацион [23, 45]. К трудностям кормления в гастростому блендированным столом относятся трудности с приготовлением пищи вне дома и потребность в специальных блендерах [18]. Барьеры, которые больше всего беспокоили респондентов, включали окклюзию питательных трубок из-за высокой вязкости (59,7 %) [17, 29, 54] и недостаточность питания (47,6 %) [29, 44, 45, 55].

Аргументом против использования блендированной пищи для кормления гастростомного пациента стала микробная обсемененность блендированного стола [30, 44]. Бактериальная контаминация протертой пищи — одна из самых больших проблем [23, 45]. Однако ни одно из исследований не показало клинической корреляции с острой кишечной инфекцией у пациентов [45].

При оценке микробного обсеменения через 2 и 4 ч после приготовления образцов готовой

к употреблению коммерческой полимерной смеси, блендерного питания и питания для детей раннего возраста промышленного приготовления (продуктов прикорма) была обнаружена *Staphylococcus aureus* и/или *Escherichia coli*. При этом общее количество бактерий было значительно ниже допустимых пределов. Отбор проб смесей для кормления на микробиологию сразу после приготовления, через 2 и 4 ч показал допустимые для употребления человеком в пищу результаты. Авторы исследования сделали вывод о допустимости блендерного питания для пациентов с позиции микробной безопасности [39]. Было проведено похожее исследование: пятьдесят участников приготовили блендерную пищу на своих кухнях, используя стандартную процедуру приготовления, чтобы свести к минимуму бактериальное загрязнение. Блендерное питание оценивали на рост аэробных микроорганизмов, *E. coli* и *S. aureus* на исходном уровне, через 24 и 48 ч после приготовления. Ни в одном образце не было обнаружено нулевого количества аэробных микробов; тем не менее в течение 48 ч не наблюдалось существенного увеличения числа микробов. Исходно и через 24 ч в 5 из 50 (10 %) проб число колониеобразующих единиц (КОЕ) было $>10^4$, а через 48 ч — в 6 из 50 (12 %) проб количество КОЕ превышало 10^4. Из 150 подсчетов КОЕ[2] (1,3 %) были чуть выше 10^5 КОЕ/мл. Образцы с концентрацией более 10^4 КОЕ/мл, вероятно, были контаминированы обычными эндоспорообразующими бактериями, обнаруженными в почве, или бактериями в молоке, срок годности которого истек [43]. Независимо от типа энтерального питания, используемого пациентами в домашних условиях, существует риск контаминации.

Блендированная пища может вызвать задержку роста из-за дефицита как макро-, так и микроэлементов. Высокая стоимость полного энтерального питания стомированного пациента также является значительной проблемой не только для родственников [45]. Проведенное в детской больнице Цинциннати исследование показало, что средняя ежедневная стоимость смешанных пищевых продуктов составляет 6,20 долларов США по сравнению с 8,00 долларов США для коммерческих смесей [45, 47]. Похожие выводы о дороговизне полного энтерального питания для пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии сделаны исследователями в Екатеринбурге [12, 14]. Таким образом, выбор питания для кормления стомированного пациента зависит от ежемесячного дохода семьи или обеспеченности стационара специализированным питанием, а также пищевых предпочтений пациента и его семьи [33].

ВЛИЯНИЕ ПИЩЕВОГО СУБСТРАТА НА МИКРОБИОМ ПАЦИЕНТА

Учитывая изменение естественного пассажа пищевого комка из ротовой полости по кишечной трубке, выключение из пищеварения ротовой полости у стомированного пациента, использование искусственного энтерального питания, возможно предположить изменение микробиома в разных отделах желудочно-кишечного тракта. Исследование микробиома проводились неоднократно. В ранних работах использовали культуральные методы [36, 46]. Исследовали биопленки гастростомы у пациентов [34, 36]. Ранее взаимосвязи между изменениями микробиома кишечника и выбором пищевого субстрата не проводили. В последнее время, с развитием генетических методов изучения микробиоты, появились публикации о биоразнообразии микробов в разных отделах кишечной трубки в зависимости от получаемого пищевого субстрата стомированным пациентом.

Методом 16Sp РНК-секвенирования исследовали влияние смешанной энтеральной диеты на состояние кишечного микробиома у детей, получающих питание через гастростому [32]. Более 75 % необходимой энергоценности рациона дети получали фирменным энтеральным питанием, с целью эксперимента в течение месяца были переведены на протертый стол. Калорийность блендированной диеты, по сравнению с фирменным питанием, пришлось увеличить на 50 %. На протертом столе уменьшились гастроэнтерологические жалобы на срыгивание и рвоту, консистенция и частота стула остались неизменными, при этом увеличилась необходимость использования смягчителей стула. Бактериальное разнообразие и богатство образцов микробиоты стула выросло на блендерном питании, а относительная численность *Proteobacteria* снизилась [32]. В другом исследовании микробиома у длительно (6 мес.) питающихся фирменными энтеральными смесями гастростомированных пациентов выявили глубокое дисбиотическое состояние, при котором противовоспалительные таксоны были сильно истощенны (семейства *Clostridiales* из *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*, *Faecalibacterium* spp. и *Gemmiger* spp.) [46], в то время как известные патобионты (*Gammaptoteobacteria* и *Klebsiella*) или новые патогенные микроорганизмы (например, *Synergistales, Cloacibacillu* и *Fusobacterium*) превалировали. Исследователи сделали вывод о значительном влиянии искусственного энтерального питания на таксономический состав кишечной микрофлоры у гастростомированных детей с неврологической патологией. Вероятно, действуют и другие факторы, такие как двунаправленное

взаимодействие между желудочно-кишечными нарушениями и незрелостью центральной нервной системы, использование лекарств и отсутствие физической активности, помимо фактора пищевого субстрата [46].

Исследование динамики маркеров кишечного барьера (зонулина и кальпротектина) у взрослых, перенесших инсульт с дисфагией и зондовым питанием, показал лучшие результаты у пациентов, получающих в течение недели промышленные диеты, обогащенные клетчаткой, по сравнению с пациентами, получающими энтеральное питание без клетчатки. Выбор фирменного энтерального питания для кормления поддерживал статус питания этих пациентов. У пациентов, которых кормили больничным блендированным рационом, наблюдалось снижение количества лимфоцитов, гемоглобина, эритроцитов и повышение концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови, но при этом улучшались маркеры нарушений кишечного барьера. Прием ингибиторов протонной помпы усиливал воспалительный процесс в кишечнике у этой группы пациентов [27]. Таким образом, консенсус в выборе лучшего питания пока не найден.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходим регулярный скрининг нутритивного статуса, гастроэнтерологических симптомов и микробиоты стомированных пациентов, находящихся на искусственном вскармливании, которые используют блендерное питание или заинтересованы в альтернативе кормлению фирменными энтеральными смесями. Медицинским учреждениям необходимо оценить все риски перевода пациента с полного энтерального питания на протертый стол или выбрать смешанный вариант кормления для стомированного пациента. Роль врачей диетологов в персонифицированном подборе смеси блендерного и фирменного энтерального питания очевидна. Необходимы контролируемые исследования в этом направлении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гавщук М.В., Гостимский А.В., Багатурия Г.О., и др. Возможности импортозамещения в паллиативной медицине // Педиатр. 2018. Т. 9, № 1. С. 72–76. DOI: 10.17816/PED9172-76
2. Гавщук М.В., Гостимский А.В., Завьялова А.Н., и др. Эволюция гастростомы в паллиативной медицине // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018. Т. 20, № 4. С. 232–236. DOI: 10.17816/brmma12380
3. Гавщук М.В., Лисовский О.В., Гостимский А.В., и др. Хирургические методы коррекции дисфагии у взрослых паллиативных больных по данным системы ОМС // Медицина и организация здравоохранения. 2021. Т. 6, № 2. С. 21–26.
4. Гостимский А.В., Гавщук М.В., Завьялова А.Н., и др. Особенности нутритивной поддержки и ухода за пациентами с гастростомой // Медицина: теория и практика. 2018. Т. 3, № 2. С. 3–10.
5. Всемирная гастроэнтерологическая организация. Дисфагия. Глобальные практические рекомендации и Каскады. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. 2014. 25 с. Дата обращения: 11.07.2022. Доступ по: https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/dysphagia-russian-2014.pdf
6. Завьялова А.Н., Гавщук М.В., Новикова В.П., и др. Анализ случаев гастростомии у детей по данным системы обязательного медицинского страхования в Санкт-Петербурге // Вопросы диетологии. 2021. Т. 11, № 4. С. 15–22. DOI: 10.20953/2224-5448-2021-4-15-22
7. Завьялова А.Н., Гостимский А.В., Лисовский О.В., и др. Энтеральное питание в паллиативной медицине у детей // Педиатр. 2017. Т. 8, № 6. С. 105–113. DOI: 10.17816/PED86105-113
8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дисфагии // РЖГГК онлайн — www.gastro-j.ru. 2015. № 5. С. 84–93. Дата обращения: 11.07.2022. Доступ по: http://www.gastro.ru/userfiles/R_Disf_2015_5.pdf

9. Луфт В.М., Багненко С.Ф., Щербук Ю.А. Руководство по клиническому питанию. Санкт-Петербург, 2010.
10. Союз педиатров России, Национальная Ассоциация диетологов и нутрициологов, Научный центр здоровья детей РАМН, НИИ питания РАМН. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. 4-е изд., перераб. и доп. / под ред. А.А. Баранова и др. Москва, 2019. 206 с.
11. Хубутия М.Ш. Парентеральное и энтеральное питание. Национальное руководство / под ред. М.Ш. Хубутия, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 800 с.
12. Поляков И.В., Золотухин К.Н., Лейдерман И.Н. Фармакоэкономический анализ эффективности оригинального протокола нутритивной поддержки в хирургическом отделении реанимации и интенсивной терапии // Инфекции в хирургии. 2017. № 1. С. 2–8.
13. Смирнов О.Г., Горбачев В.И., Алейникова Н.Г. Гастроэзофагеальнный рефлюкс у недоношенных детей: стратегия проведения транспилорического питания // Педиатр. 2021. Т. 12, № 4. С. 59–67. DOI: 10.17816/PED12459-67
14. Ярошецкий А.И. Нутритивная поддержка: экономия средств при правильном назначении // Заместитель главного врача. 2016. № 8. С. 60–72.
15. Batsis I.D., Davis L., Prichett L., et al. Efficacy and tolerance of blended diets in children receiving gastrostomy feeds // Nutr Clin Pract. 2020. Vol. 35, No. 2. P. 282–288. DOI: 10.1002/ncp.10406.
16. Bennett K., Hjelmgren B., Piazza J. Blenderized tube feeding: health outcomes and review of homemade and commercially prepared products // Nutr Clin Pract. 2020. Vol. 35, No. 3. P. 417–431. DOI: 10.1002/ncp.10493
17. Bobo E. Reemergence of blenderized tube feedings: exploring the evidence // Nutr Clin Pract. 2016. Vol. 31, No. 6. P. 730–735. DOI: 10.1177/0884533616669703
18. Boston M., Wile H. Caregivers' perceptions of real-food containing tube feeding: a canadian survey // Can J Diet Pract Res. 2020. Vol. 81, No. 4. P. 193–197. DOI: 10.3148/cjdpr-2020-012
19. Breaks A., Smith C., Bloch S., Morgan S. Blended diets for gastrostomy fed children and young people: a scoping review // J Hum Nutr Diet. 2018. Vol. 31, No. 5. P. 634–646. DOI: 10.1111/jhn.12563
20. Brown T., Zelig R., Radler D.R. clinical outcomes associated with commercial and homemade blenderized tube feedings: A literature review // Nutr Clin Pract. 2020. Vol. 35, No. 3. P. 442–453. DOI: 10.1002/ncp.10487
21. Burgos R., Bretón I., Cereda E., et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology // Clin Nutr. 2018. Vol. 37, No. 1. P. 354–396. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.09.003
22. Carter H., Johnson K., Johnson T.W., Spurlock A. Blended tube feeding prevalence, efficacy, and safety: What does the literature say? // J Am Assoc Nurse Pract. 2018. Vol. 30, No. 3. P. 150–157. DOI: 10.1097/JXX.0000000000000009
23. Chandrasekar N., Dehlsen K., Leach S.T., Krishnan U. Exploring clinical outcomes and feasibility of blended tube feeds in children // JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2021. Vol. 45, No. 4. P. 685–698. DOI: 10.1002/jpen.2062
24. Cichero J.A.Y., Lam P., Steele C.M., et al. Development of international terminology and definitions for texture-modified foods and thickened fluids used in dysphagia management: The IDDSI Framework // Dysphagia. 2017. Vol. 32, No. 2. P. 293–314. DOI: 10.1007/s00455-016-9758-y
25. Coad J., Toft A., Lapwood S., et al. Blended foods for tube-fed children: a safe and realistic option? A rapid review of the evidence // Arch Dis Child. 2017. Vol. 102, No. 3. P. 274–278. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311030
26. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // Age Ageing. 2019. Vol. 48, No. 1. P. 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
27. Czerwińska-Rogowska M., Skonieczna-Żydecka K., Kaseja K., et al. Kitchen diet vs. industrial diets-impact on intestinal barrier parameters among stroke patients // Int J Environ Res Public Health. 2022. Vol. 19, No. 10. ID6168. DOI: 10.3390/ijerph19106168
28. Epp L., Lammert L., Vallumsetla N., et al. Use of blenderized tube feeding in adult and pediatric home enteral nutrition patients // Nutr Clin Pract. 2017. Vol. 32, No. 2. P. 201–205. DOI: 10.1177/0884533616662992
29. Eustace K., Cole L., Hollaway L. Attitudes and perceptions of blenderized tube feed use among physicians and advanced practice providers // JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2021. Vol. 45, No. 8. P. 1755–1761. DOI: 10.1002/jpen.2069
30. Franca S.C., Paiva S.A.R., Borgato M.H., et al. Homemade diet versusdiet industrialized for patients using alternative feeding tube at home — An integrative review // Nutr Hosp. 2017. Vol. 34, No. 5. P. 1281–1287. DOI: 10.20960/nh.1301
31. Folwarski M., Kłęk S., Zoubek-Wójcik A., et al. Foods for special medical purposes in home enteral nutrition-clinical practice experience. Multicenter study // Front Nutr. 2022. Vol. 7, No. 9. ID 906186. DOI: 10.3389/fnut.2022.906186
32. Gallagher K., Flint A., Mouzaki M., et al. Blenderized enteral nutrition diet study: feasibility, clinical, and microbiome outcomes of providing blenderized feeds

through a gastric tube in a medically complex pediatric population // JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2018. Vol. 42, No. 6. P. 1046–1060. DOI: 10.1002/jpen.1049
33. De Olivera Galindo C., Beux M.R., da Costa R.L., et al. Home-prepared enteral tube feeding: Evaluation of microbiological contamination, hygiene, and the profile of the food handler // Nutr Clin Pract. 2021. Vol. 36, No. 3. P. 704–717. DOI: 10.1002/ncp.10577
34. Gillanders I.A., Davda N.S., Danesh B.J. *Candida albicans* infection complicating percutaneous endoscopic gastrostomy // Endoscopy. 1992. Vol. 24, No. 8. ID733. DOI: 10.1055/s-2007-1010571
35. Gkolfakis P., Arvanitakis M., Despott E.J., et al. Endoscopic management of enteral tubes in adult patients — Part 2: Peri- and post-procedural management. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline // Endoscopy. 2021. Vol. 53, No. 2. P. 178–195. DOI: 10.1055/a-1331-8080
36. Gottlieb K., DeMeo M., Borton P., et al. Gastrostomy tube deterioration and fungal colonization // Am J Gastroenterol. 1992. Vol. 87, No. 11. ID 1683.
37. Haqqi S.A.U.H., Farrukh S.Z.U.I., Dhedhi A.S., et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy; success and outcome of a novel modality for enteral nutrition // J Pak Med Assoc. 2020. Vol. 70, No. 10. P. 1795–1798. DOI: 10.5455/JPMA.30413
38. Hirsch S., Solari T., Rosen R. Effect of added free water to enteral tube feeds in children receiving commercial blends // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2022. Vol. 74, No. 3. P. 419–423. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003308
39. Johnson T.W., Spurlock A.L., Epp L., et al. Reemergence of blended tube feeding and parent's reported experiences in their tube fed children // J Altern Complement Med. 2018. Vol. 24, No. 4. P. 369–373. DOI: 10.1089/acm.2017.0134
40. Kariya C., Bell K., Bellamy C., et al. Blenderized tube feeding: a survey of dietitians' perspectives, education, and perceived competence // Can J Diet Pract Res. 2019. Vol. 80, No. 4. P. 190–194. DOI: 10.3148/cjdpr-2019-007
41. Labra J., Hogden A., Power E., et al. Gastrostomy uptake in motor neurone disease: a mixed-methods study of patients' decision making // BMJ Open. 2020. Vol. 10, No. 2. ID e034751. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-034751
42. Maddison J., Taylor J., O'Neill M., et al. Outcomes for gastrostomy-fed children and their parents: qualitative findings from the 'Your Tube' study // Dev Med Child Neurol. 2021. Vol. 63, No. 9. P. 1099–1106. DOI: 10.1111/dmcn.14868
43. Milton D.L., Johnson T.W., Johnson K., et al. Accepted safe food-handling procedures minimizes microbial contamination of home-prepared blenderized tube-feeding // Nutr Clin Pract. 2020. Vol. 35, No. 3. P. 479–486. DOI: 10.1002/ncp.10450
44. Ojo O., Adegboye A.R.A., Ojo O.O., et al. An evaluation of the nutritional value and physical properties of blenderised enteral nutrition formula: A systematic review and meta-analysis // Nutrients. 2020. Vol. 12, No. 6. ID1840. DOI: 10.3390/nu12061840
45. Oparaji J.-A., Sferra T., Sankararaman S. Basics of blenderized tube feeds: A primer for pediatric primary care clinicians // Gastroenterol Res. 2019. Vol. 12, No. 3. P. 111–114. DOI: 10.14740/gr1192
46. Panelli S., Calcaterra V., Verduci E., et al. Dysbiosis in children with neurological impairment and long-term enteral nutrition // Front Nutr. 2022. Vol. 22, No. 9. ID895046. DOI: 10.3389/fnut.2022.895046
47. Phillips G. Patient and carer experience of blended diet via gastrostomy: a qualitative study // J Hum Nutr Diet. 2019. Vol. 32, No. 3. P. 391–399. DOI: 10.1111/jhn.12614
48. Romano C., van Wynckel M., Hulst J., et al. European Society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017. Vol. 65, No. 2. P. 242–264. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001646
49. Romano C., Dipasquale V., Gottrand F., Sullivan P.B. Gastrointestinal and nutritional issues in children with neurological disability // Dev Med Child Neurol. 2018. Vol. 60, No. 9. P. 892–896. DOI: 10.1111/dmcn.13921
50. Schmitz É.P.C.R., Silva E.C.D., Lins Filho O.L., et al. Blenderized tube feeding for children: an integrative review // Rev Paul Pediatr. 2021. Vol. 40. ID e2020419. DOI: 10.1590/1984-0462/2022/40/2020419
51. Soscia J., Adams S., Cohen E., et al. The parental experience and perceptions of blenderized tube feeding for children with medical complexity // Paediatr Child Health. 2021. Vol. 26, No. 8. P. 462–469. DOI: 10.1093/pch/pxab034
52. Taylor J., O'Neill M., Maddison J., et al. 'Your Tube': the role of different diets in children who are gastrostomy fed: protocol for a mixed methods exploratory sequential study // BMJ Open. 2019. Vol. 9, No. 10. ID e033831. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033831
53. Thibault R., Abbasoglu O., Ioannou E., et al. ESPEN guideline on hospital nutrition // Clin Nutr. 2021. Vol. 40, No. 12. P. 5684–5709. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.09.039
54. Trollip A., Lindeback R., Banerjee K. Parental perspectives on blenderized tube feeds for children requiring supplemental nutrition // Nutr Clin Pract. 2020. Vol. 35, No. 3. P. 471–478. DOI: 10.1002/ncp.10368
55. Vieira M.M.C., Santos V.F.N., Bottoni A., Morais T.B. Nutritional and microbiological quality of commercial

and homemade blenderized whole food enteral diets for home-based enteral nutritional therapy in adults // Clin Nutr. 2018. Vol. 37, No. 1. P. 177–181. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.11.020
56. Weimann A., Braga M., Carli F., et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery // Clin Nutr. 2021. Vol. 40, No. 7. P. 4745–4761. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.03.031

REFERENCES

1. Gavschuk MV, Gostimskii AV, Bagaturiya GO, et al. Import substitution possibilities in palliative medicine. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(1):72–76. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED9172-76
2. Gavshchuk MV, Gostimsky AV, Zavyalova AN, et al. Evolution of gastrostomy in palliative medicine. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;20(4): 232–236. (In Russ.) DOI: 10.17816/brmma12380
3. Gavshchuk MV, Lisovsky OV, Gostimsky AV, et al. Surgical methods of dysphagia correction in adult palliative patients according to the data of the compulsory health insurance system. *Medicine and health care organization*. 2021;6(2):21–26. (In Russ.)
4. Gostimsky AV, Gavshchuk MV, Zavyalova AN, et al. Features nutrition support and nursing of patients with gastrostomy. *Medicine: theory and practice*. 2018;3(2):3–10. (In Russ.)
5. WGO. *WGO Global Guidelines – Dysphagia*. 2014. 25 p. [Cited 2022 Jul 11]. Available at: https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/dysphagia-russian-2014.pdf (In Russ.)
6. Zavyalova AN, Gavshchuk MV, Novikova VP, et al. Analysis of cases of gastrostomia in children according to the data of the system of compulsory health insurance in Saint Petersburg. *Nutrition*. 2021;11(4):15–22. (In Russ.) DOI: 10.20953/2224-5448-2021-4-15-22
7. Zavyalova AN, Gostimskii AV, Lisovskii OV, et al. Enteral nutrition in palliative medicine in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(6):105–113. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED86105-113
8. Ivashkin VT, Mayev IV, Trukhmanov AS, et al. Diagnostics and treatment of dysphagia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology on-line – www.gastro-j.ru*. 2015;(5):84–93. Cited: 2022 Jul 11. Available at: http://www.gastro.ru/userfiles/R_Disf_2015_5.pdf
9. Luft VM, Bagnenko SF, Shcherbuk YuA. *Rukovodstvo po klinicheskomu pitaniyu*. Saint Petersburg, 2010. (In Russ.)
10. Soyuz pediatrov Rossii, Natsional'naya Assotsiatsiya dietologov i nutritsiologov, Nauchnyi tsentr zdorov'ya detei RAMN, NII pitaniya RAMN. *Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detei pervogo goda zhizni v Rossiiskoi Federatsii*. Ed. by A.A. Baranov, et al. Moscow, 2019. 206 p. (In Russ.)
11. Khubutiya MSh. *Parenteral'noe i ehnteral'noe pitanie. Natsional'noe rukovodstvo*. Ed. by M.Sh. Khubutiya, T.S. Popova, A.I. Saltanova. Moscow: GEHOTAR-Media, 2015. 800 p. (In Russ.)
12. Polyakov IV, Zolotukhin KN, Leiderman IN. Farmakoehkonomicheskii analiz ehffektivnosti original'nogo protokola nutritivnoi podderzhki v khirurgicheskom otdelenii reanimatsii i intensivnoi terapii (ORIT). *Infektsii v khirurgii*. 2017;(1):2–8. (In Russ.)
13. Smirnov OG, Gorbachev VI, Aleinikova NG. Transpiloric feeding in gastroesophageal reflux in neonatology. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(4):59–67. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12459-67
14. Yaroshetskii AI. Nutritivnaya podderzhka: ehkonomiya sredstv pri pravil'nom naznachenii. *Zamestitel' glavnogo vracha*. 2016;(8):60–72. (In Russ.)
15. Batsis ID, Davis L, Prichett L, et al. Efficacy and tolerance of blended diets in children receiving gastrostomy feeds. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(2):282–288. DOI: 10.1002/ncp.10406.
16. Bennett K, Hjelmgren B, Piazza J. Blenderized tube feeding: health outcomes and review of homemade and commercially prepared products. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(3):417–431. DOI: 10.1002/ncp.10493
17. Bobo E. Reemergence of blenderized tube feedings: exploring the evidence. *Nutr Clin Pract*. 2016;31(6): 730–735. DOI: 10.1177/0884533616669703
18. Boston M, Wile H. Caregivers' Perceptions of Real-Food Containing Tube Feeding: A Canadian Survey. *Can J Diet Pract Res*. 2020;81(4):193–197. DOI: 10.3148/cjdpr-2020-012
19. Breaks A, Smith C, Bloch S, Morgan S. Blended diets for gastrostomy fed children and young people: a scoping review. *J Hum Nutr Diet*. 2018;31(5):634–646. DOI: 10.1111/jhn.12563
20. Brown T, Zelig R, Radler DR. Clinical outcomes associated with commercial and homemade blenderized tube feedings: A literature review. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(3):442–453. DOI: 10.1002/ncp.10487
21. Burgos R, Bretón I, Cereda E, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr*. 2018;37(1): 354–396. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.09.003
22. Carter H, Johnson K, Johnson TW, Spurlock A. Blended tube feeding prevalence, efficacy, and safety: What does the literature say? *J Am Assoc Nurse Pract*. 2018;30(3): 150–157. DOI: 10.1097/JXX.0000000000000009
23. Chandrasekar N, Dehlsen K, Leach ST, Krishnan U. Exploring clinical outcomes and feasibility of blended tube feeds in children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021;45(4):685–698. DOI: 10.1002/jpen.2062
24. Cichero JAY, Lam P, Steele CM, et al. Development of international terminology and definitions for texture-modi-

fied foods and thickened fluids used in dysphagia management: The IDDSI Framework. *Dysphagia*. 2017;32(2): 293–314. DOI: 10.1007/s00455-016-9758-y
25. Coad J, Toft A, Lapwood S, et al. Blended foods for tube-fed children: a safe and realistic option? A rapid review of the evidence. *Arch Dis Child*. 2017;102(3):274–278. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311030
26. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1): 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169
27. Czerwińska-Rogowska M, Skonieczna-Żydecka K, Kaseja K, et al. Kitchen diet vs. industrial diets-impact on intestinal barrier parameters among stroke patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(10):6168. DOI: 10.3390/ijerph19106168
28. Epp L, Lammert L, Vallumsetla N, et al. Use of blenderized tube feeding in adult and pediatric home enteral nutrition patients. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(2): 201–205. DOI: 10.1177/0884533616662992
29. Eustace K, Cole L, Hollaway L. Attitudes and perceptions of blenderized tube feed use among physicians and advanced practice providers. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021;45(8):1755–1761. DOI: 10.1002/jpen.2069
30. Franca SC, Paiva SAR, Borgato MH, et al. Homemade diet versusdiet industrialized for patients using alternative feeding tube at home — An integrative review. *Nutr Hosp*. 2017;34(5):1281–1287. DOI: 10.20960/nh.1301
31. Folwarski M, Kłęk S, Zoubek-Wójcik A, et al. Foods for special medical purposes in home enteral nutrition-clinical practice experience. Multicenter study. *Front Nutr*. 2022;7(9):906186. DOI: 10.3389/fnut.2022.906186
32. Gallagher K, Flint A, Mouzaki M, et al. blenderized enteral nutrition diet study: Feasibility, clinical, and microbiome outcomes of providing blenderized feeds through a gastric tube in a medically complex pediatric population. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018;42(6):1046–1060. DOI: 10.1002/jpen.1049
33. De Olivera Galindo C, Beux MR, da Costa RL, et al. Home-prepared enteral tube feeding: evaluation of microbiological contamination, hygiene, and the profile of the food handler. *Nutr Clin Pract*. 2021;36(3): 704–717. DOI: 10.1002/ncp.10577
34. Gillanders IA, Davda NS, Danesh BJ. Candida albicans infection complicating percutaneous endoscopic gastrostomy. *Endoscopy*. 1992;24(8):733. DOI: 10.1055/s-2007-1010571
35. Gkolfakis P, Arvanitakis M, Despott EJ, et al. Endoscopic management of enteral tubes in adult patients — Part 2: Peri- and post-procedural management. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2021;53(2):178–195. DOI: 10.1055/a-1331-8080
36. Gottlieb K, DeMeo M, Borton P, et al. Gastrostomy tube deterioration and fungal colonization. *Am J Gastroenterol*. 1992;87(11):1683.
37. Haqqi SAUH, Farrukh SZUI, Dhedhi AS, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy; success and outcome of a novel modality for enteral nutrition. *J Pak Med Assoc*. 2020;70(10):1795–1798. DOI: 10.5455/JPMA.30413
38. Hirsch S, Solari T, Rosen R. Effect of added free water to enteral tube feeds in children receiving commercial blends. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;74(3): 419–423. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003308
39. Johnson TW, Spurlock AL, Epp L, et al. Reemergence of blended tube feeding and parent's reported experiences in their tube fed children. *J Altern Complement Med*. 2018;24(4):369–373. DOI: 10.1089/acm.2017.0134
40. Kariya C, Bell K, Bellamy C, et al. Blenderized tube feeding: a survey of dietitians' perspectives, education, and perceived competence. *Can J Diet Pract Res*. 2019;80(4):190–194. DOI: 10.3148/cjdpr-2019-007
41. Labra J, Hogden A, Power E, et al. Gastrostomy uptake in motor neurone disease: a mixed-methods study of patients' decision making. *BMJ Open*. 2020;10(2): e034751. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-034751
42. Maddison J, Taylor J, O'Neill M, et al. Outcomes for gastrostomy-fed children and their parents: qualitative findings from the 'Your Tube' study. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63(9):1099–1106. DOI: 10.1111/dmcn.14868
43. Milton DL, Johnson TW, Johnson K, et al. Accepted safe food-handling procedures minimizes microbial contamination of home-prepared blenderized tube-feeding. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(3):479–486. DOI: 10.1002/ncp.10450
44. Ojo O, Adegboye ARA, Ojo OO, et al. An evaluation of the nutritional value and physical properties of blenderised enteral nutrition formula: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12(6):1840. DOI: 10.3390/nu12061840
45. Oparaji J-A, Sferra T, Sankararaman S. Basics of blenderized tube feeds: a primer for pediatric primary care clinicians. *Gastroenterol Res*. 2019;12(3):111–114. DOI: 10.14740/gr1192
46. Panelli S, Calcaterra V, Verduci E, et al. Dysbiosis in children with neurological impairment and long-term enteral nutrition. *Front Nutr*. 2022;22(9):895046. DOI: 10.3389/fnut.2022.895046
47. Phillips G. Patient and carer experience of blended diet via gastrostomy: a qualitative study. *J Hum Nutr Diet*. 2019;32(3):391–399. DOI: 10.1111/jhn.12614
48. Romano C, van Wynckel M, Hulst J, et al. European Society for paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for the evaluation and

treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(2):242–264. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001646
49. Romano C, Dipasquale V, Gottrand F, Sullivan PB. Gastrointestinal and nutritional issues in children with neurological disability. *Dev Med Child Neurol*. 2018;60(9):892–896. DOI: 10.1111/dmcn.13921
50. Schmitz ÉPCR, Silva ECD, Lins Filho OL, et al. Blenderized tube feeding for children: an integrative review. *Rev Paul Pediatr*. 2021;40: e2020419. DOI: 10.1590/1984-0462/2022/40/2020419
51. Soscia J, Adams S, Cohen E, et al. The parental experience and perceptions of blenderized tube feeding for children with medical complexity. *Paediatr Child Health*. 2021;26(8):462–469. DOI: 10.1093/pch/pxab034
52. Taylor J, O'Neill M, Maddison J, et al. 'Your Tube': the role of different diets in children who are gastrostomy fed: protocol for a mixed methods exploratory sequential study. *BMJ Open*. 2019;9(10):e033831. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033831
53. Thibault R, Abbasoglu O, Ioannou E, et al. ESPEN guideline on hospital nutrition. *Clin Nutr*. 2021;40(12): 5684–5709. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.09.039
54. Trollip A, Lindeback R, Banerjee K. Parental perspectives on blenderized tube feeds for children requiring supplemental nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(3):471–478. DOI: 10.1002/ncp.10368
55. Vieira MMC, Santos VFN, Bottoni A, Morais TB. Nutritional and microbiological quality of commercial and homemade blenderized whole food enteral diets for home-based enteral nutritional therapy in adults. *Clin Nutr*. 2018;37(1):177–181. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.11.020
56. Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2021;40(7): 4745–4761. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.03.031

◆ Информация об авторах

**Анна Никитична Завьялова* — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: anzavjalova@mail.ru

Валерия Павловна Новикова — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: novikova-vp@mail.ru

Василий Иванович Орел — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой социальной педиатрии и организации здравоохранения ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: viorel56@list.ru

Максим Владимирович Гавщук — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gavshuk@mail.ru

Юлия Васильевна Кузнецова — канд. мед. наук, доцент, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: u-piter@mail.ru

Лола Айдаровна Давлетова — ассистент, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dav.lol@mail.ru

Милад Мтанусович Аль-Харес — ассистент, кафедра общей медицинской практики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: haresmilad@gmail.com

◆ Information about the authors

Anna N. Zavyalova — MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics Childhood Diseases with a Course of General Care. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: anzavjalova@mail.ru

Valeriya P. Novikova — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head Department of Propaedeutics Childhood Diseases with a Course of General Care. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: novikova-vp@mail.ru

Vasiliy I. Orel — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Social Pediatrics and Public Health Organization AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: viorel56@list.ru

Maksim V. Gavshchuk — MD, PhD, Associate Professor, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gavshuk@mail.ru

Yuliya V. Kuznetsova — MD, PhD, Associate Professor, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: u-piter@mail.ru

Lola A. Davletova — Assistant Professor, Department of General medical practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dav.lol@mail.ru

Milad M. Al-Hares — Assistant Professor, Department of General Medical Practice. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: haresmilad@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: https://doi.org/10.17816/PED142105-116
Научная статья

СЛОЖНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С SARS-CoV-2, У ПОДРОСТКА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

© Ю.Е. Константинова [1], А.А. Вильниц [1, 2], С.Н. Чупрова [1, 3], А.И. Конев [1, 2], К.И. Пшеничная [2, 4], Д.С. Филиппова [4]

[1] Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медикобиологического агентства, Санкт-Петербург, Россия;

[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

[3] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

[4] Консультативно-диагностический центр для детей, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Константинова Ю.Е., Вильниц А.А., Чупрова С.Н., Конев А.И., Пшеничная К.И., Филиппова Д.С. Сложности дифференциальной диагностики мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, у подростка (клинический случай) // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 105–116. DOI: https://doi.org/10.17816/PED142105-116

Новая коронавирусная инфекция не теряет своей актуальности, что обусловлено повсеместной распространенностью вируса, разнообразием штаммов, клинических проявлений и их последствий COVID-19. У детей одним из тяжелых осложнений новой коронавирусной инфекции является мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2 (MIS-C), который характеризуется гипервоспалительным ответом с поражением двух и более органов и систем. MIS-C требует проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями со схожей симптоматикой: бактериальными инфекциями, сепсисом, синдромом токсического шока, синдромом Кавасаки, гемофагоцитарным синдромом.

В качестве примера в статье рассматривается клинический случай MIS-C у девочки 13 лет через 4 нед. после перенесенной новой коронавирусной инфекции (подтверждена). В дебюте заболевания ведущими были проявления синдрома системного воспалительного ответа (лихорадка, повышение маркеров воспаления) с поражением сердечно-сосудистой системы, кожи и слизистых оболочек, лимфаденитом, тромбоцитопенией. По тяжести состояния ребенок требовал наблюдения и лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии. Отсутствие ожидаемого эффекта от рекомендованной терапии MIS-C (внутривенный иммуноглобулин и пульс-терапия метилпреднизолоном) в первые сутки не позволяли исключить бактериальную инфекцию, осложненную сепсисом, в приведенной клинической ситуации, поэтому было высказано предположение о сочетанном течении MIS-C и бактериальной инфекции неуточненной этиологии, что, вероятно, привело к более тяжелому течению заболевания. В исходе перенесенного MIS-C у ребенка имело место формирование длительного депрессивного состояния (диагностировано психиатром), по поводу которого пациентка получала лекарственную терапию и психологическую помощь.

Описанный случай показал сложности в формулировке заключительного диагноза ввиду наличия у пациентки нескольких симптомов и синдромов, характерных для различных заболеваний, отсутствия выявленного этиологического агента и отсутствия ожидаемого положительного эффекта при стандартной терапии заболевания. Кроме того, в катамнезе была выявлена патология, которая потребовала динамического наблюдения ребенка у нескольких профильных специалистов.

Ключевые слова: дети; мультисистемный воспалительный синдром; SARS-CoV-2; сепсис; депрессия.

Поступила: 21.02.2023 **Одобрена:** 17.03.2023 **Принята к печати:** 28.04.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED142105-116
Research Article

DIFFICULTIES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH SARS-CoV-2 IN A TEENAGER (CLINICAL CASE)

© Yulia E. Konstantinova [1], Alla A. Vilnits [1, 2], Svetlana N. Chuprova [1, 3], Aleksandr I. Konev [1, 2], Ksenia I. Pshenichnaya [2, 4], Daria S. Filippova [4]

[1] Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Disease, Saint Petersburg, Russia;
[2] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[3] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;
[4] Consultative and diagnostic center for children, Saint Petersburg, Russia

For citation: Konstantinova YuE, Vilnits AA, Chuprova SN, Konev AI, Pshenichnaya KI, Filippova DS. Difficulties of differential diagnosis of multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 in a teenager (clinical case). *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(2):105–116. DOI: https://doi.org/10.17816/PED142105-116

The new coronavirus infection does not lose its relevance, which is due to the ubiquity of the virus, the variety of strains, clinical manifestations and their consequences of COVID-19. In children, one of the severe complications of new coronavirus infection is the multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 (MIS-C), which is characterized by a hyperinflammatory response with damage to two or more organs and systems. MIS-C requires differential diagnosis with other diseases with similar symptoms: bacterial infections, sepsis, toxic shock syndrome, Kawasaki syndrome, hemophagocytic syndrome. As an example, the article considers a clinical case of MIS-C in a 13-year-old girl 4 weeks after undergoing new coronavirus infection (confirmed). At the onset of the disease, the leading manifestations were systemic inflammatory response syndrome (fever, increased markers of inflammation) with damage to the cardiovascular system, skin and mucous membranes, lymphadenitis, thrombocytopenia. According to the severity of the condition, the child required observation and treatment in the intensive care unit. The absence of the expected effect of the recommended MIS-C therapy (intravenous immunoglobulin and pulse therapy with methylprednisolone) on the first day did not allow to exclude bacterial infection complicated by sepsis in the above clinical situation, therefore, it was suggested that the combined course of MIS-C and bacterial infection of unspecified etiology, which probably led to a more severe course of the disease. In the outcome of the MIS-C the child had the formation of a long-term depressive state (diagnosed by a psychiatrist), for which the patient received drug therapy and psychological assistance.

The described case showed difficulties in the formulation of the final diagnosis due to the presence in the patient of several symptoms and syndromes characteristic of various diseases, the absence of an identified etiological agent and the absence of the expected positive effect with standard therapy of the disease. In addition, a pathology was revealed in the catamnesis, which required dynamic observation of the child by several specialized specialists.

Keywords: children; multisystem inflammatory syndrome; SARS-CoV-2; sepsis; depression.

Received: 21.02.2023 **Revised:** 17.03.2023 **Accepted:** 28.04.2023

ВВЕДЕНИЕ

Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, впервые был описан у подростков (от англ. multisystem inflammatory syndrome in children — MIS-C) учеными из Великобритании в начале пандемии новой коронавирусной инфекцией (НКИ; от англ. coronavirus disease 2019 — COVID-19) [11]. По данным литературы, 50–80 % детей с MIS-C требуют экстренной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи с развитием неотложных состояний [1, 2, 7, 12]. В настоящее время данный синдром встречается в различных возрастных когортах, включая новорожденных и молодых взрослых, но значительно реже, чем у детей и подростков.

Механизмы развития заболевания до конца непонятны, клиническая картина разнообразна. Известно, что MIS-C развивается через 2–8 нед. после перенесенного COVID-19 у детей и подростков [в Российской Федерации — подростки до 18 лет, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) — до 19 лет, в США — до 21 года] и характеризуется гипервоспалительным ответом с поражением двух и более органов и систем. При этом при обследовании не выявляются этиологически значимые возбудители, объясняющие клиническую картину заболевания. К наиболее характерным симптомам MIS-C относится кардиальная дисфункция, которая диагностируется, по данным разных авторов, у 50–90 % пациентов. Проявления кардиальных нарушений при MIS-C разнообразны и могут быть представлены наличием аритмии (12 %), гипотонии (75–94 %) или даже шока (32–76 %).

При трансторакальной эхокардиографии (Эхо-КГ) выявляется нарушение функции левого желудочка, дилатация и/или аневризмы коронарных артерий, митральная регургитация, перикардиальный выпот [2, 8, 13].

В литературе представлены скудные данные по отдаленным последствиям MIS-C. Чаще всего MIS-C имеет благоприятный исход. Маркеры эндотелиального повреждения нормализуются к 6 нед. после выписки пациентов из стационара. У большинства детей с поражением сердца наблюдается восстановление функции желудочков, регресс аневризм коронарных артерий и разрешение аритмий к 1–6 мес. после выздоровления. У некоторых подростков встречаются психические расстройства, требующие психологической помощи и лекарственной коррекции (к наиболее серьезным нарушениям относятся посттравматическое стрессовое расстройство, депрессия и т. д.) [9]. Летальность составляет 0,8–1,7 % [4, 5].

В настоящей статье представлен случай MIS-C у девочки-подростка, в исходе которого отмечалось формирование длительного депрессивного состояния, потребовавшего продленной медикаментозной терапии и психологической помощи.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка, 13 лет, поступила в приемное отделение ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА» на 4-е сутки заболевания с диагнозом «инфекционный мононуклеоз».

Из анамнеза заболевания известно, что девочка заболела остро, когда повысилась температура тела до 39,1 °С, появились боли в шее справа. В связи с сохраняющейся фебрильной лихорадкой (максимально до 40,1 °С) в последующие дни и ухудшением общего самочувствия девочка была госпитализирована на 4-е сутки заболевания.

За 4 нед. до настоящего эпизода заболевания пациентка перенесла подтвержденную НКИ (легкое течение: субфебрильная лихорадка, головная боль, аносмия). В семье инфекционных больных не было. В 2008 г. перенесла иерсиниоз (тяжелая форма).

Анамнез жизни: растет и развивается по возрасту. Наблюдается неврологом: нестабильность шейного отдела позвоночника, нарушение сна, вазовагальные синкопальные состояния. В ноябре 2020 г. отмечался эпизод диспепсии (наблюдается гастроэнтерологом). Привита по возрасту. Пищевая аллергия (неуточненная). Наследственность не отягощена.

При поступлении (первые сутки госпитализации) общее состояние средней степени тяжести за счет общеинфекционного синдрома. Сознание ясное, выраженная слабость, вялость. Кожные покровы бледные, на ладонях и стопах элементы по типу эритемы, участки гиперпигментации, на тыльной стороне кисти царапины. Умеренные катаральные явления, хейлит. Острый двусторонний конъюнктивит, склерит. Отеков нет. Переднешейный лимфоузел справа до 6,0 см в диаметре, умеренно болезненный при пальпации, гиперемии кожи нет, флуктуация не определяется, остальные группы лимфоузлов не увеличены. Гепатомегалия +2,0 см из-под края реберной дуги. В остальном — без особенностей.

Лабораторно при поступлении в клиническом анализе крови тенденция к тромбоцитопении, при нормальном уровне лейкоцитов нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, лимфопения, ускоренная СОЭ. В биохимическом анализе крови повышение уровня С-реактивного белка (СРБ). В коагулограмме повышение уровня

фибриногена, Д-димера. ПЦР отделяемого из носоглотки на SARS-CoV-2 — отрицательно. Показатели клинического анализа крови, системы гемостаза и биохимические маркеры представлены в табл. 1 и 2.

С учетом анамнестических и клинико-лабораторных данных в качестве рабочего диагноза рассматривался вариант течения бактериальной инфекции, в связи с чем с момента поступления была начата инфузионная, антибактериальная

Таблица 1 / Table 1

Динамика уровня некоторых показателей клинического анализа крови и СОЭ (венозная кровь) у пациентки 13 лет в период госпитализации

Dynamics of the level of some indicators of complete blood count and ESR (venous blood) in a 13-year-old girl during hospitalization

Показатель / Parameter	Сутки госпитализации / Day of hospitalization						
	0	2	4	5 (АБ) / 5 (AB)	7	10	27
Er, $\times10^{12}$ (N 3,5–4,7)	4,65	3,63	3,2	3,19	3,49	4,22	4,45
Hb, г/л (N 110–145)	129	103	92	92	99	121	125
Tr, $\times10^{12}$ (N 160–390)	118	94	221	207	371	786	227
L, $\times10^{9}$ (N 4,5–13,5)	5,9	9,0	27,6	24,2	17,7	8,3	6,1
Ne, абс. (N 1,6–7,0)	5,4	7,7	26,4	22,8	14,9	4,3	3,3
Ly, абс. (N 1,08–5,4)	0,2	1,1	0,6	0,9	1,8	3,3	2,3
П/я,% / Sh. n., % (N 0,0–6,0)	33	26	45	14	6	6	3
С/я,% / Seg. n., % (N 35,5–70,0)	57	58	53	80	75	40	60
Ly,% (N 24,0–54,0)	7	12	1	4	8	36	30
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h (N 2–15)	5	37	58	41	53	13	11

Примечание. АБ — смена антибактериальной терапии; Er — эритроциты; Hb — гемоглобин; Tr — тромбоциты; L — лейкоциты; Ne — нейтрофилы; Ly — лимфоциты; П/я — палочкоядерные нейтрофилы; С/я — сегментоядерные нейтрофилы; СОЭ — скорость оседания эритроцитов. *Note*. AB — change of antibacterial therapy; Er — red blood cells; Hb — hemoglobin; Tr — platelets; L — white blood cells; Ne — neutrophils; Ly — lymphocytes; Sh. n. — shaped neutrophils; Seg. n. — segmented neutrophils; ESR — erythrocyte sedimentation rate.

Таблица 2 / Table 2

Динамика уровня биохимических маркеров острого воспаления и функции печени, а также показателей коагулограммы у девочки 13 лет в течение госпитализации

Dynamics of the level of biochemical markers of acute inflammation and liver function, as well as coagulation profile indicators in a 13-year-old girl during hospitalization

Показатель / Parameter	Сутки госпитализации / Day of hospitalization						
	0	3	4	5 (АБ) / 5 (AB)	7	16	20
СРБ, мг/л / CRP, mg/l (N 0–5)	199,5	430	444	259,7	134	3,2	1,4
Ферритин, мкг/дл / Ferritin, μg/dl, (N 2,2–18,0)	12,3	11,5	–	–	20,6	7,2	–
Прокальцитонин, нг/мл / Procalcitonin, ng/ml	0,55	1,23	–	–	0,21	–	–
АЛТ, ед/л / ALT, U/L (N 0–40)	22	17	14,3	12,8	16	40	–
АСТ, ед/л / AST, U/L (N 0–38)	35	18	15	15	16	36	–
Общий белок, г/л / Total protein, g/l (N 60–83)	57	56	65,7	67,7	60	–	–
Альбумин, г/л / Albumin, g/l (N 38–54)	35,2	29,5	31	32	33,1	–	–
D-димер, мкг/мл / D-dimer, μg/ml (N ≤0,5)	–	3,38	–	–	3,77	–	<1,0
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l (N 2–4)	7,7	6,9	–	–	6,5	2,8	3,3
МНО / INR (N 0,95–1,0)	1,22	1,37	–	–	1,17	0,87	0,87
АЧТВ, с / APTT, sec. (N24–35)	29,4	40,4	–	–	34,1	27,0	27,6

Примечание. АБ — смена антибактериальной терапии; СРБ — С-реактивный белок; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; МНО — международное нормализованное отношение; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время. *Note*: AB — change of antibacterial therapy; CRP — C-reactive protein; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; INR — international normalized ratio; APTT — activated partial thromboplastin time.

[цефотаксим в дозе 130 мг/(кг·сут) внутривенно в 3 введения], симптоматическая терапия.

Несмотря на проводимую терапию, на 2-е сутки стационарного пребывания у пациентки отмечалось резкое ухудшение состояния за счет развития артериальной гипотензии, преимущественно за счет снижения диастолического давления (88/43 мм рт. ст.), появления признаков систолической дисфункции левого желудочка [снижение фракции выброса (ФВ) до 47 % по Тейхольцу], что потребовало вазопрессорной и инотропной поддержки. Параклинически отмечалось нарастание лейкоцитоза, анемия, тромбоцитопения, выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево до юных форм, ускоренная СОЭ; нарастание уровней СРБ, ферритина, креатинфосфокиназы, креатинфосфокиназы МВ, гипоальбуминемия, повышение прокальцитонина, признаки гипокоагуляции в коагулограмме. В связи с ухудшением состояния пациентка экстренно переведена в ОРИТ.

Учитывая динамику развития заболевания, перенесенную НКИ за несколько недель до настоящей госпитализации, подростковый возраст, стойкую лихорадку в течение 5 дней, выраженную параклиническую активность, поражение более двух органов и систем (поражение кожи и слизистых оболочек, дыхательных путей, сердечно-сосудистой системы, лимфаденит, тромбцитопения) заподозрен MIS-C (согласно критериям ВОЗ). В связи с предполагаемым диагнозом в первые сутки госпитализации назначен внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) человека нормальный в дозе 2 мг/(кг·сут) однократно, пульс-терапия метилпреднизолоном 3 сут, антиагреганты (ацетилсалициловая кислота в дозе 200 мг в сутки в 2 приема с последующим снижением дозы и отменой), антикоагулянты (далтепарин натрия по 2500 МЕ 2 раза в сутки).

Для исключения иных, в том числе инфекционных, причин проявлений заболевания для окончательного подтверждения диагноза MIS-C, требовалось проведение дифференциальной диагностики с генерализованной бактериальной либо бактериально-вирусной инфекцией, осложненной синдромом системного воспалительного ответа.

В табл. 3 приведены данные этиологического обследования: методом иммуноферментного анализа крови выявлены IgG к цитомегаловирусу, острофазные антитела к вирусу Эпштейна – Барр и цитомегаловирусу не обнаружены, таким образом, инфекционный мононуклеоз был исключен.

Имеющиеся клинико-лабораторные данные не могли быть объяснены наличием возбудителей респираторного хламидиоза и респираторного микоплазмоза, поэтому данные возбудители не были расценены как причина возникшего заболевания у пациентки. Кроме того, IgG появляются не ранее 10–14 дней от начала заболевания и могут сохраняться более месяца, следовательно, диагностической роли в острый период инфекционного процесса не имеют. Отсутствие IgM к *Yersinia pseudotuberculosis* и *Yersinia enterocolitica* (суммарные) и наличие IgG на 4-е сутки заболевания, а затем исчезновение IgG в динамике через 14 дней также не позволяет расценивать данных возбудителей в качестве этиологического агента.

В связи с резко возрастающей параклинической активностью, сохранением фебрильной лихорадки на 5-е сутки госпитализации (в том числе после проведенной терапии ВВИГ и пульс-терапии метилпреднизолоном) была произведена смена антибактериальной терапии цефалоспоринами на меропенем [в дозе 60 мг/(кг·сут)]. На 8-е сутки госпитализации (третьи сутки после смены терапии) девочка перестала лихорадить, наметилась тенденция к снижению маркеров воспаления. Эффективность проводимой антибактериальной терапии и отсутствие ожидаемого эффекта от общепринятой терапии MIS-C (ВВИГ и пульс-терапия метилпреднизолоном) в первые сутки госпитализации не позволяли полностью исключить бактериальную инфекцию в данной клинической ситуации. Было также высказано предположение о сочетанном течении MIS-C и бактериальной инфекции, где неуточненный этиологический агент выступил в роли триггера для развития MIS-C и, вероятно, привел к более тяжелому течению синдрома на фоне гипервоспалительного иммунного ответа после перенесенной НКИ. Положительный ответ на карбапенемы позволил отказаться от следующей ступени терапии MIS-C, когда, согласно зарубежным и отечественным рекомендациям, при отсутствии эффекта от глюкокортикостероидов (ГКС) и ВВИГ необходимо назначать генно-инженерные биологические препараты.

Методом спиральной компьютерной томографии (КТ) мягких тканей шеи и органов грудной полости (2-е сутки госпитализации) исключены пневмония, заглоточный абсцесс, гнойный лимфаденит. В динамике на 7-е сутки госпитализации отмечалась КТ-картина малого двустороннего гидроторакса (объемом до 100 мл), небольшого количества жидкости в полости перикарда (толщина слоя жидкости сзади-книзу от сердца до 7 мм, а также около восходящей аорты). На Эхо-КГ (2-е сутки госпитализации) — митральная регургитация I–II степени. В полости перикарда физиологическое количество

Таблица 3 / Table 3

Результаты бактериологического и вирусологического исследования у девочки 13 лет в течение госпитализации
Results of bacteriological and virological examination in a 13-year-old girl A. during hospitalization

Сроки забора материала, с. з./с. г. / Material collection time, d. h./d. o. d.	Выявляемый возбудитель / Detectable pathogen	Метод исследования (материал) / Research method (material)	Результаты исследования / Research results	Комментарии / Comments
1/4	Вирус Эпштейна – Барр; цитомегаловирус; SARS-CoV-2; *Yersinia pseudotuberculosis* и *Yersinia enterocolitica* / Epstein–Barr virus; cytomegalovirus; SARS-CoV-2; *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia enterocolitica*	ИФА (сыворотка крови) / ELISA (blood serum)	IgM, IgG к вирусу Эпштейна – Барр — отрицательно; IgM к цитомегаловирусу — отрицательно; IgG к цитомегаловирусу — положительно; IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 — положительно. IgM к *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* суммарные — положительно / IgM, IgG to Epstein–Barr virus is negative; IgM to cytomegalovirus is negative; IgG to cytomegalovirus is positive; IgG to SARS-CoV-2 is positive. IgM to *Y. pseudotuberculosis* and *Y. enterocolitica* (combined) are positive	Обнаружены антитела класса G к цитомегаловирусу и SARS-CoV-2 (свидетельствуют о ранее перенесенной инфекции), антител к вирусу Эпштейна – Барр не обнаружено. Обнаружены острофазные антитела (класса M) к *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* (суммарные) / IgG to cytomegalovirus and SARS-CoV-2 were detected (indicating a previous infection), antibodies to the Epstein–Barr virus were not detected. Acute-phase antibodies (IgM) to *Y. pseudotuberculosis* and *Y. enterocolitica* were detected (total)
6/10	*Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae*	ИФА (сыворотка крови) / ELISA (blood serum)	IgM к *M. pneumoniae* — сомнительно; IgG к *M. pneumoniae* — положительно; IgM к *C. pneumoniae* — отрицательно; IgG к *C. pneumoniae* — положительно / IgM to *M. pneumoniae* — gray zone; IgG to *M. pneumoniae* — positive; IgM to *C. pneumoniae* — negative; IgG to *C. pneumoniae* — positive	Обнаружены острофазные антитела (класса M) к *M. pneumoniae* в недостаточном для подтверждения течения инфекции титре. Обнаружены антитела G к *C. pneumoniae* (свидетельствуют о ранее перенесенной инфекции) / Acute-phase antibodies (IgM) to *M. pneumoniae* were detected in a titer insufficient to confirm the course of the infection. Detected IgG to *C. pneumoniae* (indicate a previous infection)
15/19	Возбудители иерсиниоза и псевдотуберкулеза / Causative agents of yersiniosis and pseudotuberculosis	ИФА (сыворотка крови) / ELISA (blood serum)	IgM, IgG к *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* суммарные — отрицательно / IgM, IgG to *Y. pseudotuberculosis* and *Y. enterocolitica* (combined) are negative	В динамике антитела к возбудителям иерсиниоза и туберкулеза не обнаружены (первоначальный положительный результат к острофазным антителам может свидетельствовать о перекрестной реакции и неспецифическом воспалении в организме) / In dynamics, antibodies to the causative agents of yersiniosis and pseudotuberculosis were not detected (an initial positive result for acute-phase antibodies may indicate a cross-reaction and nonspecific inflammation in the body)

Окончание таблицы 3 / Table 3 continued

Сроки забора материала, с. з./с. г. / Material collection time, d. h./d. o. d.	Выявляемый возбудитель / Detectable pathogen	Метод исследования (материал) / Research method (material)	Результаты исследования / Research results	Комментарии / Comments
3/7	Возбудители иерсиниоза, псевдотуберкулеза, сальмонеллеза, шигеллеза / Causative agents of yersiniosis and pseudotuberculosis, salmonellosis, shigellosis	РНГА с кишечной группой, иерсиниозным диагностикумом (сыворотка крови) / IHAR with intestinal group, yersiniosis diagnosticum (blood serum)	Антитела к *Shigella flexneri* сероваров 1–6, *Shigella sonnei, Y. enterocolitica* серовара O3, *Y. enterocolitica* серовара O9, *Y. pseudotuberculosis, Salmonella* spp. — отрицательно / Antibodies to *Shigella flexneri* serotyps 1–6, *Shigella sonnei, Y. enterocolitica* serotyp O3, *Y. enterocolitica* serotyp O9, *Y. pseudotuberculosis, Salmonella* spp. are negative	–
1/4	Энтеровирусы / Enteroviruses	м-РСК (сыворотка крови) / m-CBR (blood serum)	Энтеровирусы Коксаки и ECHO, типы 68–71 — титр диагностически незначимый / Coxsackievirus and virus ECHO, enteroviruse's types 68–71 — the titer is diagnostically insignificant	–
1/4	Патогенная и условно-патогенная флора / Pathogenic and opportunistic pathogenic microflora	Бактериологический (отделяемое из носоглотки) / Bacteriological method (discharge from the nasopharynx)	Выявлена нормобиота / Normal flora	–
1/4	Патогенная флора	Бактериологический (кровь) / Bacteriological method (blood)	Материал стерильный / Sterile	–
1/4	Патогенная флора	Бактериологический (моча) / Bacteriological method (blood)	Материал стерильный / Sterile	–

Примечание. с. г. — сутки госпитализации; с. з. — сутки от начала заболевания; ИФА — иммуноферментный анализ; РНГА — реакция непрямой гемагглютинации; м-РСК — модифицированная реакция связывания комплемента.

Note. d. h. — day of hospitalization; d. o. d. — days from the onset of the disease; ELISA — enzyme immunoassay; IHAR — indirect hemagglutination reaction; m-CBR — modified complement binding reaction.

eISSN 2587-6252

жидкости. Признаки систолической дисфункции левого желудочка (снижение ФВ до 47 % по Тейхольцу). Подтверждения перикардита, вальвулита, поражения коронарных артерий нет.

Наличие жидкости в плевральных полостях и в полости перикарда было расценено как полисерозит (что характерно для MIS-C, встречается у 24–57 % пациентов [14]). По данным ультразвукового исследования легких и Эхо-КГ на 17-е сутки госпитализации признаки плеврального и перикардиального выпотов не обнаружены.

Результаты ЭКГ в течение госпитализации:

2-е сутки — синусовая тахикардия (на фоне фебрильной температуры тела);

6-е сутки — синусовая аритмия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 75–100 уд./мин, эпизоды миграции водителя ритма;

10-е сутки — правопредсердная брадикардия с ЧСС 53 уд./мин;

20-е сутки — правопредсердный ритм с ЧСС 64–86 уд./мин. На вдохе восстановление синусового ритм.

В связи с зарегистрированными на ЭКГ признаками дисфункции синусового узла (правопредсердный ритм, брадикардия, эпизоды миграции водителя ритма) на 20-е сутки госпитализации проведено суточное холтеровское мониторирование ЭКГ. По результатам исследования выявлено незначительное снижение средней дневной и ночной ЧСС на фоне повышения уровня парасимпатических влияний на сердечный ритм, эпизоды предсердного ритма, регистрирующиеся преимущественно в период ночного сна, что было расценено как признаки дисфункции синусового узла на фоне вегетативного дисбаланса.

На фоне проводимой терапии в ОРИТ на 8-е сутки госпитализации отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры тела, стабилизации гемодинамики (ЧСС и артериальное давление в пределах нормы без гемодинамической поддержки, ФВ 78 %), угасания сыпи через шелушение, купирования катаральных явлений, регресса лимфаденита, интоксикация и астенический синдром в динамике уменьшились, значительно улучшилось самочувствие, скорректирована гипоальбуминемия. В связи с улучшением состояния пациентка была переведена в профильное отделение.

В инфекционном отделении состояние стабильное, подъемов температуры не зафиксировано, периодически отмечалась головная боль, купировалась самостоятельно, улучшился аппетит, экзантема на ладонях и стопах полностью угасла через шелушение, эпизодов гипотонии в отделении не было.

Лабораторные показатели нормализовались к 3-й неделе пребывания в стационаре: в клиническом анализе крови отмечался тромбоцитоз, нормализация клеток белой и красной крови. Уровень СРБ со снижением до нормы, нормализация показателей гемостаза, альбумина, прокальцитонина, ферритина.

На 28-е сутки госпитализации девочка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра, кардиолога, невролога.

В катамнезе через 1 г. 4 мес. после выписки из стационара пациентка обследована в СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей» для исключения формирования хронической патологии, поражения системы гемостаза, сердечно-сосудистой и нервной систем. На момент обследования девочка предъявляла жалобы на повышенную утомляемость, слабость, снижение внимательности, повышенную потливость в ночное время; по поводу диагностированного депрессивного состояния (после обследования у психиатра) получала хлорпротиксен, занималась с психологом. В течение времени, прошедшего с момента перенесенного MIS-C, отмечалось 2 эпизода острой респираторной инфекции (неуточненной этиологии) и повторный эпизод подтвержденной НКИ в феврале 2022 г. (через 1 год после MIS-C). В ходе проведенного комплексного обследования по данным ЭКГ сохранялись эпизоды брадикардии до 50–56 уд./мин при нормальных показателях Эхо-КГ; гематологических нарушений не выявлено, по заключению невролога — проявления астенического синдрома. Рекомендованы общеукрепляющие мероприятия, продолжить занятия с психологом, наблюдение педиатра, невролога, кардиолога по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение существующих критериев постановки диагноза MIS-C в реальной клинической практике может вызывать затруднение в диагностике MIS-C, так как разнообразная клиническая картина в совокупности с лихорадкой и маркерами воспаления может наблюдаться при различных заболеваниях (синдром Кавасаки, гемафагоцитарный синдром), в том числе и инфекционных (например, инфекционный мононуклеоз, иерсиниоз, псевдотуберкулез, скарлатина). В связи с этим MIS-C, скорее, является диагнозом исключения, при отрицательных результатах обследований на предмет вероятных инфекций и исключения системных заболеваний. При этом отсутствие этиологического агента не может полностью исключать и течение генерализованной инфекции, осложненной синдро-

мом системного воспалительного ответа, а ранняя диагностика заболевания у пациента влияет на своевременное начало терапии (которая значительно отличается при MIS-C и других схожих состояниях) и, соответственно, способствует благоприятному исходу заболевания. В приведенном случае продемонстрировано разнообразие клинической симптоматики (лихорадка, синдром экзантемы, двусторонний негнойный конъюнктивит, склерит, хейлит, лимфаденит, полисерозит, гепатомегалия, нарушение ритма сердца; повышение маркеров воспаления), характерной как для MIS-C, так и для других инфекционных заболеваний, а отсутствие эффекта от стандартной терапии MIS-C ВВИГ, ГКС и антикоагулянтов, отсутствие положительного эффекта от стартовой эмпирической антибактериальной терапии цефалоспоринами приводило к затруднению в формулировке заключительного диагноза. В связи с этим нельзя исключить, что развитие у пациентки гипервоспалительной реакции было обусловлено сочетанным воздействием нескольких факторов: перенесенной НКИ и, учитывая положительный эффект от применения карбапенемов, наличием бактериального агента, верифицировать который, к сожалению, не удалось.

Хотелось бы отметить, что девочка перенесла подтвержденную НКИ дважды: в декабре 2020 г. и в феврале 2022 г. Оба эпизода пациентка перенесла в легкой форме, но после первого эпизода НКИ у пациентки развился MIS-C. Есть данные, что частота развития синдрома зависит от циркулирующего штамма. Так, количество случаев MIS-C при штамме «альфа» было на 95 % больше, чем при штамме «омикрон» [3]. В приведенном случае, с учетом эпидемиологической ситуации, у девочки первый эпизод НКИ, вероятно, был вызван штаммом «альфа», а второй — штаммом «омикрон». Это позволяет судить не только о генетических особенностях пациента (предрасположенность к гипервоспалительному ответу на инфекцию), но и о генетической характеристике вируса, способного запускать выраженный иммунный ответ зараженного.

В нашем наблюдении представлен один из возможных вариантов отдаленных последствий после перенесенного MIS-C.

Депрессия, диагностированная у пациентки в приведенном клиническом случае, могла быть вызвана стрессом, связанным с социальной изоляцией, психологическим воздействием нового тяжелого и потенциально смертельного заболевания, опасений по поводу заражения других и стигматизацией заболевания. Есть также данные о возможной связи депрессии с иммунным ответом на SARS-CoV-2. Проникновение вируса в организм вызывает местную и системную продукцию цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления. В основе механизмов, приводящих к психическим расстройствам, может лежать нарушение гематоэнцефалического барьера, нарушение нейротрансмиссии, дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, активация микроглии на фоне инфекции [10].

Учитывая сохранение симптоматики в течение длительного времени после выздоровления, также нельзя исключить и развитие у данной пациентки постковидного синдрома (Long COVID или post-COVID-19 syndrome), который характеризуется разнообразием клиники, в том числе со стороны нервной системы [6, 15].

На настоящий момент времени отдаленные последствия MIS-C малоизучены, так как требуется больше времени для наблюдения за реконвалесцентами. Представленный пример как раз иллюстрирует одни из возможных отдаленных последствий MIS-C у подростков, что доказывает необходимость изучения данной проблемы в будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный случай показал сложности в формулировке заключительного диагноза, что было обусловлено наличием у пациентки нескольких симптомов и синдромов, характерных для различных заболеваний, отсутствием достоверной верификации этиологического агента, объясняющего имеющуюся симптоматику, и эффекта от рекомендованной при MIS-C терапии. Кроме того, в катамнезе была выявлена патология, которая потребовала динамического наблюдения за состоянием ребенка у нескольких профильных специалистов: кардиолога с проведением кардиологического обследования и психиатра с обеспечением психологической поддержки и лекарственной коррекции возникшего психического расстройства.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лобзин Ю.В., Вильниц А.А., Костик М.М., и др. Педиатрический мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13, № 1. С. 13–20. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20
2. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F., et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic // Circulation. 2020. Vol. 142, No. 5. P. 429–436. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
3. Cohen J.M., Carter M.J., Cheung C.R., et al. Lower risk of multisystem inflammatory syndrome in children with the delta and omicron variants of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 // Clin Infect Dis. 2023. Vol. 76, No. 3. P. e518–e521. DOI: 10.1093/cid/ciac553
4. Davies P., Evans C., Kanthimathinathan H.K., et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study // The Lancet Child Adolesc Health. 2020. Vol. 4, No. 9. P. 669–677. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7
5. Godfred-Cato S., Bryant B., Leung J., et al. COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children United States, March–July 2020 // Morb Mortal Wkly Rep. 2020. Vol. 69, No. 32. 1074–1080. DOI: 10.15585/mmwr.mm6932e2
6. Kennedy F.M., Sharma S. COVID-19, the heart and returning to physical exercise // Occup Med. 2020. Vol. 70, No. 7. P. 467–469. DOI: 10.1093/occmed/kqaa154
7. Kunal S., Ish P., Sakthivel P., et al. The emerging threat of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in COVID-19: A systematic review // Heart and Lung. 2022. Vol. 54. P. 7–18. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2022.03.007
8. Matsubara D., Kauffman H.L., Wang Y., et al. Echocardiographic findings in pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in the United States // J Am Coll Cardiol. 2020. Vol. 76, No. 17. P. 1947–1961. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.056
9. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C., et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors // Brain Behav Immun. 2020. Vol. 89. P. 594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037
10. Meherali S., Punjani N., Louie-Poon S., et al. Mental health of children and adolescents amidst COVID-19 and past pandemics: a rapid systematic review // Int J Environ Res Public Health. 2021. Vol. 18, No. 7. ID 3432. DOI: 10.3390/ijerph18073432
11. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic // The Lancet. 2020. Vol. 395, No. 10237. P. 1607–1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
12. Shaiba L.A., More K., Hadid A., et al. Multisystemic inflammatory syndrome in neonates: A systematic review // Neonatology. 2022. Vol. 119. P. 405–413. DOI: 10.1159/000524202
13. Theocharis P., Wong J., Pushparajah K., et al. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19 // Eur Heart J — Cardiovasc Imaging. 2021. Vol. 22, No. 8. P. 896–903. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa212
14. Valverde I., Singh Y. Sanchez-de-Toledo J., et al. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe // Circulation. 2021. Vol. 143, No. 1. P. 21–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065
15. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments // Infect Dis. 2021. Vol. 53, No. 10. P. 737–754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397

REFERENCES

1. Lobzin YuV, Vilnits AA, Kostik MM, et al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved issues. *Journal Infectology*. 2021;13(1):13–20. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20
2. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429–436. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
3. Cohen JM, Carter MJ, Cheung CR, et al. Lower risk of multisystem inflammatory syndrome in children

with the delta and omicron variants of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e518–e521. DOI: 10.1093/cid/ciac553
4. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *The Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):669–677. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7
5. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children United States, March–July 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1074–1080. DOI: 10.15585/mmwr.mm6932e2
6. Kennedy FM, Sharma S. COVID-19, the heart and returning to physical exercise. *Occup Med*. 2020;70(7): 467–469. DOI: 10.1093/occmed/kqaa154
7. Kunal S, Ish P, Sakthivel P, et al. The emerging threat of multisystem inflammatory syndrome in adults (MIS-A) in COVID-19: A systematic review. *Heart and Lung*. 2022;54:7–18. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2022.03.007
8. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, et al. Echocardiographic findings in pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(17):1947–1961. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.056
9. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020;89:594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037
10. Meherali S, Punjani N, Louie-Poon S, et al. Mental health of children and adolescents amidst COVID-19 and past pandemics: a rapid systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3432. DOI: 10.3390/ijerph18073432
11. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2020;395(10237):1607–1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
12. Shaiba LA, More K, Hadid A, et al. Multisystemic inflammatory syndrome in neonates: A systematic review. *Neonatology*. 2022;119:405–413. DOI: 10.1159/000524202
13. Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, et al. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging*. 2021;22(8):896–903. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa212
14. Valverde I, Singh Y. Sanchez-de-Toledo J, et al. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. *Circulation*. 2021;143(1):21–32. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065
15. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis*. 2021;53(10):737–754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397

◆ Информация об авторах

**Юлия Евгеньевна Константинова* — мл. научн. сотр. научно-исследовательского отдела интенсивной терапии неотложных состояний. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», Санкт-Петербург. eLibrary SPIN: 6301-2354; e-mail: yulia.konstantinova23@mail.ru

Алла Ароновна Вильниц — д-р мед. наук, заведующая научно-исследовательским отделом интенсивной терапии неотложных состояний, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 8832-1211; e-mail: vilnitz@mail.ru

◆ Information about the authors

**Yulia E. Konstantinova* — Junior Researcher of the Research Department of Intensive Care of Emergency Conditions. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Disease, Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 6301-2354; e-mail: yulia.konstantinova23@mail.ru

Alla A. Vilnits — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department of Intensive Care of Emergency Conditions, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Disease, Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 8832-1211; e-mail: vilnitz@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Информация об авторах

Светлана Николаевна Чупрова — канд. мед. наук, ст. научн. сотр. научно-исследовательского отдела функциональных и лучевых методов диагностики, детский врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры педиатрии и детской кардиологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 8696-7178; e-mail: svetlana_ch_70@mail.ru

Александр Иванович Конев — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», Санкт-Петербург, Россия; ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 7458-6203; e-mail: icdrkonev@yandex.ru

Ксения Ивановна Пшеничная — д-р мед. наук, профессор кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; врач-гематолог, СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 8603-5705, e-mail: kpshenichnaya@yandex.ru

Дарья Сергеевна Филиппова — врач-педиатр, врач-пульмонолог. СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: daryafilippova@bk.ru

◆ Information about the authors

Svetlana N. Chuprova — MD, PhD, Senior Researcher Associate of the Research Department of Rehabilitation and Rehabilitation Therapy, Pediatric Cardiologist, Functional Diagnostics Doctor, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Disease, Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor, Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 8696-7178; e-mail: svetlana_ch_70@mail.ru

Aleksandr I. Konev — Head of the Intensive Care Unit, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Disease, Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia; Assistant Professor of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 7458-6203; e-mail: icdrkonev@yandex.ru

Ksenia I. Pshenichnaya — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Vorontsov Department of Children's Diseases, St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia; Hematologist, Consultative and Diagnostic Center for Children, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 8603-5705; e-mail: kpshenichnaya@yandex.ru

Daria S. Filippova — Pediatrician, Pulmonologist. Consultative and Diagnostic Center for Children, Saint Petersburg, Russia. E-mail: daryafilippova@bk.ru

DOI: https://doi.org/10.17816/PED142117-125
Научная статья

ФЕТАЛЬНЫЙ ВАЛЬПРОАТНЫЙ СИНДРОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

© Т.В. Мелашенко, А.Б. Пальчик
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Мелашенко Т.В., Пальчик А.Б. Фетальный вальпроатный синдром (обзор литературы и описание клинического случая) // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 117–125. DOI: https://doi.org/10.17816/PED142117-125

Токсические поражения у плода и новорожденного занимают заметное место в структуре перинатальной патологии, однако их истинная роль полностью не раскрыта. Среди токсических поражений головного мозга новорожденных необходимо выделить состояния, вызванные употреблением медикаментов беременной. Использование лекарственных, особенно нейротропных, средств беременной зачастую вынужденно. Широкая распространенность эпилепсии у женщин детородного возраста приводит в определенных случаях к необходимости приема антиконвульсантов во время беременности. Преобладание терапии эпилепсии препаратами вальпроевой кислоты в последние десятилетия способствует необходимости выявления ее тератогенного действия у младенцев — фетального вальпроатного синдрома. Фетальный вальпроатный синдром носит казуистический характер и имеет полиморфную феноменологию.

Приведен клинический пример новорожденного с фетальным вальпроатным синдромом, родившегося от матери, принимавшей во время беременности вальпроевую кислоту в дозе 14 мг/кг массы в сутки (или 750 мг) в связи с эпилепсией Янца. Характер клинических проявлений подтвержден содержанием вальпроевой кислоты в крови младенца — 47,36 мкмоль/л. Основной клинической манифестацией фетального вальпроатного синдрома у данного младенца была неполная расщелина твердого и мягкого нёба, без других признаков поражения органов, свойственных данному заболеванию.

Большинство антиконвульсантов обладает тератогенным эффектом и формирует пороки развития и токсические энцефалопатии у плода и новорожденных детей. Схожесть клинических проявлений внутриутробной экспозиции различных антиконвульсантов обусловлена наличием общих звеньев метаболизма (эпоксидного и дигидродиольного дериватов фенитоина, фенобарбитала и карбамазепина). Несмотря на общность ряда механизмов тератогенного эффекта, структура антиконвульсанта вносит специфику в клиническую манифестацию этих поражений.

Ключевые слова: эпилепсия; новорожденный; фетальный вальпроатный синдром; расщелина нёба.

Поступила: 09.02.2023 **Одобрена:** 15.03.2023 **Принята к печати:** 28.04.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED142117-125
Research Article

FETAL VALPROATE SYNDROME (REVIEW AND CASE REPORT)

© Tatiana V. Melashenko, Alexander B. Palchik

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Melashenko TV, Palchik AB. Fetal valproate syndrome (review and case report). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(2):117–125. DOI: https://doi.org/10.17816/PED142117-125

Toxic damages in fetuses and newborns rank highly in perinatal pathology structure, though their true importance is not understood thoroughly. Among toxic encephalopathies of newborns the accent should be given to the conditions caused by administration of medicines by a pregnant woman. The use of medicines, especially neurotropic, during pregnancy is often forced. The widespread prevalence of epilepsy in women of reproductive age leads, in certain cases, to anticonvulsants administration during pregnancy. The dominance of valproic acid in epilepsy treatment in recent decades requires studying its teratogenic effect in newborns — fetal valproate syndrome. The fetal valproate syndrome has casuistic nature and polymorphic phenomenology.

The clinical case study is presented of a newborn with fetal valproate syndrome (born to a mother who took valproic acid in dose 14 mg/kg per day or 750 mg per day while pregnant, due to Janz syndrome), confirmed by valproic acid presence in the blood of a newborn (47.36 μmol/l), with the main clinical manifestation of incomplete cleft palate (hard and soft) without other typical disturbances.

Most anticonvulsants have a teratogenic effect, and may cause malformations and toxic encephalopathies in fetus and newborns. The similarity of clinical manifestations of intrauterine exposure to various anticonvulsants is associated with the presence of common metabolic links (epoxy and dihydrodiol derivatives of phenytoin, phenobarbital and carbamazepine). In spite of similarity of some teratogenic effect mechanisms, the anticonvulsants nature introduces specific clinical manifestations of these disorders.

Keywords: epilepsy; neonate; fetal valproate syndrome; cleft palate.

Received: 09.02.2023 **Revised:** 15.03.2023 **Accepted:** 28.04.2023

Токсические поражения у плодов и новорожденных занимают заметное место в структуре перинатальной патологии, однако их истинная роль полностью не раскрыта, что связано с рядом обстоятельств [3].

Установление самого факта токсического поражения у новорожденного ребенка требует: строгого доказательства экспозиции токсического вещества; поиска связи с его возможным воздействием на рецепторный аппарат; доказательства макроструктурных изменений мозгового вещества и неврологических/поведенческих расстройств у ребенка [10], что во многих случаях затруднено.

Рассматриваемые расстройства манифестируют в виде врожденных мальформаций, синдрома отмены, вторичных неврологических и экстраневральных расстройств [5, 6].

В соответствии с определением Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины [3] в категорию токсико-метаболических поражений нервной системы новорожденных входят: состояния, обусловленные приемом во время беременности алкоголя, табакокурением, употреблением наркотиков и медикаментов, вызывающих зависимость; состояния, обусловленные действием на центральную нервную систему токсинов (вирусных, бактериальных); состояния, обусловленные действием на центральную нервную систему лекарственных препаратов (или их сочетаний), введенных плоду и новорожденному.

Рассматривая первый тип токсических поражений головного мозга новорожденных, необходимо выделить состояния, вызванные употреблением медикаментов женщиной во время беременности. Применение лекарственных, особенно нейротропных, средств беременной нежелательно, но зачастую необходимо.

Среди заболеваний, требующих подобных мер, ведущее место занимает эпилепсия, которая встречается с частотой от 20 до 120 случаев на 100 000 населения [1]. От 25 до 40 % страдающих эпилепсией составляют женщины репродуктивного возраста, при этом у 13 % женщин манифестация приходится на период беременности, а у 14 % приступы наблюдаются только во время беременности [2, 13]. Противоэпилептическая терапия имеет многолетнюю драматическую историю, и уже при использовании первых антиконвульсантов (гидантоинов/фенитоинов, барбитуратов) у беременных, страдающих эпилепсией, наблюдали токсическое воздействие этих препаратов на плод [18].

Внутриутробная экспозиция антиконвульсантов имеет определенное своеобразие и заключается в тератогенном эффекте, нарушении гемостаза с вероятностью развития кровоизлияний (в том числе внутричерепных) и пассивной зависимости с формированием абстинентного синдрома [18].

Хронологически первым был описан гидантоиновый синдром плода (Q86.1 — Фетогидантоиновый синдром по МКБ10), позже были представлены эмбриофетопатии, обусловленные употреблением других антиконвульсантов, однако они имеют много общего в манифестации. Это позволило J.J. Volpe употребить громоздкий, но более точный термин «фетальный гидантоиново-барбитуратово-примидоново-карбамазепиновый синдром», или «фетальный антиконвульсантный синдром» [18].

Схожесть клинических проявлений внутриутробной экспозиции различных антиконвульсантов обусловлена наличием общих звеньев метаболизма (эпоксидного и дигидродиольного дериватов фенитоина, фенобарбитала, примидона и карбамазепина).

Основным звеном патогенеза служит превращение антиконвульсантов в эпоксид под воздействием микросомальной монооксидазной системы. Эпоксид повреждает окислительные процессы в тканях, нарушая их нормальное развитие. Уменьшение уровня эпоксида зависит от активности дигидродиол-гидролазы, которая в свою очередь подавляется антиконвульсантами. Сама по себе активность данного фермента генетически предопределена, что позволяет судить о взаимосвязи тератогенного и генетического механизмов развития фетогидантоинового синдрома [18].

Вальпроевая кислота была впервые синтезирована в 1881 г. и нашла медицинское применение с 1962 г. В настоящее время вальпроаты являются препаратами первого ряда при лечении тонико-клонических приступов, абсансов и миоклонических припадков, а также препаратами второго ряда при лечении фокальных припадков и инфантильного спазма.

Широкое применение вальпроевой кислоты и ее дериватов у больных эпилепсией, а следовательно, и у женщин, больных эпилепсией, в частности беременных, закономерно привело к выявлению вальпроатной эмбриофетопатии, или фетального вальпроатного синдрома (ФВС).

Патогенез ФВС включает нарушение обмена фолиевой кислоты и ее метаболитов, приводящее к расстройствам нейруляции. Вальпроаты, наряду с этим, ингибируют глутамат-формилтрансферазу, которая способствует синтезу метаболитов фолиевой кислоты [19].

Основными последствиями внутриутробной экспозиции вальпроатов у плода считаются пороки развития нервной трубки, а также большие

и малые мальформации. Манифестация ФВС близка к классическому фетальному гидантоиновому синдрому (табл. 1), однако в силу особенностей метаболизма вальпроатов имеет определенное своеобразие (табл. 2).

Вышеуказанные малые и большие аномалии (помимо *spina bifida*) выявлены у 10–50 % всех детей, рожденных от беременности, протекавшей с экспозицией вальпроатов. Факт неполной манифестации ФВС в сопоставлении с отдален-

Таблица 1 / Table 1

Клинические признаки фетального гидантоинового синдрома [9, 11]
Fetal hydantoin syndrome clinical features [9, 11]

Клинические признаки / Clinical features		Распространенность, % / Prevalence, %
Нарушения роста / Growth disorders	Пренатальная задержка роста / Prenatal growth restriction	19
	Постнатальная задержка роста / Postnatal growth restriction	26
Поражения центральной нервной системы / Central nervous system disorders	Микроцефалия / Microcephaly	29
	Задержка психомоторного развития / Psychomotor development retardation	38
Краниофациальные аномалии / Craniofacial anomalies	Увеличение размеров родничков / Enlarged fontanelles	42
	Метопический краниосиностоз / Metopic ridging	27
	Эпикант / Epicanthus	46
	Гипертелоризм / Hypertelorism	23
	Птоз / Ptosis	20
	Плоская и/или углубленная переносица / Flat and / or deep nasal bridge	54
	Расщелина нёба и верхней губы / Cleft palate and cleft lip	5
Поражения конечностей / Limbs abnormalities	Недоразвитие кончиков пальцев и ногтей / Fingertips and nails underdevelopment	32
	Истонченный большой палец руки / Thin thumb	14
Другие нарушения / Other abnormalities	Короткая шея и/или низкий рост волос / Short neck and / or low hair growth	18
	Паховая грыжа / Inguinal hernia	14
	Расщепленная мошонка / Cleft scrotum	33
	Пороки сердца / Heart defects	8

Таблица 2 / Table 1

Типы пороков развития у новорожденных при приеме различных антиконвульсантов матерью во время беременности [14]
Types of malformations in newborns exposed to various anticonvulsants taken by mothers during pregnancy [14]

Препарат / Medication	Количество случаев / Number of cases	Пороки нервной трубки, % / Neural tube defects, %	Пороки сердца, % / Heart defects, %	Расщелины лица, % / Cleft face, %	Гипоспадия/пороки кишечника, % / Hypospadia/intestinal tract defects, %
Карбамазепин / Carbamazepine	900	0,2	0,7	0,4	0,2
Вальпроат / Valproate	715	1,0	0,7	1,5	1,3
Ламотриджин / Lamotrigine	647	0,2	0,6	0,2	0,9
Фенитоин / Phenytoin	82	0	1,2	1,2	0

ными последствиями антенатальной экспозиции вальпроатов позволили ввести, по аналогии с фетальным алкогольным синдромом и нарушениями фетального алкогольного спектра [4–6], понятие «нарушение фетального вальпроатного спектра» [4–6, 8].

Особое место в структуре последствий антенатальной экспозиции вальпроатов занимает *spina bifida*.

По данным различных авторов, распространенность *spina bifida* у детей, рожденных от беременности, протекавшей с экспозицией вальпроатов, составляет от 1 до 6,3 % [12, 16].

Показана прямая связь между дозой вальпроатов, принимаемой женщиной во время беременности, и риском возникновения порока: при ежедневной дозе менее 1000 мг вероятность развития *spina bifida* составляет 0 : 54, при дозе от 1000 до 1500 мг — 2 : 30, при дозе 1500 мг — 3 : 8 [11].

Поскольку антенатальная экспозиция вальпроатов — явление достаточно редкое, описание ФВС носит казуистический характер [15].

Собственное наблюдение случая фетального вальпроатного синдрома

В отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных Перинатального центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (ОАРИТН ПЦ) поступил новорожденный ребенок (мальчик) в первые сутки жизни с транзиторным тахипноэ, врожденным пороком развития: неполная расщелина твердого и мягкого нёба.

Ребенок рожден от матери фертильного возраста (30 лет), страдающей юношеской миоклонической эпилепсией Янца с 14 лет (последний приступ зарегистрирован в 2020 г.), ожирением I степени. Вредные привычки мать отрицает. Гинекологический анамнез: 1-я беременность — самопроизвольное прерывание на сроке 9/10 нед. беременности; 2-я беременность — срочные физиологические роды (мальчик, здоров); 3-я беременность — медицинский аборт на сроке 11/12 нед.; 4-я беременность — срочные оперативные роды (краевое предлежание плаценты, многоводие, умеренная интранатальная асфиксия, мальчик). Настоящая беременность — пятая, женщина, наблюдалась в женской консультации с 9 нед., во время беременности консультирована эпилептологом по поводу коррекции антиэпилептической терапии синдрома Янца. Беременность протекала на фоне постоянного приема препарата вальпроевой кислоты в дозе 14 мг/кг в сутки, или 750 мг/сут, гестационного сахарного диабета (диетотерапия), субклинического гипотиреоза, многоводия в третьем триместре. По поводу многоводия проведена разгрузочная амниоредукция на сроке 33/34 нед. беременности (без осложнений). Общая прибавка веса +13,5 кг, за 29 нед., равномерная. В третьем триместре беременности по результатам сонографического скрининга подозрение на врожденный порок развития плода: атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ, микрогастрия. Во время беременности получала препараты фолиевой кислоты.

Оперативные срочные роды (37 6/7 недель), выполнена лапаротомия по Пфанненштилю, кесарево сечение в нижнем сегменте. Масса ребенка при рождении 3180 г, длина тела 51 см, окружность головы 35 см, окружность груди 34 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Состояние ребенка при рождении — тяжелое, за счет дыхательных нарушений; подозрения на врожденный порок развития — атрезию пищевода, возможное течение инфекционного процесса. Течение раннего периода адаптации: ребенок помещен под источник лучистого тепла.

При осмотре: голова округлой формы, большой родничок — 1,0 × 1,0 см, нормотоничен; малый родничок — точечный; кости черепа плотные, швы на стыке. Зрачки симметричные, фотореакция положительная. Лицо симметричное. Крик громкий. Язык по средней линии. Поза полуфлексорная. Двигательная активность умеренно снижена, на осмотр с усилением. Мышечный тонус с преобладанием в сгибателях конечностей, симметричный. Рефлексы новорожденных вызываются, быстро истощаются, симметричные.

При обследовании органов сердечно-сосудистой, брюшной полости, костно-суставной систем, а также кожи и подкожной клетчатки отклонений от возрастной нормы не выявлено.

Форма грудной клетки цилиндрическая. Дыхание регулярное, с умеренным втяжением межреберий. Аускультативная картина симметричная. Дыхание ослаблено по задней поверхности, выслушиваются проводные хрипы. Частота дыхания 64 в минуту. Оценка по шкале Даунса 3 балла. Начата кислородная поддержка в виде дыхания с положительным давлением на выдохе (Continuous Positive Airway Pressure — CPAP) через лицевую маску с параметрами PEEP +5, FiO_2 0,21. Живот мягкий, не вздут, безболезненный при пальпации с удовлетворительной перистальтикой. Печень +1 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Разведение в тазобедренном суставе в полном объеме. Пупочное кольцо и пуповина расположены типично. Половые органы сформированы по мужскому типу, яички в мошонке. Не мочился.

Анус располагается в типичном месте. Меконий не отходил. В условиях родильного зала атрезия пищевода, микрогастрия исключены (при постановке желудочного зонда № 8 пищевод проходим, проба Элефанта отрицательная), выявлена неполная расщелина мягкого и твердого нёба.

В связи с нарастанием респираторных нарушений ребенок переведен в ОАРИТН ПЦ. Проводилась респираторная поддержка в объеме дотации увлажненного воздуха через биназальные канюли (поток 4 л/мин), кислородной зависимости нет, механика дыхания с умеренным втяжением межреберий, тахипноэ до 70 в минуту (оценка по шкале Даунса 2–3 балла). Кислотно-основное состояние соответствует возрастной норме. Гемодинамические показатели стабильные, артериальное давление в пределах возрастных значений, в кардиотонической поддержке не нуждался.

В конце первых суток жизни выполнена *эхокардиография*: сократительная способность миокарда сохранена, фракция выброса 72 %. Камеры сердца не расширены. Стенки не утолщены. Клапанный аппарат без особенностей. Ультразвуковые признаки функционирующих фетальных коммуникаций (открытое овальное окно больших размеров 5,4 мм, сброс слева направо, открытый артериальный проток 3 мм, сброс слева направо), ускорение кровотока в нисходящем отделе дуги аорты 1,7 м/с. Систолическое давление в легочной артерии 31 мм рт. ст. Свободная жидкость в полости перикарда и плевральных полостях не визуализируется.

Рентгенологическое обследование грудной и брюшной полости с контрастированием пищевода: пищевод свободно проходим, контраст в желудке. Пневматизация кишечника равномерная.

Неврологический осмотр в первые сутки жизни выполнен в условиях открытой кроватки с лучистым теплом, через 1 ч после кормления ребенка при естественном освещении с использованием шкалы оценки поведения новорожденного T.B. Brazelton (Neonatal Behaviour Assessment Scale — NBAS) [7]. Пробуждается на осмотр, открывает глаза. В конце осмотра плач (динамика состояния: пробуждение → активность → плач). Голова правильной формы, конфигурирована, большой родничок не напряжен, 1,0 × 1,0 см, малый родничок закрыт. Нарушений функций черепных нервов не обнаружено. Сосательный рефлекс сохранен, стойкий. Спонтанная двигательная активность — 3 балла (высокая), симметричная. Пароксизмальной двигательной активности не выявлено. Мышечный тонус — физиологический с преобладанием в флексорных группах. Глубокие рефлексы невысокие, симметричные. Рефлексы новорожденных: поисковый, сосательный, верхний хватательный, Моро опоры, Бабинского — средней живости; Бабкина, нижний хватательный, Галанта — живые.

Клинический анализ крови: общее количество лейкоцитов $14{,}7 \cdot 10^9$/л, без изменения лейкоцитарной формулы, эритроциты $4{,}8 \cdot 10^{12}$/л, тромбоциты $225 \cdot 10^9$/л. Биохимический анализ крови: билирубин общий 55 мкмоль/л, общий белок 48 г/л, С-реактивный белок отрицательный. Аланинаминотрансфераза 3 Ед/л, аспартатаминотрансфераза 36 Ед/л, щелочная фосфатаза 347 МЕ/л, креатинин 64 ммоль/л (норма 27–88 ммоль/л), мочевина 2,9 ммоль/л (норма 1,4–4,3 ммоль/л), лактат 0,77 ммоль/л, глюкоза 3,6 ммоль/л. Электролитных нарушений нет.

Концентрация вальпроевой кислоты в сыворотке крови ребенка на первые сутки жизни составляла 47,36 мкмоль/л.

Ультразвуковое исследование черепа и головного мозга, позвоночника, внутренних органов и забрюшинного пространства — без патологии, эхокардиография — в пределах нормы.

В течение 5 ч респираторные нарушения купированы. Показатели гемодинамики стабильные. Энтеральное кормление начато адаптированной смесью через зонд, предложенный объем усваивал, не срыгивал. Стул отходил самостоятельно. Диурез достаточный.

После стабилизации состояния, нормализации функции внешнего дыхания ребенок переведен в отделение патологии новорожденных.

В отделении патологии новорожденных находится в палате интенсивной терапии, в кроватке. Состояние стабильное, нормотермия, без респираторной поддержки, оксигенирован достаточно. Эпизодов десатурации, апноэ не отмечалось. Энтеральное питание: адаптированная смесь, высасывает из рожка, не срыгивает. На осмотр реагирует усилением двигательной активности. Глаза открывает, крик громкий. Судорог, пароксизмальной активности не выявлено. Большой родничок 1,0 × 1,0 см, нормотоничный, малый родничок закрыт. Расщелина мягкого и твердого нёба. Черепная иннервация без патологии. Мышечный тонус умеренно выражен в сгибателях конечностей, симметричный. Рефлексы новорожденных средней выраженности, симметричные. Кожные покровы: субиктеричные, по Крамеру II–III степени, чистые.

При обследовании органов сердечно-сосудистой, брюшной полости, костно-суставной систем, а также кожи и подкожной клетчатки, отклонений от возрастной нормы не выявлено.

В возрасте 5 сут жизни нарастание иктеричности кожных покровов, по Крамеру II–III степени (непрямая гипербилирубинемия: непрямой билирубин 272 мкмоль/л, прямой билирубин 7,8 мкмоль/л). Проведена интенсивная фототерапия под контролем содержания непрямого билирубина в крови.

Электроэнцефалография: регистрация согласно общепринятой системе 10–20, чувствительность 100 мкВ/см, фильтры низких частот 0,5 Гц, высоких — 30 Гц, количество отведений — 10. Методы проведения: моно- и биполярно, методом усреднения, с закрытыми глазами.

Заключение. Основной ритм представлен непрерывной активностью в θ-диапазоне с амплитудой 30 мкВ. Эпилептиформной активности, иктальных, фокальных феноменов не регистрировано.

Осмотр оториноларинголога: дыхание через естественные пути свободное, без участия вспомогательной мускулатуры, голос громкий, звучный.

Фиброларингоскопия: надгортанник умеренно свернут, слизистая оболочка бледно-розовая, отека нет. Вход в гортань свободный, вестибулярный и голосовой отделы не изменены, свободно обозримы, просвет свободный. Истинные голосовые складки светлые, ровные, голосовая щель треугольная, подвижность сохранена в полном объеме, симметричная. Подголосовой отдел обозрим, свободный. Заключение: врожденный порок гортани, ларингомаляция, 1-й тип, без дыхательной недостаточности.

Осмотр стоматолога: Q35.5 — врожденная расщелина мягкого, частично твердого нёба. Рекомендовано: оперативное лечение после 10 мес. по месту жительства.

Осмотр кардиолога (09.08.2022): эхокардиография — в средней трети межпредсердной перегородки открытое овальное окно 5,4 мм; сброс слева направо. Открытый артериальный проток закрыт. Полости сердца не увеличены. Систолическое давление в легочной артерии 25 мм рт. ст.; конечный диастолический размер левого желудочка 16 мм, фракция выброса 72 %.

Диагноз основной: Q21.1 — открытое овальное окно. Недостаточность кровообращения 0 степени.

Заключение: учитывая удовлетворительное стабильное состояние ребенка, отсутствие признаков недостаточности кровообращения, перегрузки камер сердца, легочной гипертензии, показаний к медикаментозной терапии, оперативному вмешательству нет.

Особенность настоящего клинического случая состоит в формировании у младенца фетального вальпроатового синдрома, подтвержденного приемом матерью во время беременности вальпроевой кислоты в дозе 14 мг/кг массы в сутки (или 750 мг в сутки), концентрацией вальпроевой кислоты в сыворотке крови ребенка в первые сутки жизни — 47,36 мкмоль/л.

В клинической картине ФВС отмечены одни из основных пороков развития, типичных для этого состояния, — неполная расщелина мягкого и твердого нёба, а также функционально незначимый порок сердца. Другие признаки, встречающиеся при ФВС, — *spina bifida*, синдром отмены, геморрагический синдром — у обследованного младенца отсутствовали.

Американская академия неврологии предложила следующее краткое руководство по применению антиконвульсантов во время беременности [17]:

1. Использование антиконвульсантов выбора для лечения судорог и эпилептического синдрома.
2. Использование антиконвульсантов в минимальных дозах и их минимальной концентрации в плазме для контроля тонико-клонических припадков.
3. Избегание вальпроатов и карбамазепина при наличии семейного анамнеза пороков нервной трубки.
4. Назначение перорально витамина К в дозе 10 мг в сутки в последний месяц беременности, а при отсутствии указанного назначения — парентерально как можно скорее после начала родов.
5. Регулярный мониторинг уровня антиконвульсантов в плазме крови и, по возможности, уровня свободного антиконвульсанта.
6. Ежедневное назначение фолиевой кислоты в дозе не менее 0,4 мг.
7. При наличии высокого уровня вальпроата в плазме уменьшение дозы в 3–4 раза.
8. При использовании вальпроатов или карбамазепина назначение амниоцентеза с определением α-фетопротеина и ультразвукового исследования в 16–20 нед. с целью ранней диагностики дефекта нервной трубки.

В настоящем случае профилактика ФВС проводилась лишь частично препаратами фолиевой кислоты, что могло быть причиной развития врожденного порока развития.

Приведенный клинический пример отражает возможность неполного проявления ФВС и его полиморфизм манифестации. Тем не менее лицевые дизморфии, выявленные, в частности, у этого ребенка, могут быть ключевыми признаками в диагностике фетальных антиконвульсантных синдромов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гузева В.И., Белоусова Е.Д., Карлов В.А., и др. Эпилепсия у детей. Федеральное руководство по детской неврологии / под ред. В.И. Гузевой. Москва: ООО «МК», 2016.
2. Зиганшин А.М., Кулавский В.А., Вашкевич А.Г. Беременность и эпилепсия // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. Т. 19, № 3. С. 43–48.
3. Классификация последствий перинатальных поражений нервной системы у детей первого года жизни (методические рекомендации). Москва, 2007.
4. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Токсические энцефалопатии новорожденных. 3-е изд. Москва: МЕДПРЕСС-информ, 2013. 176 с.
5. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Токсические поражения нервной системы новорожденных нейротропными медикаментами. Федеральное руководство по детской неврологии / под ред. В.И. Гузевой. Москва: ООО «МК», 2016. С. 77–86.
6. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Токсические энцефалопатии новорожденных. Руководство по перинатологии. Т. 2, гл. 116 / под ред. Д.О. Иванова. Санкт-Петербург: Информ-навигатор, 2019. С. 1142–1174.
7. Brazelton T.B. Neonatal Behavioural Assessment Scale. 2nd ed. Clinics in Developmental Medicine, N88. London: Spastics International Medical Publications, 1984.
8. Clayton-Smith J., Bromley R., Dean J., et al. Diagnosis and management of individuals with Fetal Valproate Spectrum Disorder; a consensus statement from the European Reference Network for Congenital Malformations and Intellectual Disability // Orphanet J Rare Dis. 2019. Vol. 14. ID 180. DOI: 10.1186/s13023-019-1064-y
9. Hanson J.W., Smith D.W. The fetal hydantoin syndrome // J Pediatr. 1975. Vol. 87, No. 2. P. 285–290. DOI: 10.1016/S0022-3476(75)80604-4
10. Herbert M.R., Ziegler D.A. Volumetric neuroimaging and low-dose early-life exposures: loose coupling of pathogenesis-brain-behavior links // Neurotoxicology. 2005. Vol. 26, No. 4. P. 565–572. DOI: 10.1016/j.neuro.2005.01.002
11. Hill R.M., Verniaud W.M., Horning M.G., et al. Infants exposed in utero to antiepileptic drugs. A prospective study // Am J Dis Child. 1974. Vol. 127, No. 5. P. 645–653. DOI: 10.1001/archpedi.1974.02110240031002
12. Kuni U., Adab N., Vinten J., Clayton-Smith J. Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006. Vol. 91, No. 2. P. F90–F95. DOI: 10.1136/adc.2004.067421
13. Morell M.J. Guideliness for care of women with epilepsy // Neurology. 1998. Vol. 51, No. 5S4. P. S21–S27. DOI: 10.1212/WNL.51.5_Suppl_4.S21
14. Morrow J., Russell A., Guthrie E., et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006. Vol. 77, No. 2. P. 193–198. DOI: 10.1136/jnnp.2005.074203
15. Mutlu-Albayrak H., Bulut C., Çaksen H. Fetal Valproate Syndrome // Pediatr Neonatol. 2017. Vol. 58, No. 2. P. 158–164. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.01.009
16. Omtzigt J.G., Los F.J., Grobbee D.E., et al. The risk of *spina bifida* aperta after first-trimester exposure to valproate in prenatal cohort // Neurology. 1992. Vol. 42, No. 4S5. P. 119–125.
17. Practice parameter [RETIRED], Management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standard Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 1998. Vol. 51, No. 4. P. 944–948. DOI: 10.1212/WNL.51.4.944
18. Volpe J.J. Neurology of the newborn. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2008.
19. Wegner C., Nau H. Alteration of embryonic folate metabolism by valproic acid during organogenesis: implications for mechanism of teratogenesis // Neurology. 1992. Vol. 42, No. 4S5. P. 17–24.

REFERENCES

1. Guzeva VI, Belousova ED, Karlov VA, et al. Ehpilepsiya u detei. Guzeva VI, editor. *Federal'noe rukovodstvo po detskoi nevrologii*. Moscow: OOO "MK", 2016. (In Russ.)
2. Ziganshin AM, Kulavskii VA, Vashkevich AG. Pregnancy and epilepsy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(3):43–48. (In Russ.)
3. *Klassifikatsiya posledstvii perinatal'nykh porazhenii nervnoi sistemy u detei pervogo goda zhizni (metodicheskie rekomendatsii)*. Moscow, 2007. (In Russ.)
4. Palchik AB, Shabalov NP. *Toksicheskie ehntsefalopatii novorozhdennykh. 3th ed*. Moscow: MEDPRESS-inform, 2013. 176 p. (In Russ.)
5. Palchik AB, Shabalov NP. Toksicheskie porazheniya nervnoi sistemy novorozhdennykh neirotropnymi medikamentami. Guzeva VI, editor. *Federal'noe rukovodstvo po detskoi nevrologii*. Moscow: "MK", 2016. P. 77–86. (In Russ.)
6. Palchik AB, Shabalov NP. Toksicheskie ehntsefalopatii novorozhdennykh. In: *Rukovodstvo po perinatologii*. Ed. by D.O. Ivanov. Vol. 2, iss. 116. Saint Petersburg: Inform-navigator, 2019. P. 1142–1174. (In Russ.)
7. Brazelton TB. *Neonatal behavioural assessment scale. 2nd ed. Clinics in developmental medicine, N88*. London: Spastics International Medical Publications, 1984.
8. Clayton-Smith J, Bromley R, Dean J, et al. Diagnosis and management of individuals with Fetal Valproate Spectrum Disorder; a consensus statement from the European Reference Network for Congenital Malformations and Intellectual Disability. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:180. DOI: 10.1186/s13023-019-1064-y
9. Hanson JW, Smith DW. The fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr*. 1975;87(2):285–290. DOI: 10.1016/S0022-3476(75)80604-4
10. Herbert MR, Ziegler DA. Volumetric neuroimaging and low-dose early-life exposures: loose coupling of pathogenesis-brain-behavior links. *Neurotoxicology*. 2005;26(4):565–572. DOI: 10.1016/j.neuro.2005.01.002
11. Hill RM, Verniaud WM, Horning MG, et al. Infants exposed in utero to antiepileptic drugs. A prospective study. *Am J Dis Child*. 1974;127(5):645–653. DOI: 10.1001/archpedi.1974.02110240031002
12. Kuni U, Adab N, Vinten J, Clayton-Smith J. Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(2):F90–F95. DOI: 10.1136/adc.2004.067421
13. Morell MJ. Guideliness for care of women with epilepsy. *Neurology*. 1998;51(5S4): S21–S27. DOI: 10.1212/WNL.51.5_Suppl_4.S21
14. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):193–198. DOI: 10.1136/jnnp.2005.074203
15. Mutlu-Albayrak H, Bulut C, Çaksen H. Fetal Valproate Syndrome. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(2):158–164. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.01.009
16. Omtzigt JG, Los FJ, Grobbee DE, et al. The risk of *spina bifida* aperta after first-trimester exposure to valproate in prenatal cohort. *Neurology*. 1992;42(4S5):119–125.
17. Practice parameter [RETIRED], Management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standard Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1998;51(4):944–948. DOI: 10.1212/WNL.51.4.944
18. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2008.
19. Wegner C, Nau H. Alteration of embryonic folate metabolism by valproic acid during organogenesis: implications for mechanism of teratogenesis. *Neurology*. 1992;42(4S5):17–24.

◆ Информация об авторах

Татьяна Владимировна Мелашенко — канд. мед. наук, Перинатальный центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 7069-1730; e-mail: melashenkotat@mail.ru

**Александр Бейнусович Пальчик* — д-р мед. наук, профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 1410-4035; e-mail: xander57@mail.ru

◆ Information about the authors

Tatyana V. Melashenko — MD, PhD, Perinatal Centre. State Paediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 7069-1730; e-mail: melashenkotat@mail.ru

**Alexander B. Palchik* — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Neonatology with Courses of Neurology and Obstetrics-Gynaecology Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russia, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 1410-4035; e-mail: xander57@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ПАТОЛОГИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ. ОСОБЕННОСТИ МАНУАЛЬНОЙ И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ (СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС)

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- проводить мануальную диагностику патологии молочных желез;
- проводить пункцию узловых образований молочных желез под контролем УЗИ.

Категория обучающихся: врачи акушеры-гинекологи, онкологи, маммологи, хирурги, медицинские работники смотрового кабинета среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 12 000 рублей.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр Педиатрического университета, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25
Электронная почта: gpmafpk@mail.ru
Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

DOI: https://doi.org/10.17816/PED142127-135
Научная статья

ВРОЖДЕННЫЙ ОРГАНИЧЕСКИЙ ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ВАРИАНТОМ В ГЕНЕ *ABCC8*. ОПИСАНИЕ СЕМЕЙНОГО СЛУЧАЯ

© Д.О. Иванов [1], Л.В. Дитковская [1], М.Е. Туркунова [2], Е.Н. Суспицын [1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

[2] Детская городская поликлиника № 44, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Иванов Д.О., Дитковская Л.В., Туркунова М.Е., Суспицын Е.Н. Врожденный органический гиперинсулинизм, ассоциированный с вариантом в гене *ABCC8*. Описание семейного случая // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 127–135. DOI: https://doi.org/10.17816/PED142127-135

Гипогликемия — самое частое метаболическое расстройство, встречающееся в раннем детском возрасте, которое может быть первым, а иногда и единственным симптомом целого спектра заболеваний. Этиология определяет характерные клинические особенности течения гипогликемического синдрома. Диагностику затрудняет тот факт, что клинические проявления гипогликемии вариабельны и мало специфичны. Одной из основных причин персистирующих гипогликемий у детей первых лет жизни является врожденный гиперинсулинизм.

Врожденный гиперинсулинизм — это наследственное заболевание, характеризующееся неадекватной гиперсекрецией инсулина β-клетками поджелудочной железы. Манифестируя, как правило, в неонатальном периоде, врожденный гиперинсулинизм представляет собой большую угрозу как в отношении выживаемости пациентов при поздней диагностике, так и в отношении рисков тяжелых неврологических осложнений при неадекватной терапии возникающих гипогликемий.

В статье представлено описание семейного случая врожденного органического гиперинсулинизма, сопряженного с редкой гетерозиготной мутацией в гене *ABCC8*, ранняя диагностика которого позволила избежать тяжелых осложнений заболевания и своевременно назначить адекватное лечение. Показана клиническая вариабельность течения заболевания у родственных пациентов, потребовавшая персонифицированного подхода к диагностике и лечению.

Таким образом, раннее выявление гипогликемии, уточнение ее этиологии, в том числе с помощью молекулярно-генетического анализа, своевременная медикаментозная терапия и контроль за состоянием углеводного обмена являются важными аспектами в лечении и наблюдении пациентов с врожденным гиперинсулинизмом и профилактике у них тяжелых неврологических осложнений.

Ключевые слова: врожденный гиперинсулинизм; персистирующая гипогликемия; мутация *ABCC8*.

Поступила: 11.02.2023 **Одобрена:** 17.03.2023 **Принята к печати:** 28.04.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED142127-135
Research Article

CONGENITAL ORGANIC HYPERINSULINISM ASSOCIATED WITH A VARIANT IN THE *ABCC8* GENE. DESCRIPTION OF A FAMILY CASE

© Dmitry O. Ivanov [1], Liliya V. Ditkovskaya [1], Mariia E. Turkunova [2], Evgeny N. Suspitsin [1]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] Children's City Polyclinic No. 44, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ivanov DO, Ditkovskaya LV, Turkunova ME, Suspitsin EN. Congenital organic hyperinsulinism associated with a variant in the *ABCC8* gene. Description of a family case. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(2):127–135. DOI: https://doi.org/10.17816/PED142127-135

Hypoglycemia is the most common metabolic disorder occurring in early childhood, which can be the first, and sometimes the only symptom of a whole range of diseases. Etiology determines the characteristic clinical features of the course of hypoglycemic syndrome. Diagnosis is complicated by the fact that the clinical manifestations of hypoglycemia are variable and little specific. The main cause of persistent hypoglycemia in children of the first years of life is congenital hyperinsulinism.

Congenital hyperinsulinism is a hereditary disease characterized by inadequate hypersecretion of insulin by beta cells of the pancreas. Manifesting as a rule in the neonatal period, congenital hyperinsulinism is a great threat, both in terms of survival of patients with late diagnosis, and in terms of the risks of severe neurological complications with inadequate therapy of emerging hypoglycemia.

The article describes a family case of congenital organic hyperinsulinism associated with a rare heterozygous mutation in the *ABCC8* gene, the early diagnosis of which allowed avoiding severe complications of the disease and timely prescribing adequate treatment. The clinical variability of the course of the disease in related patients was shown, which required a personalized approach to diagnosis and treatment.

Thus, early detection of hypoglycemia, clarification of its etiology, including with the help of molecular genetic analysis, timely drug therapy and monitoring of the state of carbohydrate metabolism, are important aspects in the treatment and supervision of patients with congenital hyperinsulinism and the prevention of severe neurological complications in them.

Keywords: congenital hyperinsulinism; persisten hypoglycemia; *ABCC8* mutation.

Received: 11.02.2023 **Revised:** 17.03.2023 **Accepted:** 28.04.2023

ВВЕДЕНИЕ

Врожденный гиперинсулинизм (ВГИ) — это наследственное заболевание, характеризующееся неадекватной гиперсекрецией инсулина β-клетками поджелудочной железы [1, 5, 8]. ВГИ является причиной развития тяжелых жизнеугрожающих гипогликемий, поздняя диагностика и несвоевременное, неадекватное лечение которых могут привести к тяжелым неврологическим осложнениям и необратимому повреждению головного мозга [3, 6, 8, 10, 17].

Для ВГИ характерна гетерогенность клинических проявлений, гистологических форм и молекулярно-генетических вариантов, лежащих в основе этого заболевания [2, 5, 13, 20].

В подавляющем большинстве случаев гипогликемии при ВГИ носят тяжелый характер, что приводит к развитию судорог и потере сознания. В неонатальном периоде гипогликемии проявляются судорогами примерно в 50 % случаев. Однако описаны и более мягкие формы, протекающие практически бессимптомно [5, 8, 20]. Кроме того, основными отличительными особенностями ВГИ считаются: отсутствие подавления секреции инсулина в ответ на снижение уровня глюкозы, гипокетотический характер гипогликемии (отсутствие кетоновых тел в моче) и высокая степень утилизации глюкозы [более 8 мг/(кг · мин)] при условии исключения других причин развития гипогликемии (гликогенозы, дефекты β-окисления жирных кислот, аминоациопатии, дефицит контринсулярных гормонов и пр.) [4, 8]. Заболевание, как правило, манифестирует в первые дни жизни, однако известны случаи более позднего возникновения гипогликемии. В связи с избыточной продукцией инсулина во внутриутробном периоде для таких пациентов характерна макросомия при рождении [8, 13].

Частота заболевания варьирует от 1 : 30 000–50 000 до 1 : 2500 в странах, где распространены близкородственные браки [8, 10]. Число новых случаев ВГИ неуклонно растет, и по данным за 2015–2017 гг., первичная заболеваемость ВГИ в России составила 1 : 50 638 живых новорожденных [5].

Практически в половине случаев удается установить генетическую основу заболевания, в настоящее время описано множество генов, варианты в которых приводят к развитию как изолированного ВГИ (*ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *SLC16A1*, *UCP2*, *HNF4A*, *HNF1A*, *HK1*, *KCNQ1*, *CACNA1D*, *FOXA2*, *EIF2S3*, *PGM1*, *PMM2*), так и к синдромальным формам заболевания [12, 13, 15]. Инактивирующие мутации в генах аденозинтрифосфатных (АТФ) зависимых калиевых каналов *ABCC8* и *KCNJ11* служат наиболее распространенными причинами ВГИ и составляют от 40 до 45 % всех случаев [5, 8].

В настоящее время описаны как аутосомно-рецессивные, так и аутосомно-доминантные мутации генов *ABCC8* и *KCNJ11*, при этом аутосомно-доминантные мутации чаще встречаются в гене *ABCC8*.

Развитие тяжелых диффузных диазоксидрезистентных форм ВГИ обусловливают рецессивные гомозиготные и компаундные гетерозиготные мутации в данных генах. Доминантные инактивирующие мутации, как правило, приводят к более мягкому течению заболевания, хорошо поддающемуся лечению диазоксидом или коррекцией диеты [8, 12, 14].

В норме глюкоза поступает в β-клетки через специфические транспортеры, в том числе GLUT 2, который обеспечивает ее транспорт пропорционально концентрации в крови. В дальнейшем с помощью фермента глюкокиназы (GCK) она превращается в глюкозо-6-фосфат. В процессе гликолиза увеличивается соотношение АТФ/АДФ, что приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов, деполяризации мембран β-клеток поджелудочной железы и активации внутримембранных потенциалзависимых Са-каналов. Кальций поступает внутрь β-клетки и запускает процесс экзоцитоза секреторных гранул инсулина, вызывая снижение уровня глюкозы крови. В ответ на снижение уровня глюкозы в крови происходит замедление ее внутриклеточного метаболизма, уменьшение соотношения АТФ/АДФ, что приводит к открытию АТФ-зависимых калиевых каналов, закрытию кальциевых, и как следствие, прекращению секреции инсулина [4, 7, 12, 14].

АТФ-зависимые калиевые каналы β-клеток имеют октамерную структуру. Их внутренние отделы представлены четырьмя субъединицами белка Kir6.2 (кодируется геном *KCNJ11*), а наружные — четырьмя субъединицами белка SUR1 (кодируется геном *ABCC8*) [5, 13, 20]. Они отвечают за восприятие изменений в уровне АТФ/АДФ внутри клетки, передачу сигнала и способны изменять степень поляризации мембраны β-клетки. Адекватная реакция каналов на изменения соотношения АТФ/АДФ в клетке возможна только при правильном функционировании обеих субъединиц, что определяется их нормальной структурой и экспрессией на мембране клетки. У пациентов с ВГИ β-клетки постоянно деполяризованы из-за аномально модулированных или неадекватно работающих каналов, что приводит к практически постоянному открытию потенциалзависимых кальциевых каналов, и как следствие к нерегулируемому экзоцитозу инсулина, что обусловливает возникновение персистирующей гипогликемии [5, 13].

Одна из самых частых причин ВГИ — изменение нуклеотидной последовательности гена АТФ-зависимых калиевых каналов, что приводит к изменению активности SUR1 субъединицы канала, и как следствие, к гиперпродукции инсулина β-клеткой вне зависимости от уровня глюкозы в крови [10, 13]. Следует отметить, что SUR1 регулирует активность Kir6.2 и обеспечивает чувствительность калиевых каналов к их фармакологическим ингибиторам (сульфонилмочевина) и активаторам (диазоксид) [7, 17].

На основании гистологической картины различают фокальную, диффузную и атипичную формы (сочетание признаков фокальной и диффузной форм) [8, 13, 15, 17, 19, 22]. Для фокальной формы свойственно наличие мелких очагов, состоящих из эндокринных клеток с большими ядрами, в несколько раз превышающими по размерам нормальные ацинарные ядра. Формирование очага гиперплазии в данном случае обусловленно гетерозиготной мутацией в генах *ABCC8* или *KCNJ11*, наследуемой по отцовской линии, и потерей материнского аллеля с изосомией по отцовскому признаку в том же локусе (в регионе импринтинга на 11p15) [5, 8, 11, 17, 19]. Фокальную (очаговую) отличает, как правило, диазоксид-нечувствительное течение и наиболее перспективным является удаление фокуса в поджелудочной железе, что может привести к полному излечению таких пациентов [11, 18]. Диффузная форма гетерогенна по генетическому признаку и механизму наследования. Встречаются как рециссивные варианты в генах АТФ-зависимых калиевых каналов фармакорезистентного ВГИ, так и доминантные, как правило чувствительные к диазоксиду [8, 17–19].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 8 лет, наблюдается детским эндокринологом в клинике Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) с первого года жизни. Из анамнеза известно, что девочка от 6-й беременности, протекавшей на фоне патологической прибавки веса и отеков. Предшествующие беременности закончились самопроизвольным прерыванием на ранних сроках. Роды путем кесарева сечения на 40-й неделе гестации (ягодичное предлежание, крупный плод). Вес ребенка при рождении 4660 г, длина 55 см, оценка по Апгар 8/9 баллов. С первых суток жизни отмечалось ухудшение состояния: снижение сосательного рефлекса, двигательной активности, вялость, гипотермия, тонико-клонические судороги, апноэ. По данным лабораторного исследования неоднократно была зарегистрирована гипогликемия (сахар крови 2,0–1,2–3,7–1,8–4,7–2,2 ммоль/л), потребовавшая внутривенного введения 10–20 % раствора глюкозы и глюкокортикоидов. При попытке снизить нагрузку глюкозой симптомы гипогликемии повторялись.

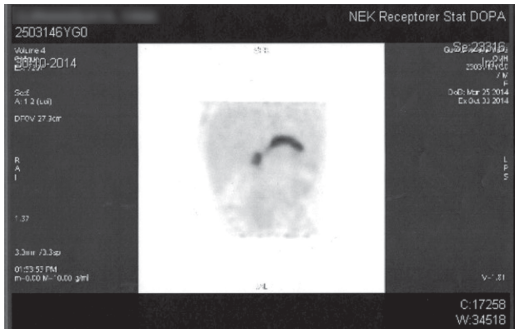


Рис. 1. Результаты позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии с радиофармпрепаратом 18F*-ДОПА
Fig. 1. PET CT results with 18F*-DOPA

На 5-е сутки жизни была переведена в отделение патологии новорожденных перинатального центра СПбГПМУ. По результатам клинико-лабораторного обследования зарегистрированы высокие показатели уровня инсулина (25,9 мкЕд/мл) и С-пептида (8,08 нг/мл), кетоны и амиак в моче и крови не обнаружены. Была начата терапия аналогом соматостатина [октреотид, максимальная доза 25 мкг/(кг · сут)], на фоне которой не удавалось достичь стойкой нормогликемии. При снижении аппетита или увеличении паузы между кормлениями более чем на 2 ч эпизоды гипогликемии повторялись.

Принимая во внимание упорный характер персистирующих гипогликемий, высокую потребность в глюкозе [более 8 мг/(кг · сут)], повышенный уровень инсулина и С-пептида в крови, девочке было выполнено молекулярно-генетическое исследование — NGS-секвенирование полной кодирующей последовательности гена *ABCC8* (OMIM*600509). Выявлен патогенный вариант *ABCC8c.4432G>A(p.Glu1478Arg)* в гетерозиготном состоянии. Анализ ДНК родителей пациентки показал, что вариант имеет материнское происхождение. Для уточнения формы заболевания выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) с радиофармпрепаратом 18F*-ДОПА, картина соответствовала диффузной форме заболевания (рис. 1).

Пациентке было назначено лечение агонистами АТФ-зависимых калиевых каналов [диазоксид, максимальная доза 15 мкг/(кг · сут)]. В течение недели была достигнута стойкая нормогликемия.

В настоящее время девочка хорошо компенсирована на фоне диеты и терапии диазоксидом. Растет и развивается в соответствии с возрастом, посещает общеобразовательную школу. Приступы гипогликемии редкие, 1–2 раза в год, возникают

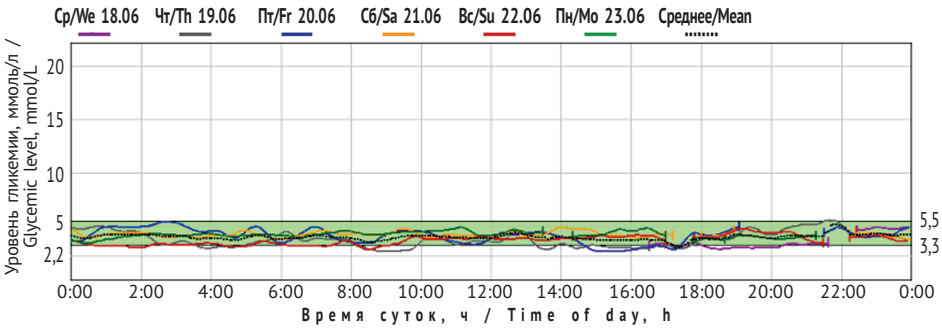


Рис. 2. Суточное сенсорное мониторирование гликемии пациентки с врожденным гиперинсулинизмом
Fig. 2. Daily sensory monitoring of glycemia in a patient with congenital hyperinsulinism

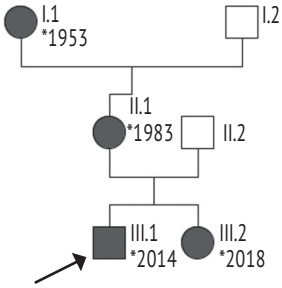


Рис. 3. Родословная пациентки с врожденным гиперинсулинизмом
Fig. 3. The genealogy of the patient with congenital hyperinsulinism

на фоне интеркурентных заболеваний и связаны со снижением аппетита (рис. 2).

Уровень инсулина от 2,0 до 18,4 мкЕд/мл, С-пептида от 1,3 до 6,5 нг/мл, HbA1c 4,6–5,0 %. По данным электроэнцефалограммы: возрастной ритм деформирован, очаговые изменения и эпилептиформная активность не выявлены, фотопароксизмальный ответ. При магнитно-резонансном исследовании головного мозга и гипофиза патологических изменений не выявлено.

Проведено медико-генетическое консультирование семьи пробанда и молекулярно-генетическое исследование у родственников.

Наследственный анамнез (рис. 3): у матери (II.1) и у бабушки по материнской линии (I.1) отмечалась плохая переносимость физических нагрузок и голодных пауз в детском возрасте. В настоящее время мать плохо переносит длительные голодные промежутки. По результатам суточного мониторирования глюкозы крови выявлены эпизоды легкой гипогликемии, в том числе в ночное время (рис. 4).

У отца нарушений углеводного обмена не выявлено, клинических проявлений гипогликемии не отмечено.

Брату пациентки (III.2) в раннем возрасте проведено сенсорное мониторирование гликемии (рис. 5), зарегистрированы низкие уровни глюкозы крови.

В настоящее время эпизодов гипогликемии не зафиксировано. Молекулярно-генетическое исследование выявило у него патогенный вариант *p.Gly1478Arg* в гене *ABCC8* в гетерозиготном состоянии.

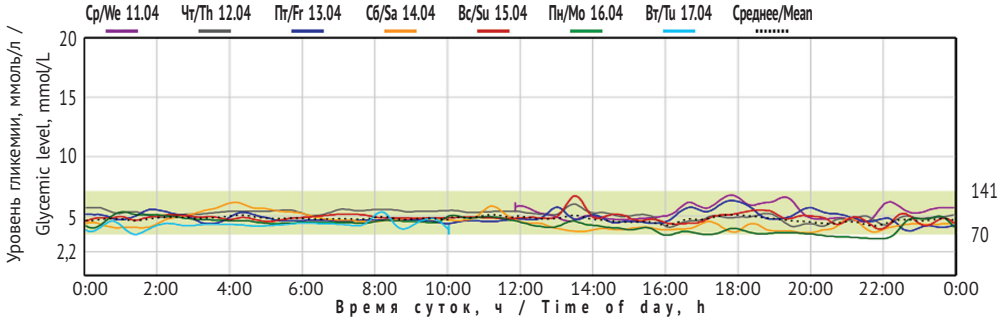


Рис. 4. Суточное сенсорное мониторирование гликемии у матери пациентки с врожденным гиперинсулинизмом
Fig. 4. Daily sensory monitoring of glycemia in the mother of a patient with congenital hyperinsulinism

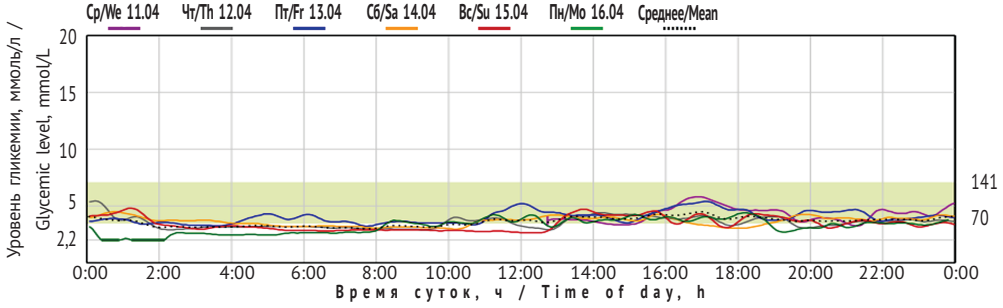


Рис. 5. Суточное сенсорное мониторирование гликемии у брата пациентки с врожденным гиперинсулинизмом
Fig. 5. Daily sensory monitoring of glycemia in the brother of a patient with congenital hyperinsulinism

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения нуклеотидной последовательности в гене *ABCC8* могут приводить к нарушению формирования канала на мембране клетки либо к образованию неактивных каналов [8, 21]. Описаны как аутосомно-доминантные, так и аутосомно-рецессивные варианты наследования заболевания. Гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации приводят к наиболее тяжелому диазоксид-нечувствительному течению заболевания [21]. Однако в литературе существует ряд описаний более легких форм с частичной эффективностью лечения диазоксидом [9]. Более мягкое течение также отмечается при гетерозиготных вариантах в гене *ABCC8* с аутосомно-доминантным типом наследования.

У пациентки (III.1), ее брата (III.2), матери (II.1) и бабушки по материнской линии (I.1) выявлен патогенный вариант в гене *ABCC8*c.*4432G>A* (p.Glu1478Arg) в гетерозиготном состоянии. Принимая во внимание наличие клинических проявлений ВГИ у всех членов семьи (по линии матери) в нескольких поколениях, хорошую компенсацию заболевания на фоне лечения диазоксидом или при соблюдении диеты, данные ПЭТ-КТ с 18F*-ДОПА, свидетельствующие о диффузной форме, вероятно мы имеем случай аутосомно-доминантного наследования варианта в гене *ABCC8.* Аналогичный случай описан у пациента из Китая, ребенок получал диетотерапию кукурузным крахмалом и не нуждался в назначении медикаментозной коррекции гипогликемии [24]. Подобная мутация в гетерозиготном состоянии описана у пробанда из Норвегии с мягким фенотипом заболевания [15]. У пациентов из Финляндии были описаны варианты с аутосомно-доминантным типом наследования и хорошим эффектом от лечения диазоксидом [16]. У пациента из США так же отмечался достаточно легкий фенотип, заболевание манифестировало в возрасте 3 лет и нормогликемия была достигнута на фоне лечения диазоксидом [23].

В нашем случае пациентка хорошо компенсирована на фоне терапии диазоксидом, а ее брат на фоне соблюдения диеты при адекватном контроле уровня гликемии. Своевременно подобрать адекватную терапию и избежать тяжелых неврологических осложнений удалось благодаря ранней диагностике и полной верификации диагноза с использованием молекулярно-генетического исследования.

Описываемый клинический случай при наблюдаемой высокой распространенности гипогликемии в неонатальном периоде, сложности окончательной верификации диагноза на раннем этапе заболевания может представлять большой интерес для детских врачей-эндокринологов, неонатологов, педиатров и генетиков.

ВЫВОДЫ

Раннее выявление гипогликемии, уточнение ее этиологии, в том числе с помощью молекулярно-генетического анализа, и, как следствие, своевременное назначение адекватной медикаментозной терапии и контроля за состоянием углеводного обмена являются важными составляющими лечения и наблюдения пациентов с ВГИ, а также профилактики у них тяжелых неврологических осложнений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных и фотографий.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аванесян Р.И., Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И., и др. Педиатрия. Т. 1. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Иванов Д.О., Новикова В.П., Похлебкина А.А. Врожденные нарушения гликозилирования // Педиатр. 2018. Т. 9, № 3. С. 5–15. DOI: 10.17816/PED935-15
3. Мелашенко Т.В., Гузева В.В., Малеков Д.А. Клинический случай развития симптоматической эпилепсии у новорожденного ребенка с неонатальной гипогли-

кемической энцефалопатией // Педиатр. 2016. Т. 7, № 4. С. 147–152. DOI: 10.17816/PED74147-152
4. Меликян М.А., Карева М.А. Врожденный гиперинсулинизм. Пособие для врачей. Москва, 2017. 24 с.
5. Меликян М.А. Врожденный гиперинсулинизм: молекулярная основа, клинические особенности и персонализированное лечение: дис … д-ра мед. наук. Москва, 2019. 311 с.
6. Никитина И.Л., Саракаева Л.Р., Баиров В.Г., и др. Психомоторное развитие и нейрофизиологические параметры у детей в исходе терапии врожденного гиперинсулинизма // Медицинский совет. 2022. № 12. С. 86–94. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-12-86-94
7. Aguilar-Bryan L., Bryan J. Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels // Endocr Rev. 1999. Vol. 20, No. 2. P. 101–135. DOI: 10.1210/er.20.2.101
8. Arnoux J.-B., Verkarre V., Saint-Martin C., et al. Congenital hyperinsulinism: Current trends in diagnosis and therapy // Orphanet J Rare Dis. 2011. Vol. 6. ID 63. DOI: 10.1186/1750-1172-6-63
9. Bhushan A.V., Aziz Q., Nessa A., et al. Congenital hyperinsulinism: clinical and molecular characterisation of compound heterozygous ABCC8 mutation responsive to Diazoxide therapy // Int J Pediatr Endocr. 2014. Vol. 1. ID24. DOI: 10.1186/1687-9856-2014-24
10. Banerjee I., Raskin J., Arnoux J.-B., et al. Congenital hyperinsulinism in infancy and childhood: challenges, unmet needs and the perspective of patients and families // Orphanet J Rare Dis. 2022. Vol. 17. ID 61. DOI: 10.1186/s13023-022-02214-y
11. Verkarre V., Fournet J.C., de Lonley P., et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia // J Clin Invest. 1998. Vol. 102, No. 7. P. 1286–1191. DOI: 10.1172/JCI4495
12. Demirbilek H., Hussain K. Congenital hyperinsulinism: diagnosis and treatment update // J Clin Res Pediatr Endocr. 2017. Vol. 9, No. S2. P. 69–87. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.S007
13. Giri D., Hawton K., Senniappan S. Congenital hyperinsulinism: recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management // J Pediatr Endocr Metab. 2021. Vol. 35, No. 3. P. 279–296. DOI: 10.1515/jpem-2021-0369
14. Glaser B., Thornton P., Otonkoski T., Junien C. Genetics of neonatal hyperinsulinism // ADC Fetal and Neonatal Ed. 2000. Vol. 82, No. 2. P. 79–86. DOI: 10.1136/fn.82.2.F79
15. Hewat T.I., Johnson M.B., Flanagan S.E. Congenital hyperinsulinism: current laboratory-based approaches to the genetic diagnosis of a heterogeneous disease // Front Endocr. 2022. Vol. 13. ID 873254. DOI: 10.3389/fendo.2022.873254
16. Huopio H., Reimann F., Ashfield R., et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1 // J Clin Investig. 2000. Vol. 106, No. 7. P. 897–906. DOI: 10.1172/JCI9804
17. Lord K., De León D.D. Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia: current insights into the pathogenesis and management // J Pediatr Endocr. 2013. ID 3. DOI: 10.1186/1687-9856-2013-3
18. Mitrofanova L.B., Perminova A.A., Ryzhkova D.V., et al. Differential morphological diagnosis of various forms of congenital hyperinsulinism in children // Front Endocr. 2021. Vol. 12. ID 710947. DOI: 10.3389/fendo.2021.710947
19. Rahier J., Guiot Y., Sempoux C. Morphologic analysis of focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism // Semin Pediatr Surg. 2011. Vol. 20, No. 1. P. 3–12. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2010.10.010
20. Rahman S.A., Nessa A., Hussain K. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism // J Mol Endocr. 2015. Vol. 54, No. 2. P. 119–129. DOI: 10.1530/JME-15-0016
21. Saint-Martin C., Arnoux J.-B., de Lonelay P., Bellanne-Chantelot C. KATP channel mutations in congenital hyperinsulinism // Semin Pediatr Surg. 2011. Vol. 20, No. 1. P. 18–22. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2010.10.012
22. Sempoux C., Capito C., Bellanne-Chantelot C., et al. Morphological mosaicism of the pancreatic islets: a novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy // J Clin Endocrinol Metab. 2011. Vol. 96, No. 12. P. 3785–3793. DOI: 10.1210/jc.2010-3032
23. Snider K.E., Becker S., Boyajian L., et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism // J Clin Endocrinol Metab. 2013. Vol. 98, No. 2. P. 355–363. DOI: 10.1210/jc.2012-2169
24. Zhang Y., Pi Y., Yan X., et al. Clinical features and genetic analysis of seven patients with congenital hyperinsulinism // Chin J Med Genet. 2018. Vol. 35, No. 4. P. 502–506. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.04.009

REFERENCES

1. Avanesyan RI, Avdeeva TG, Alekseeva EI, et al. *Pediatriya. Vol. 1*. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. (In Russ.)
2. Ivanov DO, Novikova VP, Pokhlebkina AA. Congenital disorders of glycosylation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2018;9(3):5–15. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED935-15
3. Melashenko TV, Guzeva VV, Malekov DA. The clinical case of symptomatic epilepsy in newborn with neonatal hypoglycemic encephalopathy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(4):147–152. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED74147-152
4. Melikyan MA, Kareva MA. *Vrozhdennyi giperinsulinizm. Posobie dlya vrachei*. Moscow, 2017. 24 p. (In Russ.)

5. Melikyan MA. *Vrozhdennyi giperinsulinizm: molekulyarnaya osnova, klinicheskie osobennosti i personalizirovannoe lechenie* [dissertation]. Moscow, 2019. 311 p. (In Russ.)
6. Nikitina IL, Sarakaeva LR, Bairov VG, et al. Neurodevelopmental outcomes and neurophysiological parameters in children with congenital hyperinsulinism. *Medical Council*. 2022;(12):86–94. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-12-86-94
7. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Endocr Rev*. 1999;20(2):101–135. DOI: 10.1210/er.20.2.101
8. Arnoux J-B, Verkarre V, Saint-Martin C, et al. Congenital hyperinsulinism: Current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:63. DOI: 10.1186/1750-1172-6-63
9. Bhushan AV, Aziz Q, Nessa A, et al. Congenital hyperinsulinism: clinical and molecular characterisation of compound heterozygous ABCC8 mutation responsive to Diazoxide therapy. *Int J Pediatr Endocr*. 2014;1:24. DOI: 10.1186/1687-9856-2014-24
10. Banerjee I, Raskin J, Arnoux J-B, et al. Congenital hyperinsulinism in infancy and childhood: challenges, unmet needs and the perspective of patients and families. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:61. DOI: 10.1186/s13023-022-02214-y
11. Verkarre V, Fournet JC, de Lonley P, et al. Paternal mutation of the sulfonylurea receptor (SUR1) gene and maternal loss of 11p15 imprinted genes lead to persistent hyperinsulinism in focal adenomatous hyperplasia. *J Clin Invest*. 1998;102(7):1286–1191. DOI: 10.1172/JCI4495
12. Demirbilek H, Hussain K. Congenital hyperinsulinism: diagnosis and treatment update. *J Clin Res Pediatr Endocr*. 2017;9(S2):69–87. DOI: 10.4274/jcrpe.2017.S007
13. Giri D, Hawton K, Senniappan S. Congenital hyperinsulinism: recent updates on molecular mechanisms, diagnosis and management. *J Pediatr Endocr Metab*. 2021;35(3):279–296. DOI: 10.1515/jpem-2021-0369
14. Glaser B, Thornton P, Otonkoski T, Junien C. Genetics of neonatal hyperinsulinism. *ADC Fetal and Neonatal Ed*. 2000;82(2):79–86. DOI: 10.1136/fn.82.2.F79
15. Hewat TI, Johnson MB, Flanagan SE. Congenital hyperinsulinism: current laboratory-based approaches to the genetic diagnosis of a heterogeneous disease. *Front Endocr*. 2022;13:873254. DOI: 10.3389/fendo.2022.873254
16. Huopio H, Reimann F, Ashfield R, et al. Dominantly inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *J Clin Investig*. 2000;106(7):897–906. DOI: 10.1172/JCI9804
17. Lord K, De León DD. Monogenic hyperinsulinemic hypoglycemia: current insights into the pathogenesis and management. *J Pediatr Endocr*. 2013:3. DOI: 10.1186/1687-9856-2013-3
18. Mitrofanova LB, Perminova AA, Ryzhkova DV, et al. Differential morphological diagnosis of various forms of congenital hyperinsulinism in children. *Front Endocr*. 2021;12:710947. DOI: 10.3389/fendo.2021.710947
19. Rahier J, Guiot Y, Sempoux C. Morphologic analysis of focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20(1):3–12. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2010.10.010
20. Rahman SA, Nessa A, Hussain K. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. *J Mol Endocr*. 2015;54(2):119–129. DOI: 10.1530/JME-15-0016
21. Saint-Martin C, Arnoux J-B, de Lonelay P, Bellanne-Chantelot C. KATP channel mutations in congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg*. 2011;20(1):18–22. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2010.10.012
22. Sempoux C, Capito C, Bellanne-Chantelot C, et al. Morphological mosaicism of the pancreatic islets: a novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3785–3793. DOI: 10.1210/jc.2010-3032
23. Snider KE, Becker S, Boyajian L, et al. Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):355–363. DOI: 10.1210/jc.2012-2169
24. Zhang Y, Pi Y, Yan X, et al. Clinical features and genetic analysis of seven patients with congenital hyperinsulinism. *Chin J Med Genet*. 2018;35(4):502–506. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.04.009

◆ Информация об авторах

**Дмитрий Олегович Иванов* — д-р мед. наук, профессор, главный внештатный неонатолог Минздрава России, ректор, заведующий кафедрой неонатологии с курсами неврологии и акушерства и гинекологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

◆ Information about the authors

**Dmitry O. Ivanov* — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Freelance Neonatologist of the Ministry of Health of Russia, rector, Head of the Department of Neonatology with Courses of Neurology and Obstetrics and Gynecology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 4437-9626; e-mail: doivanov@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Информация об авторах

Лилия Викторовна Дитковская — канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 5771-0580; e-mail: Liliya-ditkovskaya@yandex.ru

Мария Евгеньевна Туркунова — канд. мед. наук, детский врач-эндокринолог. СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника № 44», Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 7320-1136; e-mail: 89650505452@mail.ru

Евгений Николаевич Суспицин — канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

◆ Information about the authors

Lilaya V. Ditkovskaya — MD, PhD, Associate Professor of the Children's diseases them. Professor I.M. Vorontsov PhD and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 5771-0580; e-mail: Liliya-ditkovskaya@yandex.ru

Mariia E. Turkunova — MD, PhD, Children Endocrinologist. Children City Outpatient Clinic No. 44, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 7320-1136; e-mail: 89650505452@mail.ru

Evgeny N. Suspitsin — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Medical Genetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

ЭКО • ВЕКТОР

Эти книги и учебные пособия, выпущенные ООО «Эко-Вектор», можно приобрести по адресу: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3, литера А, помещение 1Н, тел. (812)648-83-68. E-mail: nl@eco-vector.com. https://www.eco-vector.com/books

Витамин D и здоровье женщины (2021)

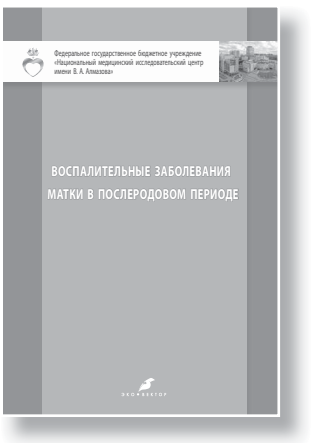
Под редакцией И. Е. Зазерской

В монографии представлены наиболее актуальные сведения о витамине D и его роли для здоровья женщины. Книга разработана рабочей группой, в состав которой вошли акушеры-гинекологи, эндокринологи, педиатры, кардиологи, репродуктологи, онкологи, что позволило шире осветить роль витамина D в профилактике заболеваний в разные периоды жизни женщины. Методы фармакологической коррекции дефицита и недостаточности витамин D, описанные в издании, соответствуют современным отечественным и зарубежным рекомендациям. Руководствуясь алгоритмами диагностики и лечения гиповитаминоза D, рассмотренными в монографии, врачи смогут своевременно и качественно оказать помощь пациентам.

О. А. Беттихер, И. Е. Зазерская, П. В. Попова, Н. А. Осипова, А. А. Соколова

Беременность и сахарный диабет (2021)

В учебном пособии рассмотрены избранные аспекты этиологии и патогенеза нарушений углеводного обмена при беременности, особенности диагностики данных нарушений вне и во время беременности, подготовки к беременности, принципы ведения пациенток с различными типами сахарного диабета при беременности, а также родоразрешения и послеродового наблюдения. Освещены основные аспекты профилактики развития осложнений беременности, а также отдаленных неблагоприятных исходов для матери и будущего ребенка.



Т. В. Батракова, И. Е. Зазерская, Ю. В. Долго-Сабурова, Н. А. Осипова, К. А. Загородникова, Э. Д. Хаджиева

Воспалительные заболевания матки (2021)

В учебно-методическом пособии рассмотрены современные факторы риска, аспекты этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний матки, их классификация, а также современные тенденции течения послеродового эндометрита как начальной формы послеродовых гнойно-септических осложнений, диагностика и принципы терапии. Рекомендовано студентам IV и VI курсов медицинских вузов.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED142137-145
Научная статья

ОПЫТ МЕДИЦИНСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЭВАКУАЦИИ ГРАЖДАНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ, ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ЧЕРЕЗ ДОРОГУ ЖИЗНИ В 1941–1942 гг.

© В.Г. Арсентьев [1], А.А. Цымбал [1, 2], Н.П. Шабалов [1], А.Н. Цымбал [3, 4], С.Б. Калядин [1], М.А. Пахомова [5]

[1] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

[2] Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург, Россия;

[3] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

[4] 442-й Военно-клинический госпиталь, Санкт-Петербург, Россия;

[5] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Арсентьев В.Г., Цымбал А.А., Шабалов Н.П., Цымбал А.Н., Калядин С.Б., Пахомова М.А. Опыт медицинского обеспечения эвакуации гражданского населения, детей и подростков через дорогу жизни в 1941–1942 гг. // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 137–145. DOI: https://doi.org/10.17816/PED142137-145

Организация медицинского обеспечения при эвакуации населения, включая детей и подростков, в период Великой Отечественной войны, особенно в 1941–1942 гг., уникальна. Поражает масштаб — сроки организации эвакуации, количество эвакуированных людей и способы — водным путем, авиацией, наземным транспортом. Отдельного внимания в условиях дефицита заслуживает организация питания — все эвакуируемые получали горячий обед и паек в дорогу в виде 1 кг хлеба. Постепенно была налажена профилактика инфекционных болезней, активно применялась вакцинация от дизентерии, сформированы бригады врачей-эпидемиологов и дезинфекционно-обмывочные бригады, медицинское обеспечение. Всего с начала блокады до конца 1942 г. было эвакуировано примерно 1 млн 100 тыс. человек, из которых 871 тыс. ленинградцев. Всего за время войны из Ленинграда в организованном порядке было вывезено около 1 млн 738 тыс. человек, из них 1 млн 360 тыс. ленинградцев. Приоритет при массовой эвакуации отдавался детям и подросткам — будущему страны. Эвакуации подлежали все больные и раненые, лечение которых требовало более 45 сут. Благодаря четкой организации ухода за эвакуированными в пути и в период перегрузки с одного вида транспорта на другой, трудности переносились ранеными и больными сравнительно легко. Благодаря спланированной работе во время эвакуации медицинскими работниками не было допущено массовых вспышек инфекционных заболеваний, максимально снижена летальность и обеспечена возможность восстановления нормального питания и жизни в районах эвакуации.

Ключевые слова: Дорога жизни; Великая Отечественная война; медицинская эвакуация; медицинское обеспечение; дети; подростки; ленинградцы.

Поступила: 17.01.2023 **Одобрена:** 22.03.2023 **Принята к печати:** 28.04.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED142137-145
Research Article

THE EXPERIENCE OF MEDICAL SUPPORT FOR THE EVACUATION OF THE CIVILIAN POPULATION, CHILDREN AND ADOLESCENTS ACROSS THE ROAD OF LIFE IN 1941–1942

© Vadim G. Arsentev [1], Anastasia A. Tsymbal [1, 2], Nikolai P. Shabalov [1], Aleksandr N. Tsymbal [3, 4], Sergey B. Kalyadin [1], Mariya A. Pakhomova [5]

[1] Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

[2] K.A. Rauhfus St. Petersburg Children's Municipal Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technology, Saint Petersburg, Russia;

[3] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

[4] 442nd Military Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia;

[5] Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Arsentev VG, Tsymbal AA, Shabalov NP, Tsymbal AN, Kalyadin SB, Pakhomova MA. The experience of medical support for the evacuation of the civilian population, children and adolescents across the Road of Life in 1941–1942. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(2):137–145. DOI: https://doi.org/10.17816/PED142137-145

The organization of medical support during the evacuation of the population, including children and adolescents during the Great Patriotic War, especially in 1941–1942, is unique. Attention is drawn to the scale — the timing of the organization of evacuation, the number of evacuated people, methods — by water, aviation, land transport. Special attention in conditions of shortage deserves catering — all evacuees received a hot lunch and rations for the road in the form 1 kg of bread. Gradually, the prevention of infectious diseases was established, vaccination against dysentery was actively used, teams of epidemiologists and disinfection and washing teams were formed, medical support was provided. In total, from the beginning of the blockade to the end of 1942, about 1 million 100 thousand people were evacuated, of which 871 thousand Leningraders. And during the war, about 1 million 738 thousand people were taken out of Leningrad in an organized manner, of which 1 million 360 thousand Leningraders. Priority in mass evacuation was given to children and adolescents — the future of the country. All the sick and wounded, whose treatment required more than 45 days, were subject to evacuation. Thanks to the precise organization of care for evacuees on the way and during the period of overload from one mode of transport to another, difficulties were transferred to the wounded and sick relatively easily. Thanks to the planned work during the evacuation, mass outbreaks of infectious diseases were prevented by medical workers, mortality was reduced as much as possible and the possibility of restoring normal nutrition and life in the evacuation areas was ensured.

Keywords: the Road of Life; the Great Patriotic War; medical evacuation; medical support; children; teenagers; Leningraders.

Received: 17.01.2023 **Revised:** 22.03.2023 **Accepted:** 28.04.2023

В истории Великой Отечественной войны организация эвакуации населения Ленинграда в тяжелейших обстоятельствах 1941–1942 гг. имеет особое значение. Никогда еще в истории человечества не было примеров эвакуации миллионов людей на значительное расстояние в таких сложных условиях. 23 июня 1941 г. в Ленинграде и области было объявлено военное положение. Началом блокады считается захват немецкими войсками Шлиссельбурга и разрыв сухопутной связи Ленинграда со страной. В этот день на город было сброшено 6327 зажигательных бомб (рис. 1).

29 июня 1941 г. по решению Ленинградского горкома ВКП(б) началась эвакуация населения и матерей с детьми. 8 июля 1941 г. при Леноблсовете был создан отдел по эвакуации, во всех районах города были образованы эвакуационные комиссии. До 8 сентября 1941 г. из города было вывезено 219690 детей. К этому дню в городе находилось 2544000 жителей. За весь период блокады из Ленинграда было эвакуировано 414146 детей [1, 3, 6, 10]. В рассекреченном архивном документе «Отчет городской эвакуационной комиссии» от 26 апреля 1942 г. № 142 выделено два периода организации и проведения эвакуации: первый период — до начала блокады; второй период — во время блокады Ленинграда [1, 11].

Мероприятия первого периода были организованы с 29.06.1941 по 27.08.1941 и имели особенности: нежелание эвакуироваться из Ленинграда; много детей было эвакуировано в восточные и юго-восточные районы Ленинградской области — это привело к тому, что с продвижением немецких войск 175400 детей были вынуждены вернуться в Ленинград. Всего за указанный период было эвакуировано 395391 ребенок (рис. 2).

Второй период эвакуации имел три пути: эвакуация водным транспортом через Ладожское озеро на Новую Ладогу, затем автомобильным транспортом до станции Волхов; эвакуация авиацией; эвакуация по ледовой дороге через Ладожское озеро. Еще с июля 1941 г. до установления немецкими войсками блокады Ленинграда эвакуация населения осуществлялась водным путем на баржах по Неве, Ладожскому озеру, Свири, Онежскому и Белому озерам, Рыбинскому водохранилищу. Сколько людей было перевезено этим маршрутом в данный период, установить не удалось. Путь был очень трудным, главным образом, из-за плохой организации питания. Многие страдали желудочно-кишечными расстройствами. В Череповце была оказана медицинская помощь 5028 эвакуируемым и снято с барж 128 умерших, из них 27 взрослых и 101 ребенок [2, 4, 7, 8].

Наряду с водными перевозками связь Ленинграда со страной была организована с помощью транспортной авиации. Для этого были привлечены Северная и Московская авиационные группы Гражданского воздушного флота СССР, авиация Ленинградского фронта и Балтийского флота. Кроме того, И.В. Сталин 9 ноября 1941 г. приказал выделить 24 самолета «Дуглас» и 10 ТБ-3 для перевозки в Ленинград продовольствия (не менее 200 т в день) и ценных грузов из Ленинграда

Рис. 1. Дети в бомбоубежище
Fig. 1. Children in a bomb shelter

Рис. 2. Эвакуация детей из блокадного Ленинграда
Fig. 2. Evacuation of children from besieged Leningrad

дополнительно к работавшим на ленинградской линии 26 «Дугласам». Однако решить проблему снабжения города силами воздушного транспорта из-за недостатка самолетов не удалось. Наибольшее количество грузов было перевезено самолетами Московской авиагруппы, которые с 10 по 25 октября 1941 г. доставили в Ленинград более 6 тыс. т грузов, в том числе свыше 4300 т продовольствия и более 1270 т боеприпасов. Самолетами было вывезено 35 118 человек, из которых 18 158 — ленинградцы [1, 3, 6, 7, 9].

Подготовка к массовой эвакуации проводилась задолго до ее начала. Приказ командующего войсками Ленинградского фронта генерал-лейтенанта М.С. Хозина № 00172 «Об организации автотракторной дороги через Ладожское озеро» был подписан 19 ноября 1941 г. Обустройство трассы, строительство инфраструктуры должно было идти параллельно с запуском ледовой дороги (с 26 ноября 1941 г. приказом по тылу Ленинградского фронта ледовая дорога стала именоваться Военно-автомобильной дорогой № 101 (ВАД-101) [1]). 19 ноября 1941 г., в день подписания приказа о создании ледовой дороги, Военный совет Ленинградского фронта создал комиссию под руководством председателя Ленгорисполкома П.С. Попкова по эвакуации людей, на которую возложил заботу о ее средствах и способах, установлению контингента, количества и очередности эвакуации. Позже в Ленинграде были созданы 15 районных эвакуационных комиссий и 8 эвакопунктов — на Финляндском вокзале, в кинотеатре «Звездочка» на Ржевке, в Борисовой Гриве, Кобоне, Лаврово, Жихарево, Войбокало, Волхове (табл. 1) [1].

По масштабам эвакуация превосходила все прочие перевозки из Ленинграда в тыл. С 23 января по постановлению Военного совета началась эвакуация населения по маршруту Ленинград – станция Борисова Грива. До Финляндского вокзала эвакуируемые добирались пешком. При эвакопункте на вокзале работал промтоварный магазин, в котором продавали теплые взрослые и детские вещи (лыжные костюмы, рейтузы, варежки, свитеры, шапки, одеяла, шарфы, носки и пр.). На каждом эвакопункте был организован медицинский пункт. А при эвакопунктах Борисова Грива, Кобона, Лаврово, Жихарево были развернуты детские приемники. Всего в медицинских пунктах Финляндского вокзала, Борисовой Гривы, Кобоны, Лаврово, Жихарево получили медицинскую помощь 33 521 человек, умерло 2394 человека, что составило 0,43 % эвакуированных. Детскими приемниками было подобрано 992 беспризорных ребенка и организованно направлены на эвакуацию. Железнодорожным транспортом от Финляндского вокзала до Борисовой Гривы перевезено 480 000 человек. Выехало попутным транспортом из Ленинграда 62 218 человек, пришло самостоятельно пешком на эвакопункт Борисова Грива 11 968 человек (табл. 2) [6–8]. Продолжительность движения поезда от Финляндского

Таблица 1 / Table 1

Военно-санитарная эвакуация за период с 19 сентября 1941 г. по 12 апреля 1942 г.
Military medical evacuation for the period from September 19, 1941 to April 12, 1942

Наименование транспорта / Name of transport	Период эвакуации / Evacuation period	Количество эвакуированных / Number of evacuees	Процент общего количества / Percentage of the total
На самолетах / On planes	19.09–25.12.1941	8313	18,3
На пароходах / On steamboats	01.10–05.11.1941	1716	3,8
На автомашинах / By car	18.01–12.04.1942	35279	77,9
Всего / Total		45308	100

Таблица 2 / Table 2

Общее количество эвакуированных по ледовой трассе
The total number of evacuees along the ice track

Месяцы / Months	Число эвакуированных / Number of evacuees		
	всего / total	на машинах военно-автомобильной дороги / by vehicles of the military highway	на машинах эвакопунктов и прочих / by cars of evacuation points and other
21–31.01.1942	11296	6813	4483
02.1942	117434	92029	25405
03.1942	221947	172617	49330
01–20.04.1942	103392	143602	19790
Итого / Total	514069	143602	99008

вокзала до ст. Борисова Грива (44,7 км) составляла: с 22.01 по 01.02.1942 — 31,7 ч; февраль — 30 ч; март — 15,7 ч; апрель — 13,7 ч.

Время разгрузки эшелона на автотранспорт на ст. Борисова Грива: с 22.01 по 01.02.1942 — 12,9 ч; февраль — 12,2 ч; март — 5 ч; апрель — 5,2 ч. Средняя продолжительность движения от Финляндского вокзала до эвакопунктов Кобона, Жихарево, Лаврово составляло: январь — 44,6 ч; февраль — 42,2 ч; март — 20,7 ч; апрель — 19 ч.

Порядок и нормы питания эвакуируемых:

1. Каждый эвакуируемый получал по своей карточке норму хлеба на сутки вперед.

2. В эвакопункте Финляндского вокзала эвакуируемый получал горячий обед по норме: мяса — 75 г; крупы — 70 г; жиров — 40 г; муки — 20 г; овощей сухих — 20 г; хлеба — 150 г. Кроме того, получал в дорогу хлеба 1 кг. Если поезд задерживался в пути более 1,5 сут, в эвакопункте Борисова Грива эвакуируемый получал горячий обед. На эвакопунктах Кобона, Жихарево, Лаврово эвакуируемый получал горячий обед по указанной раскладке, 1 кг хлеба, 250 г печенья, 200 г мясопродуктов, а дети до 16 лет дополнительно по 1 плитке шоколада. На эвакопункте станции Волхов кормили эвакуированных обедом, с начала апреля, в связи с задержкой движения до Вологды, выдавали в дорогу по 1 кг хлеба. Последующие пункты питания были организованы на станциях Тихвин, Бабаево, Череповец, Вологда [3, 4, 6–8].

Работа эвакопунктов. Эвакопункт Финляндский вокзал отправил в эвакуацию 480 000 человек, кинотеатр «Звёздочка» — 6773 человека, Борисова Грива — 502 050 человек, Кобона — 138 644, Лаврово — 150 852, Жихарево — 194 838, Войбокало — 54 838, Волхов и Тихвин — 14 994. В первый период отмечено много недостатков в обслуживании эвакуируемых: вагоны, отправляемые с Финляндского вокзала, не отапливались; отмечалось длительное пребывание в пути до станции Борисова Грива (январь–февраль, до 30 ч); длительное время ожидания посадки на машины в Борисовой Гриве (январь–февраль, 12 ч).

В январе и первой половине февраля эвакопункты Финляндский вокзал, Борисова Грива и Жихарево работали плохо. Помещения были грязными, плохо отапливаемыми и плохо освещенными. Пищевые блоки были не подготовлены и не благоустроены. Все это отрицательно отражалось на эвакуируемом населении, только к середине февраля работа эвакопунктов была значительно улучшена. Людей перевозили в специальных эвакопоездах с отапливаемыми вагонами. В состав поезда включалось до 35 вагонов. В каждом эшелоне

Рис. 3. Эвакуация по Дороге жизни
Fig. 3. Evacuation along the Road of Life

работали медицинские бригады в составе врача, фельдшера и двух санитаров. Поездами всего было перевезено 383 760 человек. Многие эвакуированные из Ленинграда отправлялись на автомашинах (рис. 3).

В Борисовой Гриве производилась пересадка на автомашины для перевозки по ледовой трассе. На перегоне Ленинград – Ваганово работало 6 санитарных «летучек» и 2 санитарных поезда. На перегонах Войбокало – Волхов и Войбокало – Тихвин работало 4 санитарных «летучки». Ежедневный контингент эвакуируемых больных и раненых постановлением Военного совета определялся в 800 человек. Эвакуации подлежали все больные и раненые, лечение которых требовало более 45 сут. Благодаря четкой организации ухода за эвакуированными в пути и в период перегрузки с одного вида транспорта на другой трудности переносились ранеными и больными сравнительно легко. В среднем разгрузка поезда на перегоне занимала 40–50 мин. За время перевозок не было ни одного случая обморожения больных и раненых [1, 6, 7].

Для медицинского обеспечения личного состава дороги и эвакуируемых, санитарного обслуживания водителей были приняты специальные меры. Во главе санитарной службы военно-автомобильной дороги был поставлен военврач 1-го ранга А.И. Спиридонов. Одновременно он был назначен начальником полевого эвакопункта. Для обслуживания эвакуируемых по трассе был выделен эвакоприемник. На трассу были направлены три подвижных полевых госпиталя, четыре эвакогоспиталя, учреждения Ленинградского городского и областного здравоохранения. Для приема в районе Ваганово в палатках было размещено два полевых подвижных госпиталя, каждый на 500 мест. В их задачу входило: разгрузка поездов, обогревание, питание и размещение больных из числа

эвакуируемых. Дно автомашин накрывали соломой или хворостом. Больные закутывались в ватные одеяла. Эвакуируемых снабжали химическими грелками. Каждую автомашину сопровождали санитары. Машины шли группами по 2–3. В особых случаях разрешалась езда одиночной машины. На станции Войбокало было развернуто три эвакогоспиталя и эвакоприемник.

В навигацию 1942 г. водным путем по Ладоге продолжалась эвакуация населения Ленинграда. Постановлением Военного совета Ленинградского фронта от 18 мая 1942 г. было намечено эвакуировать 300 тыс. человек, главным образом женщин с двумя и более детьми, нетрудоспособных лиц, членов семей рабочих и служащих эвакуированных предприятий, военнослужащих, детей из детских домов, раненых, инвалидов. Первым днем эвакуации было назначено 25 мая [2, 8].

Порядок эвакуации был таким же, как и зимой при эвакуации населения по ледовой дороге. Начальным пунктом эвакуации был Финляндский вокзал, откуда эвакуируемое население перевозилось поездами до Борисовой Гривы. До 1 июня на вокзал подавалось по одному составу в сутки, а затем — по два. Со станции Борисова Грива ленинградцы на автомашинах доставлялись до мыса Осиновец или до пристани Каботажная, где пересаживались на водный транспорт. Через озеро людей перевозили мелкотоннажным самоходным флотом и отрядом транспортов Ладожской военной флотилии. Из Кобоно-Кареджского порта эвакуируемых перевозили железнодорожным транспортом в Вологду, Ярославль и Иваново, откуда они уже следовали в пункты назначения. На каждый эшелон назначались начальник, старшие по вагонам, врачи и медсестры, ответственные за обслуживание и доставку эвакуируемых до места назначения. При эвакуации населения предусматривалось питание в пути. При выезде из Ленинграда эвакуируемые сдавали по месту жительства или работы свои продуктовые и промтоварные карточки и взамен получали дорожные талоны и талоны на питание. Нормы питания несколько раз менялись, но на Финляндском вокзале, в Кобоне и Лаврово они получали обед и сухой паек [3, 6, 7, 11].

Для обслуживания ленинградцев кроме эвакопунктов на Финляндском вокзале, в Борисовой Гриве, Кобоне, Лаврово, Волховстрое за пределами Ленинградского фронта эвакопункты были созданы на станциях Тихвин, Вологда, Череповец, Бабаево. Летом 1942 г. эвакопункты представляли собой довольно солидные учреждения, способные обслуживать большой контингент эвакуируемых. Например, общий штат эвакопункта в Борисовой Гриве был доведен до 600 человек. Штат столовой насчитывал 70 человек, медпункта — 60, носильщиков — 180. Среди перевозимых по трассе сотен тысяч людей было значительное количество больных острыми желудочными заболеваниями, педикулезом, истощенных и т. п. Все это создавало благоприятные условия для развития вспышек желудочных заболеваний, тем более что в некоторых частях вспышки таких заболеваний имели место еще и до освоения трассы. Для борьбы с их развитием и предупреждения их распространения на трассу военно-автомобильной дороги были направлены представители санитарного управления фронта — врачи-эпидемиологи с задачей организации и проведения мер по оздоровлению воинских частей. Широко была проведена иммунизация против дизентерии по Безредке.

Подвоз продовольствия и хранения его на перевалочных базах и складах при этих условиях требовали организации особенно эффективного санитарного контроля. Неблагоприятная эпидемическая ситуация заставила Военно-санитарное управление Ленинградского фронта командировать на трассу две дезинфекционно-обмывочных бригады с четырьмя дезинфекционными камерами и двумя душевыми установками. Кроме того, для банного обеспечения трассы были установлены 10 уральских бань в пунктах: Ладожское озеро, Ваганово и Борисова Грива. При банях были построены камеры-вошебойки.

Особенно осложнилось эпидемическое состояние трассы с началом массовой эвакуации гражданского населения. 10 февраля 1942 г. Военный совет фронта вынес решение о формировании санитарно-контрольных пунктов и эпидемических отрядов, последние были сформированы и направлены в следующие пункты:

1. Санитарно-контрольный пункт № 1 на станции Волховстрой. На него был возложен санитарный контроль за приходящими из тыла страны пополнениями. За период с середины марта до 1 апреля 1942 г. было просмотрено около 100 эшелонов. Из них полной санитарной обработке подвергнуто 48 эшелонов, неблагополучных по педикулезу, карантинизировано 38 вагонов, неблагополучных по сыпному тифу.

2. Санитарно-контрольный пункт на станции Жихарево. Его задачей было обеспечение противоэпидемических мероприятий среди пополнения.

3. Санитарно-контрольный пункт на станции Борисова Грива. Он развернул свою работу значительно позже из-за отсутствия мощных средств

санитарной обработки. После прибытия банно-прачечного поезда санитарно-контрольный пункт получил возможность проводить санитарную обработку эвакуируемых [1, 3, 6, 7, 11]. Работа санитарно-контрольного пункта на станции Борисова Грива была исключительна по своему масштабу: эвакуация гражданских началась 21 января 1942 г. В феврале было перевезено свыше 117 тыс. человек, общее количество по 20 апреля 1942 г. составило 514 тыс. человек. Принятые меры позволили перевезти людей и предотвратить опасность вспышки эпидемических заболеваний.

Всего за период навигации с 27 мая по 1 декабря 1942 г. из Ленинграда было эвакуировано 448 тыс. человек, из них более 389 тыс. ленинградцев и около 54 тыс. инвалидов Отечественной войны, командированных и населения Ленинградской области. Этим была завершена массовая эвакуация населения Ленинграда. Всего с начала блокады до конца 1942 г. на Большую землю было эвакуировано примерно 1 млн 100 тыс. человек, из которых 871 тыс. ленинградцев. Всего за время войны из Ленинграда в организованном порядке было вывезено около 1 млн 738 тыс. человек, из них 1 млн 360 тыс. ленинградцев [1, 2, 8, 11].

По статистическим данным, рождаемость составила: 1941 г. — 67 899 детей; 1942 г. — 12 659 детей; 1943 г. — 7775 детей. Смертность среди детей: 1941 г. — 114 872 (от нарушения питания 19 984); 1942 г. — 513 529 (от нарушения питания 256 386); 1943 г. — 21 493 (от нарушения питания 3239 человек). 25 декабря 1941 г. дети стали получать 200 г хлеба, 24 января 1942 г. — 250 г, 11 февраля — 300 г. Детская карточка в 1942 г. обеспечивала 684 ккал (с 12 лет «иждивенческая» карточка — 466 ккал). Для получения питания всех детей прикрепляли к молочной кухне при поликлинике. В 1942 г. 23 молочные кухни отпустили 24 641 991 порций; за один день выдавалось 59 470 порций. 19 января 1942 г. было открыто 30 столовых для 30 тыс. школьников 8–12 лет. Все ясли и детские сады зимой 1941/1942 г. были переведены на круглосуточное обслуживание детей. Число ребят, оставляемых матерями на сутки, доходило до 70 % [5, 10, 12].

В блокадном Ленинграде в связи с необходимостью принятия оперативных организационных решений Горздравотдел в 1942 г. ввел должность главного педиатра города. С 1942 по 1952 г. эту должность занимал профессор А.Ф. Тур (рис. 4).

Совет Министров СССР установил должность главных педиатров территорий лишь через 10 лет специальным распоряжением от 28.04.1952. В конце 1942 г. была разработана методика работы объ-

Рис. 4. Александр Федорович Тур (1894–1974)
Fig. 4. Alexander F. Tur (1894–1974)

единенного детского медицинского учреждения на базе Ленинградского педиатрического медицинского института, детской консультации № 16 и детской поликлиники № 21 Свердловского района. С января 1943 г. были организованы курсы подготовки по системе единого педиатра, к июню 1943 г. их окончили 157 врачей. К 1944 г. все 36 поликлинических учреждений города работали по системе единого педиатра. Опыт работы детских поликлиник Ленинграда впоследствии стал достоянием всей страны [5]. Во время блокады у детей резко уменьшилась заболеваемость скарлатиной, коклюшем, исчезла корь, было мало случаев ветряной оспы, краснухи, эпидемического паротита. Заболеваемость дифтерией держалась на высоких цифрах. Частота колитов и дизентерии возросла. Туберкулез у детей с алиментарной дистрофией приводил к обширному и глубокому поражение всех органов. Острый аппендицит упал до нуля [5, 10, 12].

Приоритет при массовой эвакуации отдавали детям и подросткам — будущему страны. Благодаря спланированной работе во время эвакуации медицинскими работниками не было допущено массовых вспышек инфекционных заболеваний, максимально снижена летальность и обеспечена возможность восстановления нормального питания и жизни в районах эвакуации.

В ходе современных гибридных войн в наибольшей степени страдает именно мирное население. В последние годы пришлось столкнуться с проблемами массовой эвакуации мирного

населения, в том числе детей и подростков, из районов обстрелов и боевых действий. Таким образом, опыт эвакуации во время Великой отечественной войны бесценен, его необходимо изучать и учитывать при военных конфликтах, организации медицинской помощи при стихийных бедствиях, особенно в городах такого масштаба.

Заключить статью мы хотели бы стихотворением Анны Андреевны Ахматовой, актуальным сейчас.

Мужество

Мы знаем, что ныне лежит на весах
И что совершается ныне.
Час мужества пробил на наших часах,
И мужество нас не покинет.
Не страшно под пулями мертвыми лечь,
Не горько остаться без крова,
И мы сохраним тебя, русская речь,
Великое русское слово.
Свободным и чистым тебя пронесем,
И внукам дадим, и от плена спасем
Навеки.

А.А. Ахматова. 1942

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Архив штаба Ленинградского военного округа. Ф. 47, оп. 16860. Историческая справка штаба округа.
2. Басов А.В. Флот в Великой Отечественной войне 1941–1945. Москва: Наука, 1980. 304 с.
3. Гладких П.Ф. Здравоохранение блокадного Ленинграда: 1941–1944 гг. Изд. 2-е. Ленинград: Медицина, 1985. 268 с.
4. Кнопов М.Ш., Тарануха В.К. Медицинская служба Ленинградского фронта в период блокады Ленинграда // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2012. № 1. С. 61–63.
5. Иванов Д.О., Микирчичан Г.Л., Савина И.А., и др. Объект 708: подвиг ленинградских педиатров. Санкт-Петербург: Изд-во СПбГПМУ, 2021. 176 с.
6. Игнатьев П.В., Коршунов Э.Л., Рупасов А.И. Ленинград. Война. Блокада. Снятие осады: материалы и исследования. Санкт-Петербург: ГАЛАРТ, 2019. 528 с.
7. Игнатьев П.В., Коршунов Э.Л., Рупасов А.И. Ленинград. Война. Блокада. Победные залпы: материалы и исследования. Санкт-Петербург: ГАЛАРТ, 2020. 608 с.
8. Овсяников Ю.В. Подвиг речников на Дороге жизни. Санкт-Петербург: Коло, 2021. 208 с.
9. Соколов В.А., Цветков Д.С. Вклад отечественных ученых в разработку подходов к эвакуации раненых авиационным транспортом в 1930 гг. // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 3. С. 86–91. DOI: 10.17816/RMMJ82603
10. Тарасов О.Ф., Шабалов Н.П. Александр Федорович Тур (1894–1974). Москва: Медицина, 1980. 126 с.
11. Центральный Государственный архив Санкт-Петербурга. Ф. 7384, оп. 3, д. 50 л. 189–193.
12. Шабалов Н.П., Эрман Л.В. Детское здравоохранение блокадного Ленинграда // Детская медицина Северо-Запада. 2010. Т. 1, № 1. С. 78–80.

REFERENCES

1. Arkhiv shtaba Leningradskogo voennogo okruga. F. 47, op. 16860. *Istoricheskaya spravka shtaba okruga*. (In Russ.)
2. Basov AV. *Flot v Velikoi Otechestvennoi voine 1941–1945*. Moscow: Nauka, 1980. 304 p. (In Russ.)
3. Gladkikh PF. *Zdravookhranenie blokadnogo Leningrada: 1941–1944 gg.* 2nd edition. Leningrad: Meditsina, 1985. 268 p. (In Russ.)
4. Knopov MSh, Taranukha VK. The medical service of Leningrad front during the Leningrad blockade. *Problems of social hygiene, public health and history of medicine, Russian journal*. 2012;(1):61–63. (In Russ.)
5. Ivanov DO, Mikirchichan GL, Savina IA, et al. *Objekt 708: podvig leningradskikh pediatrov*. Saint Petersburg: SPBGPMU, 2021. 176 p. (In Russ.)

6. Ignat'ev PV, Korshunov EhL, Rupasov AI. *Leningrad. Voina. Blokada. Snyatie osady: materialy i issledovaniya*. Saint Petersburg: GALART, 2019. 528 p. (In Russ.)
7. Ignat'ev PV, Korshunov EhL, Rupasov AI. *Leningrad. Voina. Blokada. Pobednye zalpy: materialy i issledovaniya*. Saint Petersburg: GALART, 2020. 608 p. (In Russ.)
8. Ovsyanikov YuV. *Podvig rechnikov na Doroge zhizni*. Saint Petersburg: Kolo, 2021. 208 p. (In Russ.)
9. Sokolov VA, Tsvetkov DS. The contribution of domestic scientists to the development of approaches to the evacuation of the wounded by air transport in the 1930s. *Russian military medical journal*. 2021;342(3):86–91. (In Russ.) DOI: 10.17816/RMMJ82603
10. Tarasov OF, Shabalov NP. *Aleksandr Fedorovich Tur (1894–1974)*. Moscow: Meditsina, 1980. 126 p. (In Russ.)
11. Tsentral'nyi Gosudarstvennyi arkhiv Sankt-Peterburga. F. 7384, op. 3, d. 50 l. 189–193. (In Russ.)
12. Shabalov NP, Erman lV. Pediatrics healthcare during the siege of Leningrad. *Children's Medicine of the North-West*. 2010;1(1):78–80. (In Russ.)

◆ Информация об авторах

Вадим Геннадиевич Арсентьев — д-р мед. наук, заведующий кафедрой детских болезней. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: rainman63@mail.ru

Анастасия Александровна Цымбал — заведующая приемным отделением, СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса», Санкт-Петербург, Россия; аспирант кафедры детских болезней, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия.
eLibrary SPIN: 7484-2225; e-mail: tsymbal.anastasi@gmail.com

Николай Павлович Шабалов — д-р мед. наук, профессор кафедры детских болезней. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия

Александр Николаевич Цымбал — канд. мед. наук, доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; заведующий консультативно-диагностической поликлиникой, ФГКУ «442-й Военно-клинический госпиталь» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия.
E-mail: ats421@mail.ru

Сергей Борисович Калядин — канд. мед. наук, доцент кафедры детских болезней. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 5549-0964; e-mail: s.kaliadin@yandex.ru

Мария Александровна Пахомова — ст. научн. сотр. научно-исследовательского центра. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 3168-2170; e-mail: scrcenter@mail.ru

◆ Information about the authors

Vadim G. Arsentev — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Children's Diseases. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: rainman63@mail.ru

Anastasia A. Tsymbal — Head of the Reception Department, K.A. Rauhfus Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia; Postgraduate Student, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 7484-2225; e-mail: tsymbal.anastasi@gmail.com

Nikolai P. Shabalov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Childhood Illness. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Aleksandr N. Tsymbal — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Mobilization Training of Healthcare and Disaster Medicine, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Consultative and Diagnostic Polyclinic, 442nd Military Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Ats421@mail.ru

Sergey B. Kalyadin — MD, PhD, Associate Professor, Department of Children's Diseases. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 5549-0964; e-mail: s.kaliadin@yandex.ru

Mariya A. Pakhomova — Senior Researcher, Research Center. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 3168-2170; e-mail: scrcenter@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Вышла книга

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Состояние и перспективы

3-е издание, переработанное и дополненное

Книгу можно приобрести по адресу: 191186, Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, 3, литера А, пом. 1Н, тел. (812)648-83-68. E-mail: nl@eco-vector.com. https://www.eco-vector.com/books

Владислав Сергеевич Баранов — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отдела геномной медицины ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта». Главный специалист по медицинской генетике МЗ РФ по СЗФО и Комитета здравоохранения Правительства Санкт-Петербурга.

Татьяна Эдуардовна Иващенко — доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела геномной медицины ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта».

Татьяна Константиновна Кащеева — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела геномной медицины ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта».

Татьяна Владимировна Кузнецова — доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела геномной медицины ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта».

В монографии обобщены итоги многолетней работы коллектива лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта» по разработке и внедрению в Санкт-Петербурге и России новых методов, технологий и алгоритмов пренатальной (дородовой) диагностики — самого эффективного направления медицинской генетики, широко используемого в мире с целью профилактики наследственных (генных и хромосомных) болезней и врожденных пороков развития.

Книга предназначена врачам — акушерам-гинекологам, врачам-генетикам, врачам ультразвуковой диагностики, специалистам всех направлений службы пренатальной диагностики, по медицине плода, а также специалистам по лабораторной генетике (цитогенетикам, молекулярным биологам, биохимикам, биоинформатикам). Издание может представлять интерес для организаторов здравоохранения в области охраны здоровья матери и ребенка, врачей клиник вспомогательных репродуктивных технологий. Она может служить учебным пособием студентам медицинских вузов, биологических и медицинских факультетов университетов, изучающих основы нормального и патологического эмбриогенеза человека, этиологии, патогенеза и профилактики наследственных и врожденных заболеваний.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED142147-153
Научная статья

ОРГАНИЗАЦИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ В ДЕТСКОМ ХОСПИСЕ ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

© М.М. Гаранина, Д.Г. Пирогов
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Гаранина М.М., Пирогов Д.Г. Организация паллиативной помощи в Детском хосписе Ленинградской области // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 147–153. DOI: https://doi.org/10.17816/PED142147-153

Паллиативная помощь — это активно развивающееся направление, отдельной частью которой выступает паллиативная помощь детям и их семьям, то есть поддержка детей и подростков с неизлечимыми, прогрессирующими заболеваниями до 18 лет. Актуальность и востребованность в паллиативной и хосписной помощи подтверждается ростом количества пациентов по Северо-Западному федеральному округу, которые в них нуждаются. В 2018 г. в Ленинградской области было открыто Государственное автономное учреждение здравоохранения Ленинградской области «Детский хоспис». Миссия данной организации заключается в оказании помощи там, где выздоровление невозможно, что реализуется в индивидуальном подходе к каждому пациенту с учетом его ресурсов и среды, а не диагноза. Главной целью выступает повышение качества жизни детей с неизлечимыми заболеваниями и их семей через оказание им мультидисциплинарной помощи. В хосписе реализуются уникальные программы поддержки детей, имеющих жизнеугрожающие или жизнеограничивающие заболевания. Намечены направления развития, связанные с наличием мифов и стереотипов в обществе, удаленностью районов Ленинградской области, сложностями межведомственного взаимодействия с областными учреждениями здравоохранения, особенностями взаимодействия пациентов со специалистами различных учреждений здравоохранения и возникновением ятрогенных повреждений, вопросами, связанными с обезболиванием пациентов. Намечены перспективные точки роста, которые позволят оптимизировать паллиативную помощь детям. В частности, проведение просветительской работы, открытие амбулаторных филиалов в отдельных районах Ленинградской области позволит соблюдать временной интервал оказываемой помощи.

Ключевые слова: детский хоспис; паллиативная помощь детям; мультидисциплинарный подход; качество жизни.

Поступила: 17.02.2023 **Одобрена:** 22.03.2023 **Принята к печати:** 28.04.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED142147-153
Research Article

ORGANIZATION OF PALLIATIVE CARE FOR CHILDREN IN THE CHILDREN'S HOSPICE OF THE LENINGRAD REGION

© Mariia M. Garanina, Dmitry G. Pirogov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Garanina MM, Pirogov DG. Organization of palliative care for children in the Children's Hospice of the Leningrad Region. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2023;14(2):147–153. DOI: https://doi.org/10.17816/PED142147-153

Palliative care is an actively developing area. A separate area of palliative care is palliative care for children and their families, that is, support for children and adolescents and incurable, progressive diseases up to the age of 18. The relevance and demand for palliative and hospice care is confirmed by the growing number of patients in the North-Western Federal District who need them. In 2018, the Leningrad Region opened the State Autonomous Health Institution of the Leningrad Region "Children's Hospice" (hereinafter – the Children's Hospice). The mission of the Children's Hospice is to provide assistance where recovery is impossible, which is realized in an individual approach to each patient, taking into account his resources and environment, and not a diagnosis. The main goal is to improve the quality of life of children with incurable diseases and their families through providing them with multidisciplinary assistance. Children's Hospice implements unique support programs for children with life-threatening or life-limiting diseases. The directions of development of the Children's Hospice are outlined, related to the presence of myths and stereotypes in society, the remoteness of the districts of the Leningrad Region, the difficulties of interdepartmental interaction with regional health-care institutions, the peculiarities of interaction of patients with specialists of various healthcare institutions and the occurrence of iatrogenic injuries, issues related to the anesthesia of patients. Promising growth points have been outlined that will optimize palliative care for children. In particular, conducting educational work, opening outpatient branches in certain districts of the Leningrad Region which will allow observing the time interval of the assistance provided.

Keywords: children's hospice; palliative care for children; multidisciplinary approach; quality of life.

Received: 17.02.2023 **Revised:** 22.03.2023 **Accepted:** 28.04.2023

ВВЕДЕНИЕ

Согласно оценке Всемирной организации здравоохранения во всем мире ежегодно как в детской, так и во взрослой паллиативной помощи нуждается 40 млн человек, и только 14 % нуждающихся ее получают. Отдельным направлением выступает паллиативная помощь детям и их семьям, то есть поддержка детей и подростков с неизлечимыми, прогрессирующими заболеваниями до 18 лет [2, 4, 11].

Паллиативная помощь детям — это активная и всесторонняя забота о теле, психике и состоянии духа ребенка, имеющего ограничивающее жизнь или угрожающее жизни заболевание или состояние, а также поддержка членов его семьи (ухаживающих лиц) во время болезни ребенка и после его смерти [3].

Ограничивающим продолжительность жизни у детей называют состояние, при котором обычно наступает преждевременная смерть. В данном случае ведущие направления работы — улучшение качества жизни семьи и сопровождение в конце жизни.

Угрожающими жизни называют заболевания, при которых велика вероятность преждевременной смерти в связи с тяжестью заболевания, но при которых существует также шанс выживания, и ребенок может дожить до взрослого состояния. В данном контексте направлениями работы выступают улучшение качества жизни, а также предупреждение и профилактика возникновения вторичных осложнений основного заболевания [10].

Паллиативная помощь детям начинается в момент постановки диагноза и продолжается вне зависимости от того, получает ребенок специфическое лечение по поводу данного заболевания или нет. Паллиативная помощь характеризуется разнородным спектром состояний, среди которых бóльшую долю, чем в паллиативной помощи взрослым, составляют неонкологические заболевания [1].

Паллиативная медицинская помощь оказывается детям с неизлечимыми заболеваниями или состояниями, угрожающими жизни или сокращающими ее продолжительность, в стадии, когда отсутствуют или исчерпаны возможности этиопатогенетического лечения, по медицинским показаниям с учетом тяжести, функционального состояния и прогноза основного заболевания, в том числе[1]:

- распространенные и метастатические формы злокачественных новообразований, при невозможности достичь клинико-лабораторной ремиссии;
- поражение нервной системы врожденного или приобретенного характера (включая нейродегенеративные и нервно-мышечные заболевания, врожденные пороки развития, тяжелые гипоксически-травматические поражения нервной системы любого генеза, поражения нервной системы при генетически обусловленных заболеваниях);
- неоперабельные врожденные пороки развития;
- поздние стадии неизлечимых хронических прогрессирующих соматических заболеваний, в стадии субкомпенсации и декомпенсации жизненно важных систем, нуждающиеся в симптоматическом лечении и уходе;
- последствия травм и социально значимых заболеваний, сопровождающиеся снижением (ограничением) функции органов и систем, с неблагоприятным прогнозом [5].

История паллиативной педиатрии в России началась в 1993 г., когда по инициативе Е.И. Моисеенко был организован «Хоспис на дому для детей с онкологическими заболеваниями» в Москве. В дальнейшем была организована автономная некоммерческая организация «Первый хоспис для детей с онкологическими заболеваниями» на базе Института детской онкологии Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина РАМН. В 1997 г. было открыто отделение сестринского ухода при Доме ребенка в Ижевске (в настоящее время — подразделение Республиканской детской клинической больницы «Детский хоспис»). В Санкт-Петербурге наиболее знаковым стал период с 2003 по 2010 г. Тогда, благодаря инициативе и активности протоирея Александра Ткаченко, был организован фонд «Детский хоспис», сотрудники которого оказывали психологическую и духовную помощь на дому неизлечимо больным детям и их родителям, затем было зарегистрировано медицинское учреждение «Детский хоспис». С получением лицензии на медицинскую деятельность у специалистов хосписа появилась возможность оказывать пациентам и их близким не только социально-психологическую, но и медицинскую помощь на дому. В 2010 г. был открыт первый в России стационарный хоспис для детей с Санкт-Петербурге. Далее были открыты детские хосписы в Москве, Казани, Ленинградской области, Екатеринбурге, Республике Крым. Направление паллиативной помощи активно развивалось и развивается, и не только за счет открытия стационарных учреждений, также организована работа выездных

[1] Приказ Минздрава России № 345н, Минтруда России № 372н от 31.05.2019 «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья».

служб при медицинских стационарах общего профиля, кабинетах паллиативной помощи, специализированных отделений или коек [6–9].

Согласно официальным данным системы мониторинга оказания паллиативной медицинской помощи на начало 2022 г. более 22 000 детей получают паллиативную помощь на территории РФ[2]. До данным, полученным в 2021 г. при расчете потребности в Северо-Западном федеральном округе, в паллиативной медицинской помощи нуждается 3760 детей, наибольшее число пациентов проживает на территории Ленинградской области[3].

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ ДЕТСКОГО ХОСПИСА В ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ, СТРУКТУРА ОКАЗЫВАЕМОЙ ПОМОЩИ. ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКАЯ ПОДДЕРЖКА

С целью оказания паллиативной помощи детям на территории Ленинградской области в 2018 г. было открыто Государственное автономное учреждение здравоохранения Ленинградской области «Детский хоспис при Соборе святого Архистратига Божия Михаила поселка Токсово Всеволожского района» (далее — ГАУЗ ЛО «Детский хоспис»). Мотивом открытия стала высокая степень востребованности в получении паллиативной медицинской помощи на территории Ленинградской области. Ранее помощь детям с неизлечимыми, жизнеугрожающими или ограничивающими заболеваниями оказывалась в клиниках общего соматического профиля и АНО «Детский хоспис».

Паллиативная помощь в ГАУЗ ЛО «Детский хоспис» оказывается в отделении паллиативной медицинской помощи детям (стационарное отделение) и выездной службой (на дому). Отделение паллиативной помощи детям рассчитано на 25 коек, всего на сопровождении выездной службы в настоящее время 303 семьи. Миссия детского хосписа в Токсово звучит следующим образом: «Если ребенка нельзя вылечить, это не значит, что ему нельзя помочь». Миссия реализуется в индивидуальном подходе к каждому пациенту с учетом его ресурсов и среды, а не диагноза. Главная цель — повышение качества жизни детей с неизлечимыми заболеваниями и их семей. Паллиативная помощь предполагает мультидисциплинарный подход, комплексную помощь и поддержку, ориентированную на семье. Выстраивание коммуникации и сотрудничество со стороны всех участников лечебного процесса (ребенка, врача, психолога, родителей, воспитателя, социального работника, эрготерапевта и др.) оказывает положительный терапевтический эффект.

Диагнозы детей, находящихся на сопровождении ГАУЗ ЛО «Детский хоспис», представлены достаточно широким спектром незлокачественных и злокачественных заболеваний. Приведем данные по динамике роста количества пациентов, находящихся на сопровождении выездной службы ГАУЗ ЛО «Детский хоспис» с 2018 по 2022 г.:

2018 г. — 128 семей на сопровождении;

2019 г. — +47 семей, первично принятых на сопровождение;

2020 г. — +31 семья, первично принятая на сопровождение;

2021 г. — +28 семей, первично принятых на сопровождение;

2022 г. (на 31.10.2022) — +68 семей, первично принятых на сопровождение.

Всего с 2018 г. с сопровождения выездной службой отчислен 31 пациент. Среди причин — летальный исход, совершеннолетие, утрата связи с семьей.

Паллиативную помощь на стационарном отделении ГАУЗ ЛО «Детский хоспис» в период с 2019 по 2022 г. получили:

2019 г. — 270 пациентов;

2020 г. — 228 пациентов;

2021 г. — 293 пациента;

2022 г. (на 31.10.2022) — 255 пациентов.

Паллиативная помощь детям в ГАУЗ ЛО «Детский хоспис» оказывается по следующим направлениям:

1. Медицинское сопровождение.

Квалифицированная медицинская паллиативная помощь является первостепенной задачей, определенным фундаментом оказываемой поддержки. Сюда включена врачебная и сестринская помощь, консультации различных специалистов в зависимости от соматического статуса ребенка и потребностей семьи, оказание специализированной (в том числе высокотехнологичной) медицинской паллиативной помощи. Основная цель заключается в снятии проявлений физических симптомов болезни, в том числе за счет лекарственной и противоболевой терапии. Отдельной и крайне значимой задачей, которая решается в стенах ГАУЗ ЛО «Детский хоспис», выступает обучение родителей (или замещающих из лиц) основам ухода с учетом индивидуальных потребностей ребенка. Речь идет о проведении необходимых манипуляций, в частности, уход за трахео- и гастростомой, осуществление санитарно-гигиенических процедур, кормле-

[2] Доклад Е.В. Полевиченко «Этика, эмоции и эффективность паллиативной помощи: почему они вместе?» в рамках VII Образовательного паллиативного медицинского форума в Сибирском федеральном округе, 16–17 февраля 2022 г.

[3] Доклад Т.Н. Капутской «Организация паллиативной медицинской помощи детям в Северо-Западном федеральном округе в рамках VII Образовательного паллиативного медицинского форума в Северо-Западном федеральном округе», 25–26 мая 2022 г.

ние, использование и эксплуатация медицинского оборудования (например, аппарата искусственной вентиляции легких). Востребованной и необходимой помощью в рамках медицинской поддержки также является предоставление медицинских изделий на дому, в соответствии с действующим законодательством.

2. Медицинская абилитация детей и подростков.

Направление включает в себя работу специалистов по лечебной физкультуре, эрготерапевта, массажиста, гидрореабилитолога. Благодаря проведению индивидуальных и групповых занятий решается определенный круг задач физического благополучия ребенка и реализуются актуальные потребности. Дети, нуждающиеся в паллиативной помощи, часто ограничены в физической активности, имеют неправильное положение тела, все это может приводить к негативным последствиям, нарушению функционирования систем органов. Крайне важная задача данной поддержки состоит в позиционировании детей с различной неврологической патологией и, как следствие, в профилактике возникновения вторичных осложнений и улучшении качества жизни.

3. Психолого-педагогическая поддержка.

Направление помощи реализуется благодаря работе медицинского психолога, воспитателя, команды волонтеров. Данный вид поддержки включает в себя сразу несколько направлений:

а) психологическое сопровождение.

Основная цель заключается в организации системы психологической помощи пациентам, семьям и сотрудникам учреждения. Это достигается за счет проведения консультативно-диагностической работы и коррекционно-развивающих занятий. Психологическая помощь оказывается в индивидуальной и групповой форме, предоставляется экстренная психологическая помощь. Деятельность медицинского психолога направлена: на помощь в процессе адаптации к условиям пребывания в стационаре и особенностям медицинского вмешательства, поддержку на фоне прогрессирования неизлечимого заболевания, помощь в купировании болевого синдрома, сопровождение семей в конце жизни ребенка и на протяжении всего периода переживания горя и утраты.

Важной составляющей работы психолога является поддержка сотрудников ГАУЗ ЛО «Детский хоспис» с целью профилактики профессионального выгорания, повышения уровня психолого-педагогической компетентности, поддержания благоприятного климата в коллективе, решения сложных ситуаций и, как следствие, повышение уровня оказываемой помощи;

б) педагогическое сопровождение.

Сюда включена работа, направленная на организацию учебной деятельности, выстраивание индивидуального образовательного маршрута с учетом возможностей и потребностей ребенка. В данном случае речь идет о программах, реализуемых в стенах стационара, куда включена оценка имеющихся ресурсов, индивидуальные и групповые коррекционно-развивающие занятия, помощь в освоении образовательной программы. На период нахождения в стационаре оказывается содействие по организации учебной деятельности либо дистанционно, либо непосредственно в стенах учреждения;

в) организация культурно-досуговой деятельности.

Большое внимание в паллиативной помощи уделено организации культурно-досуговой деятельности. Это может быть реализовано за счет организации широкого спектра мероприятий в стационаре, либо за счет посещения ребенком и его семьи мероприятий или организаций в городе и области. Сюда также включены прогулки, мастер-классы, творческие встречи;

г) волонтерская деятельность.

Важным звеном в психолого-педагогической деятельности выступают волонтеры учреждения, которые проводят различные мастер-классы, занятия, помогают в решении хозяйственных задач. Организация волонтерской деятельности осуществляется при непосредственном участии медицинского психолога.

4. Социальная поддержка.

Семьи, сопровождаемые ГАУЗ ЛО «Детский хоспис», часто находятся в трудной жизненной ситуации, испытывают материальные, бытовые и социальные сложности. Специалисты учреждения оказывают помощь в решении следующих вопросов, в частности: составление рекомендаций к индивидуальным программам реабилитации или абилитации инвалидов, предоставление социальной передышки родителям или замещающим лицам.

5. Духовная поддержка.

Важная составляющая паллиативной помощи — оказание духовной поддержки. Вне зависимости от вероисповедания семьям оказывается содействие во встрече с представителями своей религиозной общины.

С 2018 г. и по настоящее время ГАУЗ ЛО «Детский хоспис» реализует следующие программы:

1. Программа поддержки детей, нуждающихся в постановке гастростом. Часть пациентов, находящихся на сопровождении учреждения, имеет нарушения функций жевания и глотания, что ведет к необходимости их перевода на зондовое питание,

что в свою очередь имеет ряд негативных последствий. Постановка гастростом улучшает качество жизни пациентов, способствует профилактике возникновения вторичных осложнений.

2. Программа поддержки детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей и нуждающихся в получении паллиативной помощи. В рамках реализации данной программы осуществляется сотрудничество с ЛОГБУ «Ленинградский областной многопрофильный реабилитационный центр для детей-инвалидов» и МБОО «Ты ему нужен».

3. В июне 2022 г. в структуре отделения паллиативной медицинской помощи детям открылся первый в России респираторный центр для оказания помощи и поддержки детям, находящимся на искусственной вентиляции легких.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ГАУЗ ЛО «ДЕТСКИЙ ХОСПИС»

В рамках регулярного анализа деятельности сотрудниками ГАУЗ ЛО «Детский хоспис» определены «точки роста», работа с которыми может обеспечить повышение качества оказываемой помощи:

1. Межведомственное взаимодействие с областными учреждениями здравоохранения.

2. Охват осуществляемой деятельности, время в пути от учреждения до места проживания семьи может достигать 4–5 ч.

3. Вопросы, связанные с обезболиванием пациентов.

4. Имеющиеся мифы и стереотипы, связанные с работой учреждения.

5. Взаимодействие пациентов со специалистами различных учреждений здравоохранения, в частности возникновение ятрогенных повреждений.

Чтобы предложенные «точки роста» могли дать положительный практический результат, необходимо сосредоточиться на следующих направлениях работы:

1. Проведение просветительской работы о ценности паллиативной помощи детям и их семьям.

2. Предоставление доступной и понятной информации о деятельности ГАУЗ ЛО «Детский хоспис».

3. Открытие амбулаторных филиалов в отдельных районах Ленинградской области, что позволит соблюдать временной интервал оказываемой помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оказание паллиативной помощи в Ленинградской области выступает актуальным и востребованным направлением, что отражено в статистических данных по Северо-Западному федеральному округу и в нарастающем количестве пациентов, нуждающихся в ее получении. Паллиативная помощь детям — это активная и всесторонняя забота о теле, психике и состоянии духа ребенка, имеющего ограничивающее жизнь или угрожающее жизни заболевание или состояние, а также поддержка членов его семьи (ухаживающих лиц) во время болезни ребенка и после его смерти [1]. Она заключается в мультидисциплинарном подходе, коммуникации всех специалистов терапевтического процесса. В 2018 г. в Ленинградской области был открыт ГАУЗ ЛО «Детский хоспис». Миссия хоспис заключается в оказании помощи там, где выздоровление невозможно, что реализуется в индивидуальном подходе к каждому пациенту с учетом его ресурсов и среды, а не диагноза. Главная цель — повышение качества жизни детей с неизлечимыми заболеваниями и их семей. Помощь оказывается по медицинским, психологическим, педагогическим, социальным и духовным направлениям. В ГАУЗ ЛО «Детский хоспис» реализуются уникальные программы поддержки детей, имеющих жизнеугрожающие или жизнеограничивающие заболевания.

Намечены направления развития ГАУЗ ЛО «Детский хоспис», связанные с наличием мифов и стереотипов в обществе, удаленностью районов Ленинградской области, сложностями межведомственного взаимодействия с областными учреждениями здравоохранения, особенностями взаимодействия пациентов со специалистами различных учреждений здравоохранения и возникновением ятрогенных повреждений, вопросами, связанными с обезболиванием пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азбука паллиативной помощи детям / под ред. Н.Н. Саввы. Москва: Проспект, 2020. 106 с.
2. Белогурова М.Б., Бойченко Э.Г., Кулева С.А. Детская онкология в Санкт-Петербурге: достижения и перспективы развития // Педиатр. 2015. Т. 6, № 4. С. 5–12. DOI: 10.17816/PED645-12
3. Веденская Е.С. Паллиативная помощь детям: определение, содержание, перспективы // Лечащий врач. 2012. № 6. С. 51.
4. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х., Вельшер Л.З., и др. Онкология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 315 с.
5. ВОЗ, ЕАПП. Паллиативная помощь взрослым и детям: организация и профессиональное обучение. Сборник документов ВОЗ и ЕАПП. Москва: Р. Валент, 2014. 180 с.
6. Паллиативная помощь детям / под ред. С.М. Яцыщина, А.В. Микляевой, прот. А. Ткаченко, И.В. Кушнаревой. Санкт-Петербург: Типография Михаила Фурсова, 2014. 380 с.
7. Притыко Д.А., Климов Д.Е., Гусев Л.И. Паллиативная помощь детям. История развития, проблемы и пути их решения // Здравоохранение РФ. 2015. № 1. С. 43–47.
8. Симаходский А.С., Минченко С.И., Ткаченко А.Е. Динамика развития паллиативной помощи детям в Санкт-Петербурге // Российский педиатрический журнал. 2017. Т. 20, № 1. С. 40–43. DOI: 10.18821/1560-9561-2017-20-1-40-43
9. Уваров Н.А., Уварова Д.Б., Сахно Л.В., Земляных М.В. Больничная клоунада — развлечение или лечение? История развития и опыт применения // Педиатр. 2020. Т. 11, № 2. С. 109–116. DOI: 10.17816/PED112109-116
10. Radbruch L., Payne SA White paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: Part 1 // Eur J Palliative Care. 2009. Vol. 16, No. 6. P. 278–289.
11. www.who.int [Электронный ресурс]. Палиативная медицинская помощь. Режим доступа: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care Дата обращения: 13.04.2023.

REFERENCES

1. Savva NN, editor. *Azbuka palliativnoi pomoshchi detyam*. Moscow: Prospekt, 2020. 106 p. (In Russ.)
2. Belogurova MB, Boichenko EG, Kulyova SA. Children's oncology in St. Petersburg: achievements and prospects of development. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(4):5–12. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED645-12
3. Vedenskaya ES. Palliative help to children: definition, content, prospects. *Lechaschi vrach*. 2012;(6):51. (In Russ.)
4. Davydov MI, Gantsev ShKh, Vel'sher LZ, et al. *Onkologiya*. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 315 p. (In Russ.)
5. VOZ, EAPP. *Palliativnaya pomoshch' vzroslym i detyam: organizatsiya i professional'noe obuchenie. Sbornik dokumentov VOZ i EAPP*. Moscow: R. Valent, 2014. 180 p. (In Russ.)
6. Yatsyshchin SM, Miklyaeva AV, Prot. Tkachenko A, Kushnareva IV, editors. *Palliativnaya pomoshch' detyam*. Saint Petersburg: Tipografiya Mikhaila Fursova, 2014. 380 p. (In Russ.)
7. Prityko DA, Klimov DE, Gusev LI. The palliative care of children. The history of development, problems and means of solution. *Health Care of the Russian Federation*. 2015;(1):43–47. (In Russ.)
8. Simakhodskiy AS, Minchenko SI, Tkachenko AE. Dynamics of the development of pediatric palliative care in the city of St. Petersburg. *Russian Pediatric Journal*. 2017;20(1):40–43. (In Russ.) DOI: 10.18821/1560-9561-2017-20-1-40-43
9. Uvarov NA, Uvarova DB, Sakhno LV, Zemlianykh MV. Hospital clownery — entertainment or treatment? History of development and experience. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(2):109–116. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED112109-116
10. Radbruch L., Payne SA. White paper on standards and norms for hospice and palliative care in Europe: Part 1. *Eur J Palliative Care*. 2009;16(6):278–289.
11. www.who.int [Internet]. Paliativnaya meditsinskaya pomoshch' [cited 2023 April 13]. Available at: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care (In Russ.)

◆ Информация об авторах

**Мария Михайловна Гаранина* — ассистент, кафедра клинической психологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 5203-5922; e-mail: garanina.mm@gmail.com

Дмитрий Геннадьевич Пирогов — канд. мед. наук, доцент, кафедра клинической психологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. eLibrary SPIN: 4464-4474, e-mail: icart.pirogov@gmail.com

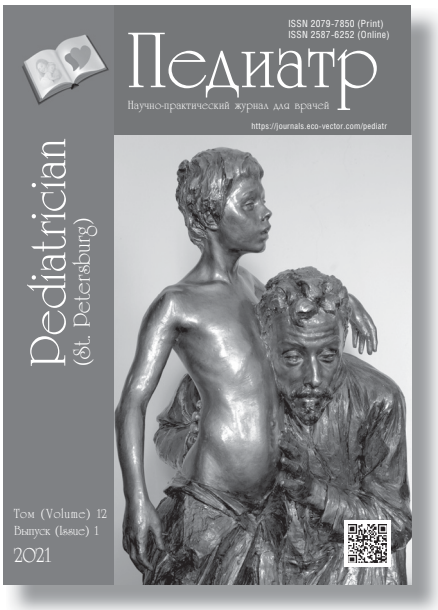
*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

Mariia M. Garanina — Assistant Professor, Department of Clinical Psychology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 5203-5922; e-mail: garanina.mm@gmail.com

Dmitry G. Pirogov — MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Psychology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. eLibrary SPIN: 4464-4474, e-mail: icart.pirogov@gmail.com

ЭКО • ВЕКТОР



ПЕДИАТР

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Периодичность:

- 6 номеров в год;
- дополнительные выпуски для конгрессов и конференций.

Выберите удобный способ подписки:

- на сайте издания: заполните форму, оплатите подписку, ждите свой первый подписной номер;
- в издательстве: позвоните по телефону +7(495)409-83-39, либо напишите запрос на подписку в свободной форме на e-mail: podpiska@eco-vector.com;
- через подписные агентства:

Объединённый каталог «Пресса России»
Подписной индекс — Е70479
сайт https://www.pressa-rf.ru , www.akc.ru;

ООО «Урал-Пресс» сайт: http://www.ural-press.ru;

ООО «Информнаука» сайт: http://informnauka.com;

ООО «Руспресса», тел.: +7(495)651-82-19;

ООО «Прессинформ» (Санкт-Петербург), тел.: +7(812)786-81-19, e-mail: podpiska@crp.spb.ru

Creative Service Band Communication & Subscription Agency (г. Москва), тел.: +7(499)685-1330, periodicals.ru;

- через Научную электронную библиотеку eLibrary.ru: найдите издание по названию и следуйте инструкции.

Оформить подписку на другие научные журналы издательства «Эко-Вектор»

Выбрать курсы для авторов и членов редакций научных журналов в Академии «Эко-Вектор»

Узнать больше о портале для размещения и профессионального ведения научных журналов

Выбрать и подписаться на базы данных для научных исследований

Будьте в курсе наших новостей

ВКонтакте

FaceBook

ECO_VECTOR_SPB

eco-vector.com

DOI: https://doi.org/10.17816/PED142155-164
Обзорная статья

ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ ПОЧКИ – 2023: ЗДОРОВЬЕ ПОЧЕК ДЛЯ ВСЕХ – ГОТОВНОСТЬ К НЕОЖИДАННОСТЯМ

© Н.Д. Савенкова, О.П. Григорьева, Д.Д. Батраков, А.В. Петракова
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Савенкова Н.Д., Григорьева О.П., Батраков Д.Д., Петракова А.В. Всемирный день почки – 2023: здоровье почек для всех — готовность к неожиданностям // Педиатр. – 2023. – Т. 14. – № 2. – С. 155–164. DOI: https://doi.org/10.17816/PED142155-164

В статье представлена история Всемирного дня почки 2006–2023 (World Kidney Day). Всемирный день почки, стартовавший в 2006 г., стал ежегодной успешной инициативой Международного общества нефрологов, Международной Федерации почечных фондов по информированию мировой общественности и политиков, здравоохранения о важности почек для общего состояния здоровья, по повышению осведомленности о значимости и последствиях врожденных, наследственных и приобретенных болезней почек, хронической болезни почек, по принятию стратегии, направленной на снижение частоты, тяжести и влияния заболеваний почек на здоровье и жизнь. О глобальности проблемы болезней почек у детей и взрослых свидетельствует тот факт, что в 2011 г. Политическая декларация «Неинфекционные заболевания», утвержденная на саммите Всемирной организации здравоохранения, включила заболевания почек под пунктом 19. Хроническая болезнь почек в мире является шестой причиной смерти. Ежегодная кампания Всемирного дня почки 2006–2023 ставит медицинские и социально-экономические проблемы, имеющие общемировое значение, и напоминает, что болезни почек являются распространенными, опасными и излечимыми у детей и взрослых. Всемирный день почки – 2023 под девизом «Здоровье почек для всех — готовность к неожиданностям, поддержка уязвимых» обсуждает влияние катастроф, в частности пандемии COVID-19, на оказание специализированной нефрологической помощи населению и на ее ресурсы во всем мире.

Ключевые слова: Всемирный день почки; болезни почек; нефрологическая помощь.

Поступила: 15.02.2023 **Одобрена:** 21.03.2023 **Принята к печати:** 28.04.2023

DOI: https://doi.org/10.17816/PED142155-164
Review Article

WORLD KIDNEY DAY – 2023: KIDNEY HEALTH FOR ALL — PREPARING FOR THE UNEXPECTED, SUPPORTING THE VULNERABLE

© Nadezhda D. Savenkova, Olga P. Grigoreva, Denis D. Batrakov, Anna V. Petrakova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Savenkova ND, Grigoreva OP, Batrakov DD, Petrakova AV. World Kidney Day – 2023: kidney health for all — preparing for the unexpected, supporting the vulnerable. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(2):155–164. DOI: https://doi.org/10.17816/PED142155-164

The article presents the history of World Kidney Day 2006—2023. The World Kidney Day, which started in 2006, has become an annual successful initiative of the International Society of Nephrologists, the International Federation of Kidney Foundations to inform the world community and politicians, healthcare about the importance of kidneys for general health, to raise awareness about the significance and consequences of congenital, hereditary and acquired kidney diseases, chronic kidney disease, to adopt a strategy, aimed at reducing the frequency, severity and impact of kidney diseases on health and life. The global nature of the problem of kidney disease in children and adults is evidenced by the fact that in 2011 the Political Declaration on Non-infectious diseases, approved at the summit of the World Healthcare Organization, included kidney disease under paragraph 19. Chronic kidney disease is the 6th cause of death in the world. The annual campaign of World Kidney Day 2006–2023 poses medical and socio-economic problems of global importance and reminds that kidney diseases affecting children and adults are common, dangerous and curable. World Kidney Day – 2023, under the motto: Kidney Health for all — preparedness for the unexpected, support for the vulnerable discusses the impact of disasters, in particular the COVID-19 pandemic, on the provision of specialized nephrological care to the population and its resources around the world.

Keywords: World Kidney Day; kidney disease; nephrological care.

Received: 15.02.2023 **Revised:** 21.03.2023 **Accepted:** 28.04.2023

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

В 2003 г. президентом Международной Федерации почечных фондов (International Federation of Kidney Foundations — IFKF) была подана идея о проведении Всемирного дня почки (World Kidney Day — WKD) [10]. Международное общество нефрологов (International Society of Nephrology — ISN), Международная Федерация почечных фондов (2006, IFKF) [10] выступили с предложением, что всему миру нужен день почки, чтобы привлечь внимание к растущей глобальной пандемии болезней почек. Авторы указали, что во всем мире у большинства людей с хроническими болезнями почек или артериальной гипертензией, сахарным диабетом диагноз может быть не поставлен до тех пор, пока болезнь не манифестирует или уже находится в конечной стадии. Они также отметили, что в некоторых странах мира пациенты с терминальной почечной недостаточностью не имеют равного доступа к заместительной почечной терапии диализом или трансплантацией. Настало время обратить внимание населения мира на растущую пандемию болезней почек, на профилактику и раннее выявление, своевременное лечение болезней почек [10].

В 2006 г. ISN и IFKF было провозглашено ежегодное мероприятие мирового значения с целью повышения осведомленности широкой общественности, политиков, общественного здравоохранения о значимости заболеваний почек для здоровья и жизни детского и взрослого населения [10]. С 2006 г. ежегодно во второй четверг марта во всем мире стал отмечаться Всемирный день почки (World Kidney Day), на котором обсуждаются медицинские и социальные проблемы, имеющие общемировое значение для населения, государственных систем здравоохранения, политиков, врачей, оказывающих специализированную нефрологическую помощь детскому и взрослому населению [10].

Международные сообщества нефрологов — International Society of Nephrology, International Federation of Kidney Foundation, International Pediatric Nephrology Association European Society for Paediatric Nephrology, российские — Национальная ассоциация нефрологов, Научное общество нефрологов России, Российское диализное общество, Творческое объединение детских нефрологов, Ассоциация педиатров-нефрологов им. проф. А.В. Папаяна, Ассоциация нефроурологов организуют научные форумы, конгрессы, конференции, публикации передовых статей в ведущих нефрологических журналах. Активное участие на Всемирном дне почки принимают ученые-нефрологи и педиатры-нефрологи, осуществляющие специализированную нефрологическую помощь детскому населению мира [1, 10].

ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ ПОЧКИ: 2006–2023

Всемирный день почки – 2006: Ваши почки в порядке / Are your kidneys OK

Первый WKD–2006 манифестировал как масштабное мировое событие, впервые указавшее на растущую пандемию болезней почек населения мира. Прошедший первые Всемирный день почки стал самым известным и значимым мировым событием, в котором приняли участие ученые, специалисты нефрологи, трансплантологии, политики, руководители учреждений здравоохранения, пациенты. Впервые население стран мира было осведомлено о растущей пандемии болезней почек. Повышение осведомленности населения о превентивных мерах предупреждения заболеваний почек, факторах риска, возможностях диагностики и лечения, прогнозе болезней почек для здоровья и жизни делается для того, чтобы люди во всем мире и их почки были здоровы [10].

Всемирный день почки – 2007. Хроническая болезнь почек: распространенная, опасная и поддающаяся лечению / Chronic kidney disease: Common, harmful and treatable

Второй WKD был организован оргкомитетом, ISN, IFKF с целью повышения знаний и осведомленности широкой общественности, политиков, врачей, здравоохранения о тяжелом бремени хронической болезни почек для здоровья и жизни пациентов, для бюджетов здравоохранения всего мира. Глобальная стратегия ставит целью оптимизацию раннего выявления этиологических факторов, нарушений функции почек, лечения начальных стадий, заместительной почечной терапии методом диализа и трансплантации в терминальной стадии хронической болезни почек у педиатрических и взрослых пациентов. WKD–2007 провозгласил, что глобальная стратегия позволит уменьшить распространение, тяжесть и прогрессирование хронической болезни почек, оптимизировать лечение и улучшить качество жизни больных. Для раннего выявления нарушения функции почек у населения необходимо проводить динамическое измерение уровня креатинина в крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации, альбуминурии и протеинурии, артериального давления.

Всемирный день почки – 2008: Ваши изумительные почки / Your amazing kidneys

Третий WKD–2008 стал всемирной кампанией, направленной на повышение уровня осведомленности

о важной роли почек для жизни человека. WKD–2008 расширил представление населения мира о том, как обе почки берегут наш гомеостаз. Широкой общественности приведены сведения о важной роли физиологических функций почек. Обе почки человека за сутки пропускают и очищают от шлаков и токсинов около 200 л крови. Главные функции наших почек: поддержание постоянства объема крови и жидкостей внутренней среды, осмоляльности плазмы крови и концентрации в ней ионов; регуляция и обеспечение нормального артериального давления и кислотно-основного состояния, фосфорно-кальциевого обмена, эритропоэза; синтез гормонов (ренина, эритропоэтина, 1,25-дигидроксихолекальцитриола — витамина D_3, калликреина, простагландинов). Почки экскретируют с мочой воду, продукты обмена, шлаки, лекарства, токсины. Почки играют важную роль в физиологии эндокринной системы. Гормоны альдостерон, стероиды, паратиреоидный и тиреоидные (кальцитонин), антидиуретический, атриальный натрийуретический пептид целенаправленно и специфично в суточном биоритме действуют на почек. Нормальные гомеостатические функции почки обеспечивают наше здоровье, отличное самочувствие и работоспособность.

Всемирный день почки – 2009: Гипертензия и заболевания почек / Hypertension and kidney disease

Четвертый WKD–2009 был посвящен актуальной проблеме артериальной гипертензии у пациентов с наследственными, врожденными и приобретенными заболеваниями почек, хронической болезнью почек. Артериальная гипертензия рассматривается как причина болезней почек и как проявление врожденных, наследственных и приобретенных заболеваний почек, хронической болезни почек у детей и взрослых пациентов. Населению мира приведены данные о причинах, клинических проявлениях, диагностике, осложнениях и лечении артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия является фактором риска развития и тяжелым проявлением хронической болезни почек у пациентов, не получающих и получающих диализ. Раннее выявление артериальной гипертензии у педиатрических и взрослых пациентов, здоровых людей может быть обеспечено систематическим измерением артериального давления.

Всемирный день почки – 2010: Защитите ваши почки, контролируйте диабет / Protect your kidneys, Control diabetes

Пятый WKD–2010 под эгидой ISN, IFKF совместно с Международной Федерацией диабета (International Diabetes Federation) обсуждал глобальную угрозу сахарного диабета 1-го и 2-го типов как основной причины развития терминальной почечной недостаточности у взрослых пациентов. Как известно, в 2006 г. Генеральная Ассамблея Организации Объединенных Наций (ООН) приняла резолюцию, объявляющую сахарный диабет международной проблемой здравоохранения. В мире 240 миллионов людей страдают сахарным диабетом, формируется хроническая болезнь почек в 40 % случаев с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Оргкомитет WKD–2010 привлек внимание общественности и здравоохранения мира к диабетической нефроангиопатии, прогрессирующей до терминальной стадии хронической болезни почек у взрослых пациентов. Серьезность проблемы сахарного диабета 1-го типа у педиатрических и 1-го и 2-го типов у взрослых пациентов требует лечения основного заболевания (диетотерапии и инсулинотерапии) с целью достижения и сохранения компенсации, динамического контроля функции почек с целью выявления ранних стадий диабетической нефроангиопатии, своевременной диагностики и лечения осложнений.

Всемирный день почки – 2011: Защитите свои почки — сохраните свое сердце / Protect your kidneys — Save your heart

Шестой WKD–2011 проходил под девизом: «Защитите свои почки — сохраните свое сердце». Политическая декларация по неинфекционным заболеваниям, утвержденная на саммите ООН в 2011 г., включила заболевания почек под пунктом 19. Болезни почек и сердца взаимосвязаны, при артериальной гипертензии и сердечной недостаточности неизбежно страдают почки. Организационный комитет WKD указал, что сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия приводят к формированию хронической болезни почек. На WKD–2011 обсуждалась проблема сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистых осложнений и смертности у педиатрических и взрослых пациентов с заболеваниями почек, хронической болезнью почек. Пациенты с хронической болезнью почек на додиализных и диализных стадиях имеют высокий риск развития артериальной гипертензии, нарушения сердечного ритма и внезапной сердечной смерти. Сердечно-сосудистые болезни являются ведущей причиной смерти детей, подростков и молодых людей с терминальной почечной недостаточностью на заместительной почечной терапии диализом. Сохранение с нормальной функцией здоровых почек — лучшая защита сердца.

Всемирный день почки – 2012: Пожертвовать – почки для жизни – получить / Donate – Kidneys for life – Receive

Седьмой WKD–2012 рассматривал глобальную проблему заместительной почечной терапии методом трансплантации почки реципиентам и забора – эксплантации органа у доноров. Жизнь педиатрических пациентов с терминальной почечной недостаточностью спасает почечный трансплантат от живого родственного или трупного донора. Трансплантация/пересадка почки живого родственного донора — наиболее эффективный метод замещения утраченной функции собственных почек и обеспечивает высокое качество жизни педиатрических реципиентов. Достижением мировой нефрологии XX в. является внедрение в практику заместительной почечной терапии диализом и трансплантацией почки пациентам с хронической болезнью почек. Оргкомитет WKD–2012 пропагандирует трансплантацию почки как лучший вариант лечения почечной недостаточности у пациентов, донорство почки для замещения утраченной функции собственных почек и спасения жизни больных.

Всемирный день почки – 2013: Почки для жизни — предотвратить атаку почек / Kidneys for life — stop kidney attack

Восьмой WKD–2013 освещал проблему острого повреждения почек у педиатрических и взрослых пациентов. В мире возросла заболеваемость и смертность педиатрических и взрослых пациентов с острым повреждением почек. WKD–2013 ставил своей целью осведомить и предупредить мировую общественность об опасности острого повреждения почек. Оргкомитет, ISN и IFKF указали на стратегию, направленную на предупреждение, раннее выявление и лечение острого повреждения почек у пациентов для уменьшения летальных исходов и прогрессирования в терминальную почечную недостаточность [5]. В конце XX в. отмечена эволюция эпидемиологии педиатрического острого повреждения почек от собственно первичного почечного заболевания к вторичному вследствие системного заболевания или его лечения (кардиохирургической операции по поводу врожденных пороков сердца, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах, гемоглобинопатиях, нейробластоме и др.).

Всемирный день почки – 2014: Хроническая болезнь почек и старение / Chronic kidney disease and aging

Девятый WKD–2014 обсуждал актуальную проблему ранней диагностики и профилактики хронической болезни почек у взрослых и педиатрических пациентов. В терминальной/диализной стадии хронической болезни почек у пациентов развиваются тяжелые проявления и осложнения (артериальная гипертензия, нарушение сердечного ритма, остеодистрофия, дефицит массы, силы и функциональной активности скелетной мускулатуры, депрессия, нарушение сна, пониженная толерантность к физической нагрузке, снижение качества жизни). У молодых людей с хронической болезнью почек на диализе, у которых в детстве развилась терминальная почечная недостаточность, продолжительность жизни сокращается на 40–50 лет в сравнении с продолжительностью жизни населения того же возраста. Миссия WKD–2014 заключалась в повышении осведомленности населения о факторах риска хронической болезни почек, к которым относят сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, ожирение, нарушение липидного и пуринового обмена, врожденные аномалии почек и мочевых путей, характер питания и вредные привычки (курение, алкоголь), использование нефротоксичных препаратов и ряд других.

Всемирный день почки – 2015: Здоровье почек для всех / Kidney health for all

Десятый WKD–2015 по инициативе ISN, IFKF обсуждал решения мировой глобальной проблемы общественного здравоохранения хронической болезни почек у незащищенных слоев населения. В центре внимания WKD были пути решения профилактики, ранней диагностики и лечения хронической болезни почек у незащищенных слоев мирового населения. Ущерб для здоровья от нераспознанной и неизлечимой хронической болезни почек велик у незащищенных слоев населения. В странах с низким или средним уровнем дохода большинство пациентов с хронической болезнью почек не имеют достаточного доступа к жизненно важной заместительной почечной терапии диализом и трансплантацией почки. Для бедных существует неравенство в доступе к заместительной почечной терапии диализом, трансплантацией и к источникам финансирования медицинской помощи [3]. Оргкомитетом WKD–2015 подчеркивалось, что для выявления хронической болезни почек у людей доступны два простых и недорогих теста: альбуминурия и протеинурия в моче, уровень креатинина в крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации [3].

Всемирный день почки – 2016: Заболевания почек и дети / Kidney disease and children

Одиннадцатый WKD–2016 был посвящен заболеваниям почек у детей и начинающимся в детском возрасте болезням почек у взрослых. WKD–2016

сосредоточил внимание мировой общественности, политиков и здравоохранения на значимости и последствиях болезней почек в детском возрасте, на связи болезней почек у детей и взрослых. Наследственные болезни почек (наследственный нефрит и нефротический синдром, тубулопатии, кистозы почек, врожденные аномалии почек и мочевыводящих путей — CAKUT) у взрослых пациентов нередко манифестируют в детском возрасте. Дети, перенесшие острое повреждение почек различной этиологии, имеют высокий риск развития хронической болезни почек в подростковом и взрослом возрасте. Кампания WKD–2016 направлена на повышение осведомленности населения мира о том, что многие заболевания почек и хроническая болезнь почек у взрослых в действительности начинается в детстве [4].

Всемирный день почки – 2017: Заболевания почек и ожирение — здоровый образ жизни для здоровых почек / Kidney disease and obesity — Healthy lifestyle for healthy kidney

Двенадцатый WKD–2017, проводимый под эгидой ISN, IFKF, вынес на обсуждение общую клиническую проблему для специалистов нефрологов и эндокринологов: заболевания почек и ожирение у педиатрических и взрослых пациентов. В мероприятиях и публикациях в журналах, приуроченных WKD–2017, приведены данные о взаимосвязи ожирения и болезней почек, важности здорового образа жизни для предупреждения заболевания почек и ожирения. Ожирение — значимый фактор риска поражения почек и развития хронической болезни почек. Распространенность нарушения функции почек у людей с ожирением составляет от 6,5 до 20,5 %. Здоровый образ жизни, необходимый для сохранения здоровых почек, предусматривает исключение курения, злоупотребление солью, мясной и жирной пищей, алкоголем; использование экологически чистых продуктов и воды, контроль массы тела, артериального давления, уровня глюкозы и холестерина в крови, функции почек, регулярное занятие физической культурой [3].

Всемирный день почки – 2018: Почки и женское здоровье — содержание, ценность, возможности / Kidneys and women's health — include, value, empower

Тринадцатый WKD–2018 проводился в Международный женский день 8 марта, что подчеркнуло особую важность для общества и здравоохранения состояния здоровья женщин, имеющих заболевания почек. Организационный комитет WKD–2018 призвал обсудить проблему здоровья и заболеваний почек у женщин при беременности, среди которых преэклампсия — одна из основных причин острого повреждения почек и летальных исходов, гестационный пиелонефрит, системный васкулит, гломерулонефрит, хроническая болезнь почек на диализе, являющаяся у женщин восьмой ведущей причиной смерти. WKD–2018 выступил за равный доступ к образованию по поводу здоровья и медицинской помощи женщинам, девушкам и девочкам с болезнями почек во всем мире. Решение стоящей проблемы заключается в обеспечении доступа к медицинскому обслуживанию, ранней диагностике и лечению болезней почек для улучшения состояния здоровья женщин, в повышении осведомленности и просвещения женского населения всех стран мира [9].

Всемирный день почки – 2019: Здоровье почек для всех во всем мире — бремя, доступность и неравенство при заболеваниях почек / Kidney health for everyone everywhere — burden, access and disparities in kidney disease

Четырнадцатый WKD–2019 обсуждал тяжесть болезни, доступность медицинской помощи для пациентов с заболеваниями почек. Организационный комитет указывал, что во всем мире миллионы людей страдают болезнями почек и хронической болезнью почек, которая входит в список 20 основных причин смерти. В различных странах мира обеспечение специализированной нефрологической помощью взрослого и детского населения имеет различия в зависимости от социально-экономических, политических факторов. WKD–2019 поставил целью осведомление широкой общественности о бремени болезней почек, несоответствии между причиняемым ущербом для здоровья и жизни и потенциальными возможностями их профилактики и лечения. Указывают на необходимость устранения серьезных социально-экономических, расовых/этнических различий для пациентов в доступности специализированной нефрологической помощи, заместительной почечной терапии диализом и трансплантацией. Стратегия политики и общественного здравоохранения должна быть направлена на устранение различий и обеспечение равенства в вопросах поддержания здоровья почек для населения во всем мире [7].

Всемирный день почки – 2020: Здоровые почки всем и везде — от профилактики и выявления до равного доступа к помощи / Kidney health for everyone everywhere — from prevention to detection and equitable access to care

Пятнадцатый WKD–2020 проходил под девизом: «Здоровые почки всем и везде — от профилактики и выявления до равного доступа к помощи».

Ученые прогнозируют, что к 2040 г. хроническая болезнь почек окажется на пятом месте среди наиболее частых причин сокращения продолжительности жизни во всем мире. WKD–2020 выступил о проведении мероприятий по раннему выявлению болезней почек, профилактике хронической болезни почек и обеспечению равного доступа к специализированной нефрологической помощи всем пациентам везде в мире. WKD–2020 рекомендовал проводить мероприятия по профилактике хронической болезни почек, направленные на выявление у пациентов факторов риска, структурных повреждений в органах мочевой системы, раннюю диагностику и лечение заболевания почек. Всем пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек необходим равный доступ к заместительной почечной терапии методом диализа и трансплантации.

Всемирный день почки – 2021: Здоровые почки для всех и везде — жить хорошо с болезнью почек / Kidney health for everyone everywhere — living well with kidney disease

Шестнадцатый WKD–2021 под девизом «Нормальная жизнь с болезнью почек» был адресован всем в мире. Хроническая болезнь почек с ее проявлениями и проводимое лечение, ограничения в диете, заместительная почечная терапия программным диализом ограничивают качество жизни пациентов. Организационный комитет призвал учреждения здравоохранения, оказывающие специализированную нефрологическую помощь и заместительную почечную терапию, к обеспечению нормальной жизни пациентов с почечными заболеваниями и хронической болезнью почек путем расширения их прав и возможностей, новой стратегии, основанной на сильных сторонах личности, улучшения образования пациентов. Жизнь с хронической болезнью почек сопряжена с трудностями как для самих пациентов, так и для людей, осуществляющих уход за ними. Расширение прав и возможностей пациентов и лиц, осуществляющих уход, повышение осведомленности о болезни, психологической устойчивости, коммуникация и обучение пациента — это путь к нормальной жизни с болезнью почек [6].

Всемирный день почки – 2022: Здоровые почки для всех — преодолеть пробел в знаниях для улучшения ухода за почками / Kidney health for all — bridge the knowledge gap to better kidney care

Семнадцатый WKD–2022 под эгидой ISN, IFKF прошел под девизом: «Преодолеть пробел в знаниях для улучшения качества помощи с целью повышения образованности и осведомленности населения о болезнях почек». Заболевания почек, неравенство в доступности нефрологической помощи в мире и неблагоприятные исходы почечной недостаточности ложатся тяжелым бременем не только на пациентов и их семьи, но и на лиц, осуществляющих уход. WKD–2022 указывает на то, что программы по борьбе с неинфекционными заболеваниями, куда входят болезни почек, сконцентрированы в основном на четырех — сахарном диабете, сердечно-сосудистых, бронхо-легочных, онкологических. Общемировое нефрологическое сообщество стремится к повышению осведомленности населения о профилактике заболеваний почек и к улучшению качества жизни пациентов с болезнями почек путем повышения грамотности и обучения по образу жизни, диете, терапии, поддержке пациентов медицинскими работниками, повышения качества помощи. Организационный комитет WKD–2022 призывает во всем мире всех и каждого быть осведомленными о болезни почек, показателях почечного здоровья, мерах по сохранению здоровых почек. Повышение образования населения, качества профессиональной подготовки нефролога, оказывающего специализированную помощь детскому и взрослому населению, представляется важным и своевременным [8].

Всемирный день почки – 2023: Здоровье почек для всех — готовность к неожиданностям, поддержка уязвимых / Kidney health for all–preparing for the unexpected, supporting the vulnerable

Восемнадцатый WKD–2023, состоявшийся по инициативе ISN, IFKF предложил к обсуждению мировую проблему воздействия на здоровье почек катастрофических локальных событий (землетрясения, наводнения, войны, экстремальные погодные условия) или глобальных (пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19). Катастрофические события оказывают неблагоприятное влияние на функционирование и условия жизни общества в целом, на человеческие, материальные, экономические экологические потери. Пациенты с почечными заболеваниями, составляющие более 850 миллионов человек во всем мире, особенно при катастрофических событиях страдают потому, что доступ к диагностике, стационарному лечению и уходу находится под серьезной угрозой [11].

Оргкомитетом WKD–2023, ISN, IFKF вынесено на обсуждение влияние пандемии COVID-19, с которой столкнулись системы здравоохранения всего мира при оказании основных медицинских

услуг пациентам с болезнями почек. Воздействие COVID-19 на систему здравоохранения в течение 2020–2022 гг. создало дополнительную нагрузку для уязвимой группы пациентов с болезнями почек, которой приходилось сталкиваться с риском заражения во время посещения медицинских учреждений или даже с приостановкой или отменой лечения, не связанного с COVID-19, из-за ограничений возможностей медицинских служб и политики карантина. Службы здравоохранения мира достойно обеспечили пациентам с острыми и хроническими заболеваниями почек, требующим диагностики, ведения и ухода, доступ к специализированной нефрологической помощи и потребность в жизненно важных дорогостоящих методах лечения — диализе и трансплантации. Заболевание новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов усугубило течение хронических болезней почек или у здоровых привело к развитию острого повреждения почек. Готовность к неожиданным событиям приобретает особую важность для педиатрических и взрослых пациентов с заболеваниями почек. Оргкомитет, ISN, IFKF выступили с призывом к странам о необходимости принятия стратегии здравоохранения, в которой приоритетное внимание уделяется профилактике, раннему выявлению и лечению заболевания почек у населения. Службы здравоохранения должны обеспечивать справедливый и надлежащий доступ к уходу за пациентами с хроническими болезнями почек во время чрезвычайных ситуаций.

Национальной ассоциацией нефрологов представлены данные, указывающие на глубокое влияние текущей эпидемиологической ситуации по COVID-19 на основные параметры оказания нефрологической помощи населению и ее ресурсы [2]. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 оказала влияние на течение у пациентов хронических заболеваний почек и хронической болезни почек на диализе с высоким риском летальности. Пациенты с острым повреждением почек, хронической болезнью почек определили риск тяжелейшего течения инфекции COVID-19. У пациентов с COVID-19 поражение почек характеризовалось развитием острого повреждения почек или хронической болезни почек с ухудшением краткосрочных и отдаленных результатов [2]. С учетом принципов и условий функционирования систем здравоохранения, связанных с пандемией, сформулированы основные подходы к поддержанию уровня оказания специализированной нефрологической помощи в условиях пандемии COVID-19 для предупреждения роста неблагоприятных исходов [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всемирный день почки, стартовавший в 2006 г., стал ежегодной успешной инициативой Международного общества нефрологов, Международной Федерации почечных фондов по информированию мировой общественности и политиков, здравоохранения о важности болезней почек для общего состояния здоровья, повышения осведомленности о влиянии заболеваний почек на здоровье и жизнь, последствиях хронической болезни почек, стратегии, направленной на их профилактику и лечение. О глобальности проблемы болезней почек у детей и взрослых свидетельствует тот факт, что в 2011 г. Политическая декларация по неинфекционным заболеваниям, утвержденная на саммите Всемирной организации здравоохранения, включила заболевания почек под пунктом 19. Хроническая болезнь почек в мире является шестой причиной смерти. Ежегодная кампания Всемирного дня почки 2006–2023 обсуждает медицинские и социально-экономические проблемы, имеющие общемировое значение, и напоминает, болезни почек у детей и взрослых являются распространенными, опасными и излечимыми. Всемирный день почки – 2023 под девизом: «Здоровье почек для всех — готовность к неожиданностям, поддержка уязвимых» вынес на обсуждение влияние катастроф, в частности пандемии COVID-19, на оказание специализированной нефрологической помощи населению и на ее ресурсы во всем мире [11].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Длин В.В., Савенкова Н.Д. Всемирный День почки: 2006–2022 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022. Т. 67, № 2. С. 153–157. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-153-157
2. Добронравов В.А., Ватазин А.В., Смирнов А.В., и др. Нефрологическая служба в условиях пандемии COVID-19 (позиция Ассоциации нефрологов) // Нефрология 2021. Т. 25, № 1. С. 9–17. DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-9-17
3. Гарсиа-Гарсиа Г., Джа В. Хроническая болезнь почек у незащищенных слоев населения // Нефрология. 2015. Т. 19, № 2. С. 17–21.
4. Ингелфингер Д., Калантар-Заде К., Шефер Ф. Сосредоточим внимание на периоде детства, предотвратим последствия заболеваний почек // Нефрология. 2016. Т. 20, № 2. С. 10–17.
5. Кам Тао Ли Ф., Бардманн Э.А., Мета Р.Л. Острое почечное повреждение: предупреждение об опасности // Нефрология и диализ 2013. Т. 15. № 1. С. 8–13.
6. Калантар-Задех К., Кам Тао Ли Ф., Тантисаттамо Э., и др. Расширение прав и возможностей пациентов и лиц, осуществляющих уход, — это путь к нормальной жизни с болезнью почек: здоровые почки всем и везде // Нефрология. 2021. Т. 25, № 2. С. 9–17. DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-2-9-17
7. Крю Д.С., Белло А.К., Саади Г. Заболевания почек: бремя болезни и доступность медицинской помощи // Нефрология и диализ. 2019. Т. 21, № 1. С. 9–18. DOI: 10.28996/2618-9801-2019-1-9-18
8. Лэнгхэм Р.Г., Калантар-Заде К., Боннер Э., и др. Здоровые почки для всех: расширить знания и повысить грамотность в вопросах здоровья // Нефрология. 2022. Т. 26, № 2. С. 14–24. DOI: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-14-24
9. Пикколи Д.Б., Альрухами М., Лиу Жи-Хонг, и др. Что мы знаем и что мы не знаем о заболевании почек у женщин; вопросы без ответов и ответы на незаданные вопросы: размышление по поводу Всемирного дня почки и Международного женского дня // Нефрология. 2018. Т. 22, № 2. С. 12–25. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-12-25
10. Collins A.J., Couser W.G., Dircs J.H., et al. Spesial announcement: World Kidney Day: an idea whose time has come // Kidney International. 2006. Vol. 69, No. 5. P. 781–782. DOI: 10.1038/sj.ki.5000250
11. Fogo A., International Society of Nephrology, International Federation of Kidney Foundations. World Kidney Day 2023. https://www.worldkidneyday.org

REFERENCES

1. Dlin VV, Savenkova ND. World Kidney Day: 2006–2022. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022;67(2):153–157. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-153-157
2. Dobronravov VA, Vatazin AV, Smirnov AV, et al. Renal service during the COVID-19 pandemic (Association of nephrologists position statement). *Nephrology*. 2021;25(1):9–17. (In Russ.) DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-9-17
3. Garcia-Garcia G, Jha V. CKD in Disadvantaged Populations. *Nephrology*. 2015;19(2):17–21. (In Russ.)
4. Ingelfinger J, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F. Averting the legacy of kidney disease-focus on childhood. *Nephrology*. 2016;20(2):10–17. (In Russ.)
5. Kam Tam Li P, Burdmann EA, Mehta RL. Acute kidney injury: global health alert. *Nephrology and Dialysis*. 2013;15(1):8–13. (In Russ.)
6. Kalantar-Zadeh K., Kam-Tao Li P., Tantisattamoto E, et al. Living Well with Kidney Disease by patient and care-partner empowerment: Kidney Health for everyone everywhere. *Nephrology*. 2021;25(2):9–17. (In Russ.) DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-2-2-9-17
7. Crews DC, Bello AK, Saadi G. Burden, access, and disparities in Kidney Disease. *Nephrology and Dialysis*. 2019;21(1):9–18. (In Russ.) DOI: 10.28996/2618-9801-2019-1-9-18
8. Langham RG, Kalantar-Zadeh K, Bonner A, et al. Kidney health for all: bridging the gap in kidney health education and literacy. *Nephrology*. 2022;26(2):14–24. (In Russ.) DOI: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-14-24
9. Piccoli GB, Alrukhaimi M, Lio Zhi-Hong, et al. What we do and do not know about women and Kidney Diseases; Questions unanswered and answers unquestioned: reflection on World Kidney Day and International Woman's day. *Nephrology*. 2018;22(2):12–25. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-12-25
10. Collins AJ, Couser WG, Dircs JH, et al. Spesial announcement: World Kidney Day: an idea whose time has come. *Kidney International*. 2006;69(5):781–782. DOI: 10.1038/sj.ki.5000250
11. Fogo A. International Society of Nephrology, International Federation of Kidney Foundations. World Kidney Day 2023. https://www.worldkidneyday.org

◆ Информация об авторах

**Надежда Дмитриевна Савенкова* — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9415-4785; e-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Ольга Павловна Григорьева — канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4353-2237; e-mail: opgrigoreva@mail.ru

Денис Дмитриевич Батраков — студент. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: denissvoy@mail.ru

Анна Васильевна Петракова — студентка. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E- mail: petra150899@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

**Nadezhda D. Savenkova* — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9415-4785; e-mail: Savenkova.n.spb@mail.ru

Olga P. Grigoreva — MD, PhD, Assistant Lecturer of the Department of Faculty Pediatric. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4353-2237; e-mail: opgrigoreva@mail.ru

Denis D. Batrakov — Student. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: denissvoy@mail.ru

Anna V. Petrakova — Student. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: petra150899@gmail.com